



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2020 | TOM 5, № 4 | VOL. 5, № 4

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-4

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-65159 от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

**Учредитель:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

**Адрес редакции и издателя:**

650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,  
Тел./факс: (3842) 73-48-56,  
e-mail: journal\_author@kemsma.ru

**Адрес типографии:**

650024, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а, ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 30.11.2020 г.  
Дата выхода в свет 28.12.2020 г.

Печать офсетная.  
Тираж 950 шт.  
Заказ № 2341.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям:

**14.01.01** – акушерство и гинекология,  
**14.01.04** – внутренние болезни,  
**14.01.05** – кардиология,  
**14.02.01** – гигиена,  
**14.02.02** – эпидемиология,  
**14.03.03** – патологическая физиология (медицинские науки).

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать».

Свободная цена

## Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

### Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

### Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора», директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-4

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

**Founder:** Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)  
ISSN 2542-0941 (Online)

**Editorial/Publisher Address:**

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation  
Phone: +7 (3842) 73-48-56,  
e-mail:  
journal\_author@kemsma.ru

**Printing House Address:**

35a, Sibirskaya Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2020/11/30  
Published on 2020/12/28

Offset printing, 950 copies.

Order № 2341.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:  
**14.01.01** – Obstetrics and Gynecology,  
**14.01.04** – Internal Medicine,  
**14.01.05** – Cardiology,  
**14.02.01** – Hygiene,  
**14.02.02** – Epidemiology,  
**14.03.03** – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Subscription-based distribution.

Subscription index  
P3593 (Russian Post catalogue),  
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

## Fundamental and Clinical Medicine

### Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

### Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasily G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

# СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>	
Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., Кушнир И.Н., Мозес В.Г., Мозес К.Б. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ИЛ-6 (ОЛОКИЗУМАБ) В КУПИРОВАНИИ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 (г. Кемерово, Россия)	с. 8
Дроздова О.М., Ефимова А.Р., Бондаренко Т.Е., Шмакова М.А. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КУЗБАССЕ (г. Кемерово, Россия)	с. 14
Кожкаркина Е.А., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Чеканина О.М. ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ (г. Нижний Новгород, Россия)	с. 21
Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ СКРИНИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА (г. Кемерово, Россия)	с. 30
Шабалдин А.В., Деева Н.С., Сухих А.С., Вавин Г.В. ОСОБЕННОСТИ БЛОКИРОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ МОЛЕКУЛ HLA-DR И HLA-G ФРАКЦИЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА G ЧЕЛОВЕКА, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ МНОГОРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН (г. Кемерово, Россия)	с. 38
Раскина Т.А., Григорьева И.И., Летаева М.В., Иванов В.И., Масенко В.Л. ВЗАИМОСВЯЗЬ САРКОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (г. Кемерово, Россия)	с. 46
Долгушин И.И., Генкель В.В., Савочкина А.Ю., Самусева И.В., Батурина И.Л., Зотова М.А., Емельянов И.В., Кузнецова А.С. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КОЛИЧЕСТВА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК И ЭХОГЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В СОННЫХ АРТЕРИЯХ (г. Челябинск, Россия)	с. 57
Трубникова О.А., Тарасова И.В., Моськин Е.Г., Куприянова Д.С., Сырова И.Д., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОГО КУРСА ФИЗИЧЕСКОЙ ПРЕАБИЛИТАЦИИ (г. Кемерово, Россия)	с. 65
Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Титов Ф.В., Кокина В.А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛОЖЕНИЯ СТОПЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДЕКСА ПОЗИЦИИ СТОПЫ (FPI-6) С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ И БЕССИМПТОМНЫМИ ФОРМАМИ ПЛОСКОСТОПИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 76
Каюкова Е.В., Фефелова Е.В. НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ КАК КОМПОНЕНТ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ (г. Чита, Россия)	с. 84
<b>ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ</b>	
Григорьев Е.В., Иванова О.Н., Краснов В.В., Жданов В.В. ТОП 10 ПУБЛИКАЦИЙ ЖУРНАЛА INTENSIVE CARE MEDICINE 2020 ГОДА (г. Кемерово, Россия)	с. 89
Брусина Е.Б., Чезганова Е.А., Дроздова О.М. АЭРОГЕННЫЙ МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ БОЛЬНИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 97
Оловяникова Р.Я., Макаренко Т.А., Лычковская Е.В., Гудкова Е.С., Мурадян Г.А., Медведева Н.Н., Чекишева Т.Н., Бердников С.И., Семичев Е.В., Малиновская Н.А., Салмина А.Б., Салмин В.В. ХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА КЛЕТКИ (г. Красноярск, Россия)	с. 104
Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ. НОВАЯ ЖИЗНЬ ТЕХНОЛОГИИ (г. Кемерово, Россия)	с. 117
Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Аль-Джефут М. ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (г. Кемерово, Россия; г. Эль-Карак, Иордания)	с. 126
<b>ЛЕКЦИИ</b>	
Волков А.Н., Начева Л.В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ I: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ (г. Кемерово, Россия)	с. 133

# TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
<b>ORIGINAL RESEARCH</b>	
<b>Nadezhda G. Ganyukova, Mikhail I. Likstanov, Marina V. Kosinova, Irina N. Kushnir, Vadim G. Moses, Kira B. Moses</b> EFFICIENCY OF IL-6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB) IN SUPPRESSING INFLAMMATION IN PATIENTS WITH MODERATE COVID-19 PNEUMONIA (Kemerovo, Russian Federation)	p. 8
<b>Olga M. Drozdova, Anna R. Efimova, Tatiana E. Bondarenko, Maria A. Shmakova</b> EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF IXODID TICK-BORNE BORRELIOSIS IN KEMEROVO REGION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 14
<b>Evgeniya A. Koshkarina, Olga V. Kovalishena, Nikolai V. Saperkin, Viktor V. Krasnov, Petr G. Zubarov, Oksana M. Chekanina</b> ASSESSMENT OF CURRENT LABORATORY DIAGNOSIS OF PNEUMOCOCCAL COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (Nizhniy Novgorod, Russian Federation)	p. 21
<b>Daria P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva, Galina V. Artamonova, Olga L. Barbarash</b> ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AS A TOOL FOR DIABETES SCREENING (Kemerovo, Russian Federation)	p. 30
<b>Andrey V. Shabaldin, Nadezhda S. Deeva, Andrey S. Sukhikh, Grigoriy V. Vavin</b> FEATURES OF BLOCKING HLA-DR AND HLA-G BY THE HUMAN IgG FRACTION FROM THE PLASMA OF MULTIPAROUS WOMEN (Kemerovo, Russian Federation)	p. 38
<b>Tatiana A. Raskina, Inessa I. Grigorieva, Marina V. Letaeva, Vadim I. Ivanov, Vladislava L. Masenko</b> SARCOPENIA IS ASSOCIATED WITH SEVERE CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MALE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE (Kemerovo, Russian Federation)	p. 46
<b>Ilya I. Dolgushin, Vadim V Genkel, Albina Y. Savochkina, Irina V Samuseva, Irina L. Baturina, Maria A. Zotova, Ilya V. Emelyanov, Alla S. Kuznetsova.</b> NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AND ECHOGENICITY OF CAROTID ATHEROSCLEROTIC PLAQUES (Chelyabinsk, Russian Federation)	p. 57
<b>Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Evgeniy G. Mos'kin, Daria S. Kupriyanova, Irina D. Syrova, Yulia A. Argunova, Olga L. Barbarash</b> IMPACT OF SHORT-TERM PHYSICAL PREHABILITATION ON PSYCHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (Kemerovo, Russian Federation)	p. 65
<b>Nikita A. Shabaldin, Andrey V. Shabaldin, Fedor V. Titov, Victoria A. Kokina</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FOOT POSITION IN CHILDREN WITH SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC FLATFOOT USING THE FOOT POSTURE INDEX (FPI-6) (Kemerovo, Russian Federation)	p. 76
<b>Elena V. Kayukova, Elena V. Fefelova</b> THE NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AS A COMPONENT OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT(Chita, Russian Federation)	p. 84
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
<b>Evgeniy V. Grigoriev, Oksana N. Ivanova, Viktor V. Krasnov, Vasilii V. Zhdanov</b> TOP 10 PUBLICATIONS OF INTENSIVE CARE MEDICINE JOURNAL 2020 (Kemerovo, Russian Federation)	p. 89
<b>Elena B. Brusina, Evgenia A. Chezganova, Olga M. Drozdova</b> AIRBORNE TRANSMISSION OF HOSPITAL PATHOGENS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 97
<b>Raisa Ya. Olovyannikova, Tatiana A. Makarenko, Elena V. Lychkovskaya, Elizaveta S. Gudkova, Goar A. Muradyan, Nadezhda N. Medvedeva, Tatiana N. Chekischeva, Sergey I. Berdnikov, Evgeniy V. Semichev, Natalia A. Malinovskaya, Alla B. Salmina, Vladimir V. Salmin</b> CHEMICAL MECHANISMS OF NON-THERMAL PLASMA ACTION ON CELLS (Krasnoyarsk, Russian Federation)	p. 104
<b>Tatiana Y. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko</b> RENAL DENERVATION: A NEW LIFE OF THE TECHNOLOGY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 117
<b>Natalia V. Artyumuk, Maria N. Surina, Alina V. Atalyan, Moamar al-Jefout.</b> COVID-19 AND SEXUAL FUNCTION OF WOMEN: A REVIEW (Kemerovo, Russian Federation; Al-Karak, Jordan)	p. 126
<b>LECTURES</b>	
<b>Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva</b> MOLECULAR GENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART I: THEORETICAL BASIS OF PCR DIAGNOSTICS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 133

## Уважаемые коллеги!

Спустя 100 лет после пандемии «испанки», мир вновь столкнулся с биологической угрозой глобального масштаба – новой коронавирусной инфекцией.

Уходящий 2020 год запомнится нам годом самоотверженного труда наших коллег, горькими потерями, преодолением сложнейших проблем, ускоренными темпами развития медицинской науки и успехами в создании вакцин.

В преддверии Нового года редакция журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» желает всем победы над пандемией, новых достижений в науке, здоровья, мира и благополучия!

**Главный редактор**

доктор медицинских наук, профессор  
**Е.Б. Брусина**



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ИЛ-6 (ОЛОКИЗУМАБ) В КУПИРОВАНИИ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

ГАНЮКОВА Н. Г.<sup>1</sup>, ЛИКСТАНОВ М.И.<sup>1</sup>, КОСИНОВА М.В.<sup>1</sup>, КУШНИР И.Н.<sup>1</sup>, МОЗЕС В.Г.\*<sup>2</sup>, МОЗЕС К.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценка эффективности ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) в подавлении гипервоспаления и улучшении исходов лечения пациентов со среднетяжелой пневмонией, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** Сплошным методом были отобраны 48 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющие показания для назначения олокизумаба, были разделены на 2 группы. В группу А (n=29) включались пациенты, получавшие олокизумаб в дозе 160 мг/мл - 0,4 мл подкожно однократно, в группу В (n=19) включались пациенты, не получавшие препарат из-за наличия противопоказаний для его введения. Первой контрольной точкой для получения лабораторных показателей являлись первые сутки накануне введения олокизумаба, второй контрольной точкой – пятые сутки после введения препарата. **Первичным исходом** исследования являлись исходы лечения больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией, **вторичным исходом** исследования являлось влияние олокизумаба на лабораторные критерии цитокинового шторма.

**Результаты.** Во второй контрольной точке исследования показатели SpO<sub>2</sub> составили 90% (88;92) в группе А и 90% (88;93) в группе В, U<sub>[29;19]</sub>=220,5, p=0,99; на ИВЛ находились 0% и 21,1% пациентов соответственно,

p=0,001; лабораторные критерии цитокинового шторма соответственно составили: С-реактивный белок 5,6 (1,8;13,5) и 23 (17;92,5) мг/л (U<sub>[29;19]</sub>=61, p=0,0002), ферритин 325 (200;700) и 215 (186;526) нг/мл (U<sub>[29;19]</sub>=119,5, p=0,41), D-димер 827 (378;1940) и 1464 (677;4600) нг фибриноген-экв. ЕД/мл (U<sub>[29;19]</sub>=197,5, p=0,16), лейкоциты 5,9 (4,8;6,2) и 7,6 (6,6;12)\*10<sup>9</sup>/л (U<sub>[29;19]</sub>=162,5, p=0,03), лимфоциты 1,3 (0,8;2,1) и 1,5 (1;2,1)\*10<sup>9</sup>/л (U<sub>[29;19]</sub>=225, p=0,44). Выздоровление зарегистрировано у 96,5% пациентов в группе А и у 78,9% в группе В, p=0,05; смерть произошла у 3,5% и у 21,1% пациентов соответственно, p=0,05.

**Заключение.** В настоящем исследовании олокизумаб продемонстрировал способность снижать клинические проявления (гипертермию) и некоторые биохимические предикторы цитокинового шторма: СРБ и уровень лейкоцитов. Также при введении препарата были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, и большая частота положительных исходов лечения.

**Ключевые слова:** коронавирус, пневмония, ингибиторы ИЛ-6.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., Кушнир И.Н., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-COV-2. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 8-13. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич, 650000, Кемерово, Притомская набережная 3а-55, vadimmoses@mail.ru

© Ганюкова Н.Г. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# EFFICIENCY OF IL-6 INHIBITOR (OLOKIZUMAB) IN SUPPRESSING INFLAMMATION IN PATIENTS WITH MODERATE COVID-19 PNEUMONIA

NADEZHDA G. GANYUKOVA<sup>1</sup>, MIKHAIL I. LIKSTANOV<sup>1</sup>, MARINA V. KOSINOVA<sup>1</sup>, IRINA N. KUSHNIR<sup>1</sup>, VADIM G. MOSES<sup>1\*\*</sup>, KIRA B. MOSES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To study the efficiency of IL-6 inhibitor olokizumab in suppressing the inflammation and improving treatment outcomes in patients with moderate COVID-19 pneumonia.

**Materials and Methods.** We enrolled 48 patients with confirmed COVID-19 pneumonia who had indications for the treatment with olokizumab. Treatment group (n = 29) included patients who received a single subcutaneous injection of olokizumab (0.4 mL, 160 mg/mL) while placebo group (n = 19) included those who did not receive the drug because of contraindications. Inflammatory markers (C-reactive protein, white blood cell count, lymphocyte count, ferritin and D-dimer) have been evaluated on the 1<sup>st</sup> and the 5<sup>th</sup> day after the administration of olokizumab. Efficiency of olokizumab was assessed by the treatment outcome and suppression of cytokine storm.

**Results.** At the 5<sup>th</sup> day, SpO<sub>2</sub> was 90% (88; 92-93) in both groups, yet none of the patients in the treatment group required a mechanical ventilation, in contrast to 21.1% patients in the placebo group (p = 0.001). In-

flammatory parameters were also reduced in the treatment group according to the measurements of serum C-reactive protein (5.6 (1.8;13.5) and 23 (17;92.5) mg/L in the treatment and placebo group, respectively, p = 0.0002) and white blood cell count (5.9 (4.8;6.2) and 7.6 (6.6;12) \*10<sup>9</sup>/L in the treatment and placebo group, respectively, p=0.03). No statistically significant differences were registered regarding serum ferritin (325 (200; 700) and 215 (186; 526) ng/mL, p = 0.41), D-dimer (827 (378; 1940) and 1464 (677; 4600) ng FEU/mL, p = 0.16) and lymphocyte count (1.3 (0.8; 2.1) and 1.5 (1; 2.1)\*10<sup>9</sup>/L, p =0.44). Death was registered in 3.5% and 21.1% of patients in the treatment and placebo group, respectively, (p = 0.05).

**Conclusion.** Olokizumab ameliorated the progression of COVID-19 pneumonia, improved treatment outcomes and reduced systemic inflammation.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, IL-6 inhibitors.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Nadezhda G. Ganyukova, Mikhail I. Likstanov, Marina V. Kosinova, Irina N. Kushnir, Vadim G. Moses, Kira B. Moses. Efficiency of IL-6 inhibitor (olokizumab) in suppressing inflammation in patients with moderate COVID-19 pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 8-13. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>

### \*\*Corresponding author:

Prof. Vadim G. Moses, 3a-55, Pritomskaya Naberezhnaya, Kemerovo, 650000, Russian Federation, e-mail: vadimmoses@mail.ru  
© Nadezhda G. Ganyukova et al.

## Введение

Штамм SARS-CoV-2 был выделен в январе 2020 года и ассоциирован с атипичной пневмонией, сопровождающейся тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS). За последние семнадцать лет это седьмой респираторный коронавирус, который поражает человека: HCoV-229E (*Alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*Betacoronavirus*), HCoV-NL63 (*Alphacoronavirus*)

и HCoV-229E (*Betacoronavirus*) вызывают инфекции средних отделов дыхательных путей; SARS-CoV (*Betacoronavirus*) и Ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) (*Betacoronavirus*) часто приводят к тяжёлому поражению нижних отделов дыхательных путей и сопровождаются высоким риском смерти [1,2].

Пока еще идет накопление данных о патогенезе новой коронавирусной инфекции, однако

уже можно утверждать, что тяжелое течение заболевания, сопровождающееся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), гипервоспалением и полиорганной недостаточностью, развивается у 8 – 15% больных, а смертность у данной категории пациентов достигает 14 – 66% [3,4]. Триггерами тяжелого течения заболевания и смертности считаются пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания [5].

Среди лабораторных предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции большой интерес вызывает интерлейкин 6 (IL-6). Вместе с IL-1 он индуцирует синтез ферритина, высокий уровень которого ассоциируется с вторичным синдромом активации макрофагов (САМ) и гемофагоцитарным лимфогистоцитозом (ГЛГ) – следствием массивированной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией. Даже умеренно повышенный уровень IL-6, превышающий 80 пг/мл у пациентов с COVID-19, коррелирует с высокой частотой дыхательной недостаточности [6]. Более того, уровень вiremии SARS-CoV-2, который ассоциирован с вероятностью цитокинового шторма (состояние, вызванное обширной активацией иммунной системы и, как следствие, чрезмерной выработкой цитокинов и хемокинов), также сильно коррелирует с высокими уровнями IL-6 в сыворотке крови [7]. Все эти данные делают IL-6 потенциальной мишенью для применения таргетной терапии его ингибиторами у больных с цитокиновым штормом.

В Российской Федерации временные клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» регламентируют назначение таргетной терапии ингибиторами IL-6 при среднетяжелой форме пневмонии, целью которой является подавление гипервоспаления и предотвращение развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19 [8]. Одновременно с этим во временных клинических рекомендациях оговаривается факт, что в настоящее время недостаточно данных об их эффективности и безопасности, что требует больше исследований в этом направлении.

### Цель исследования

Оценка эффективности ингибитора IL-6 (олокизумаба) в подавлении гипервоспаления и улучшении исходов лечения пациентов со среднетяжелой пневмонией, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

### Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 на базе перепрофилированного инфекционного госпиталя ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева». Сплошным методом были отобраны 48 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющие показания для назначения олокизумаба.

Критериями включения на данном этапе были: наличие у пациента подтвержденной среднетяжелой пневмонии (КТ 2-3) с двумя и более клиническими и лабораторными признаками цитокинового шторма – снижение SpO<sub>2</sub>, СРБ >30 мг/л, лихорадка >38° С в течение 3 дней, число лейкоцитов <3,0\*10<sup>9</sup>/л, абсолютное число лимфоцитов < 1,0\*10<sup>9</sup>/л [8].

Критериями исключения являлось наличие у пациента легкой (КТ 1) или тяжелой пневмонии (КТ 4), отсутствие пневмонии, наличие среднетяжелой пневмонии (КТ 2–3) с отсутствием двух и более клинических и лабораторных признаков цитокинового шторма.

Затем пациенты были разделены на 2 группы А и В.

В группу А (n=29) включались пациенты получавшие олокизумаб (гуманизированные моноклональные антитела изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработанные в качестве антагониста ИЛ-6) в дозе 160 мг/мл – 0,4 мл подкожно однократно.

В группу В (n=19) включались пациенты, не получавшие олокизумаб из-за наличия противопоказаний для его введения (сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; вирусный гепатит В; сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом; иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов; нейтропения < 0,5\*10<sup>9</sup>/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм; тромбоцитопения < 50\*10<sup>9</sup>/л; беременность).

Все пациенты получали одинаковую противовирусную и антибактериальную терапию в рамках временных клинических рекомендаций версия 8.1. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

**Первой контрольной точкой** для получения лабораторных показателей являлись первые сутки накануне введения олокизумаба, **второй контрольной точкой** – пятые сутки после введения препарата.

**Первичным исходом** исследования являлись исходы лечения больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией. **Вторичным исходом** исследования являлось влияние олокизумаба на лабораторные критерии цитокинового шторма у больных со среднетяжелой пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: *n* – объем анализируемой подгруппы, *p* – достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения описывались медианой (*Me*) и межквартильным интервалом, относительные величины – процентными долями. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$ . При проверке нулевых гипотез, критическое значение уровня статистической значимости, принималось равным 0,05.

## Результаты

Возраст пациентов составил 55 (51;54) лет в

группе А и 67 (60;73) лет в группе В,  $U_{[29;19]}=126,5$ ,  $p=0,001$ . В обеих группах преобладали женщины: 52,6% и 68,9% соответственно,  $p=0,134$ . Двухсторонняя пневмония была выявлена у 100% в группе А и у 94,7% в группе В (у 5,3% в группе В была выявлена односторонняя пневмония),  $p=0,211$ . В первой контрольной точке исследования на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 3,4% в группе А и 0% в группе В,  $p=0,413$ ; на неинвазивной ИВЛ – 10,3% и 5,2% соответственно,  $p=0,533$ ; показатели *SpO2* составили 90% (88;92) и 90% (88;93) соответственно,  $U_{[29;19]}=220,5$ ,  $p=0,99$ ; показатели температуры тела 38° С (37;38,6) и 37,8° С (37;38,4) соответственно,  $U_{[29;19]}=236,5$ ,  $p=0,414$ . Лабораторные показатели пациентов на первой контрольной точке исследования представлены в таблице 1.

Медиана суток, на которые олокизумаб был введен пациентам группы А от начала заболевания, составила 3 (2;7).

В группе А пребывание в отделении интенсивной терапии составило 0 (0;5) суток, в группе В 0 (0;1) суток соответственно,  $U_{[29;19]}=198,5$ ,  $p=0,104$ .

В группе А нормализация температуры после введения препарата произошла на 1 (0;1) сутки, в группе В – на 3 (1;6) сутки соответственно,  $U_{[29;19]}=154$ ,  $p=0,0009$ .

Показатели *SpO2* во второй контрольной точке исследования составили 90% (88;92) в группе А и 90% (88;93) в группе В,  $U_{[29;19]}=220,5$ ,  $p=0,99$ ; на ИВЛ находились 0% и 21,1% пациентов соответственно,  $p=0,001$ .

Показатель Inflammatory marker	Группа А Treatment group n = 29	Группа В Placebo group n = 19	P
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	106 (66,4; 137)	80,7 (42,1; 111)	0,06
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	350,9 (200; 724)	314,8 (181; 822)	0,86
Д-димер, нг фиб.-экв. ЕД/мл D-dimer, FEU/mL	1522 (703; 3214)	1645 (630; 2543)	0,75
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л White blood cell count, *10 <sup>9</sup> /L	6,6 (4,9; 9,5)	7,4 (5,2; 11,6)	0,25
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л Lymphocyte count, *10 <sup>9</sup> /L	0,9 (0,7; 1,1)	1,1 (0,6; 1,7)	0,34

Таблица 1.

Лабораторные показатели пациентов в первой контрольной точке исследования

Table 1.

Inflammatory markers in the patient serum on the 1st day after the administration of olokizumab

Показатель Inflammatory marker	Группа А Treatment group n = 29	Группа В Placebo group n = 19	P
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	5,6 (1,8; 13,5)	23 (17; 92,5)	0,0002
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	325 (200; 700)	215 (186; 526)	0,41
Д-димер, нг фиб.-экв. ЕД/мл D-dimer, FEU/mL	827 (378; 1940)	1464 (677; 4600)	0,16
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л White blood cell count, *10 <sup>9</sup> /L	5,9 (4,8; 6,2)	7,6 (6,6; 12)	0,03
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л Lymphocyte count, *10 <sup>9</sup> /L	1,3 (0,8; 2,1)	1,5 (1; 2,1)	0,44

Таблица 2.

Лабораторные показатели пациентов во второй контрольной точке исследования

Table 2.

Inflammatory markers in the patient serum on the 5th day after the administration of olokizumab

Исход лечения: выздоровление зарегистрировано у 96,5% пациентов в группе А и у 78,9% в группе В,  $p=0,05$ ; смерть произошла у 3,5% и у 21,1% пациентов соответственно,  $p=0,05$ .

## Обсуждение

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нередко наблюдаемого при новой коронавирусной инфекции, ведущая роль отводится двум ключевым факторам – повреждению альвеол и синдрому полиорганной недостаточности (СПОН), которые, в свою очередь, обусловлены гиперпродукцией цитокинов и хемокинов. В литературе этот феномен описан как цитокиновый шторм или синдром высвобождения цитокинов. Буквально с первых исследований было доказано, что как легкие, так и тяжелые формы заболевания приводят к изменениям в подгруппах циркулирующих лейкоцитов и секреции цитокинов, особенно IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IP-10 (IFN-индуцированный белок 10), IL-17, MCP-3 (моноцитарный хемотаксический фактор-3) и IL-1ra. Тем не менее, несмотря на установленную связь между тяжестью заболевания, вирусной нагрузкой и высвобождением цитокинов и хемокинов, до сих пор неясно, какие молекулярные триггеры способствуют возникновению цитокинового шторма, и почему он может быстро перейти в ОРДС или СПОН с летальным исходом у части пациентов. Несмотря на это, практически сразу начались клинические исследования эффективности терапии, направленной на иммунный ответ и сдерживающей цитокиновый шторм у пациентов с COVID-19. В настоящее время для снижения уровня цитокинов применяются несколько направлений, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Кортикостероиды включены в большинство клинических рекомендаций, касающихся лечения больных COVID-19. По данным Wang D (2020), частота их назначения в отделениях интенсивной терапии достигает 72%, однако при-

ем кортикостероидов связан с потенциальным риском краткосрочных и долгосрочных нежелательных побочных эффектов [9]. У тяжелобольных пациентов к ним относятся гипергликемия, повышенный риск инфекций (включая бактериальные и грибковые) и развитие рефрактерного к терапии септического шока.

Применение гемофильтрации связано с необходимостью специального оборудования, а сама методика не обладает доказанной эффективностью в купировании цитокинового шторма [10].

Еще одним перспективным направлением является применение таргетной терапии ингибиторами IL-6. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции чаще всего выявляется повышение IL-6, что делает его потенциальной мишенью для таргетной терапии. Сегодня зарегистрировано более 70 клинических испытаний ингибиторов IL-6: тоцилизумаба, сарилумаба, силтуксимаба, клазакизумаба, олокизумаба. Уже полученные результаты некоторых исследований продемонстрировали спорную эффективность некоторых из перечисленных выше препаратов, что заставило отдельных производителей либо отказаться от дальнейших испытаний, либо продолжить накопление данных в отношении результатов терапии [11].

В настоящем исследовании олокизумаб продемонстрировал способность снижать клинические проявления (гипертермию) и некоторые биохимические предикторы цитокинового шторма: СРБ и уровень лейкоцитов [12]. Также при введении препарата были выявлены положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, и большая частота положительных исходов лечения. Следует, однако, отметить, что в настоящем исследовании отсутствовала рандомизация пациентов, что не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности олокизумаба в купировании гипервоспаления и улучшении исходов лечения при среднетяжелой пневмонии, обусловленной штаммом SARS-CoV-2.

## Литература / References:

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed: 29.07.2020.
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 182. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c_2). Accessed: 29.07.2020.
3. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive num-

- bers. *Proc Biol Sci.* 2007;274(1609):599-604. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754>
4. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020;93:284-286. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
  5. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):967. <https://doi.org/10.3390/jcm9040967>
  6. Miller JC. A note on the derivation of epidemic final sizes. *Bull Math Biol.* 2012;74(9):2125-2141. <https://doi.org/10.1007/s11538-012-9749-6>
  7. Rodpothong P, Auewarakul P. Viral evolution and transmission effectiveness. *World J Virol.* 2012;1(5):131-134. <https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i5.131>
  8. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1505-1512. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>
  9. Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(4):235-238. <https://doi.org/10.1136/jech.53.4.235>
  10. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 46. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200327-sitrep-67-covid-19.pdf?sfvrsn=b65f68eb\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200327-sitrep-67-covid-19.pdf?sfvrsn=b65f68eb_4). Accessed: 29.07.20.

## Сведения об авторах

**Ганюкова Надежда Григорьевна**, кандидат медицинских наук, главный пульмонолог Кемеровской области, врач отделения пульмонологии ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).  
**Вклад в статью:** обследование и лечение больных.  
**ORCID:** 0000-0001-8407-7379

**Ликстанов Михаил Исаакович**, доктор медицинских наук, главный врач ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).  
**Вклад в статью:** научное консультирование, утверждение окончательной версии для публикации.  
**ORCID:** 0000-0001-6679-1245

**Косинова Марина Владимировна**, кандидат медицинских наук, главный гематолог Кемеровской области, заместитель главного врача по терапии ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).  
**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования.  
**ORCID:** 0000-0001-9181-6184

**Кушнир Ирина Николаевна**, кандидат медицинских наук, главный ревматолог Кемеровской области, врач ревматологического центра ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).  
**Вклад в статью:** обследование и лечение больных.  
**ORCID:** 0000-0002-3370-3031

**Мозес Вадим Гельевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); заместитель главного врача по науке ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22)  
**Вклад в статью:** редактирование статьи.  
**ORCID:** 0000-0002-3269-9018

**Мозес Кира Борисовна**, главный гастроэнтеролог Кемеровской области, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).  
**Вклад в статью:** написание статьи.  
**ORCID:** 0000-0003-2906-6217

Статья поступила: 03.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Nadezhda G. Ganyukova**, MD, PhD, Chief Regional Pulmonologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).  
**Contribution:** provided the medical care.  
**ORCID:** 0000-0001-8407-7379

**Dr. Mikhail I. Likstanov**, MD, DSc, Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0001-6679-1245

**Dr. Marina V. Kosinova**, MD, PhD, Chief Regional Hematologist, Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).  
**Contribution:** conceived and designed the study.  
**ORCID:** 0000-0001-9181-6184

**Dr. Irina N. Kushnir**, MD, PhD, Chief Regional Rheumatologist, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).  
**Contribution:** provided the medical care.  
**ORCID:** 0000-0002-3370-3031

**Prof. Vadim G. Moses**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-3269-9018

**Dr. Kira B. Moses**, MD, Chief Regional Gastroenterologist, Assistant Professor, Department of Outpatient Care, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0003-2906-6217

Received: 03.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-14-20>

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КУЗБАССЕ

ДРОЗДОВА О.М.<sup>1\*</sup>, ЕФИМОВА А.Р.<sup>2</sup>, БОНДАРЕНКО Т.Е.<sup>3</sup>, ШМАКОВА М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Кемеровской области, г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая инфекционная больница», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить эпидемиологические закономерности распространения иксодовых клещевых боррелиозов в Кемеровской области

**Материалы и методы.** Выполнено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование распространения иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в Кемеровской области за 15 лет (2005–2019 гг.). Изучена динамика заболеваемости, определены группы, время, территории риска, условия заражения на основании ретроспективного анализа 3133 случаев ИКБ. Исследовано 1000 клещей рода *Ixodes* с растительности для выявления ДНК ИКБ, вызванных *Borrelia burgdorferi s. l.* и *Borrelia miyamotoi*. Обследовано 98 больных с клещевыми лихорадками неясной этиологии для выявления ДНК возбудителей болезни Лайма и клещевых возвратных лихорадок (КВЛ) методом ПЦР. Антитела к боррелиям в сыворотках крови пациентов выявляли в ИФА. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2010. Доверительные интервалы интенсивных показателей рассчитывали для доверительной вероятности 95%.

**Результаты.** В структуре инфекций, передаваемых клещами (ИПК), с 2005 по 2019 гг. доля болезни иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) составила 29,88% [95%ДИ=27,25-32,61]. Инцидентность ИКБ выросла в 2,8 раза с 3,22<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> [95%ДИ=3,20-4,57] в 2005 г. до 9,20<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> [95%ДИ=12,47-15,31] в 2019 г. Ежегодно около 30 тысяч человек обращались в МО по

поводу нападения клещей. Частота укусов колебалась от 813,51<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> [95%ДИ=804,05-825,50] до 1506,10<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> [95%ДИ=1491,57-1520,02]. Две трети пострадавших подверглись нападению клещей во время неорганизованного отдыха в лесу, сбора дикоросов и работы на садовых участках. Для ИКБ Кемеровской области характерна выраженная весенне-летняя сезонность с максимальной заболеваемостью в июне. Установлен более высокий уровень инцидентности населения сельской местности по сравнению с городским. В возрастных группах максимальные показатели зарегистрированы у населения старше 40 лет. При исследовании 1000 клещей ДНК *Burgdorferi sensu lato s. l.* выявлена у 32,5%, ДНК *B. miyamotoi*, возбудителя клещевой возвратной лихорадки, у 5,2%. У 13,26% пациентов с диагнозом клещевая лихорадка была выделена ДНК *B. miyamotoi*, у 4,08% ДНК *B. Burgdorferi s. l.* Этиология заболеваний подтверждена серологическими исследованиями. Следовательно, в группе ИПК *B. miyamotoi*, является одной из этиологических причин клещевых лихорадок неустановленной этиологии на изучаемой территории.

**Заключение.** Установлено широкое распространение ИКБ на территории Кузбасса с тенденцией к росту и выраженной сезонностью в весенне-летнее время. Установлена высокая инцидентность сельского населения и взрослого населения старше 40 лет. Северные территории области – территории максимального риска ИКБ. Выявлен высокий уровень инфицированности клещей рода *Ixodes persulcatus* боррели-

## Для цитирования:

Дроздова О.М., Ефимова А.Р., Бондаренко Т.Е., Шмакова М.А. Эпидемиологические аспекты клещевых боррелиозов в Кузбассе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 14-20. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-14-20>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Дроздова Ольга Михайловна, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: om-drozdova@mail.ru

© Дроздова О.М. и др.

ями комплекса *Burgdorferi s. l.* и возбудителями возвратных лихорадок – *B. miyamotoi*. Одной из этиологических причин клещевых лихорадок неустановленной этиологии на изучаемой территории является *B. miyamotoi*. Следовательно, на территории Кузбасса кроме болезни Лайма распространены клещевые возвратные лихорадки, вызванные *B. miyamotoi*.

**Ключевые слова:** клещевые боррелиозы, этиология, диагностика, заболеваемость.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Данная работа не имела источников финансирования.

**ORIGINAL RESEARCH**

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF IXODID TICK-BORNE BORRELIOSIS IN KEMEROVO REGION

Olga M. Drozdova<sup>1\*\*</sup>, Anna R. Efimova<sup>2</sup>, Tatiana E. Bondarenko<sup>3</sup>, Maria A. Shmakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup>Kemerovo Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** To study the epidemiological patterns of Lyme disease in the Kemerovo Region.

**Materials and Methods.** We performed a descriptive and retrospective epidemiological study of 3,133 cases to investigate the spread of Lyme disease in the Kemerovo Region during the recent 15 years (2005-2019). 1,000 ticks of the *Ixodes* genus were investigated for the presence of *Borrelia burgdorferi sensu lato s. l.* and *Borrelia miyamotoi* DNA, while 98 patients with tick-borne fevers of unknown aetiology were examined to identify the DNA of the causative agents of ixodid tick-borne borreliosis and tick-borne recurrent fevers by PCR. Antibodies to *Borrelia* in the patient serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** In the structure of tick-borne infections over the study period, the proportion of ixodid tick-borne borreliosis was 29.88% [95% CI = 27,25-32,61]. The incidence demonstrated a 2,8-fold increase from 3.220<sup>0/0000</sup> [95% CI = 3,20-4,57] in 2005 up to 9,200<sup>0/0000</sup> [95% CI = 12,47-15,31] in 2019. Annually, around 30,000 people suffered from the tick attack. Bite rates ranged from 813.51<sup>0/0000</sup> [95% CI = 804,05-825,50] to 1506.10<sup>0/0000</sup> [95% CI = 1491,57-1520,02]. Two-thirds of the victims were

attacked by ticks during the unorganized recreation in the forest, gathering wild plants and working in the garden plots. Lyme disease was characterised by a spring-summer seasonality with a maximum incidence in June. Rural population showed a higher level of ixodid tick-borne borreliosis incidence as compared to the urban population. In age groups, the maximum rates were recorded in the individuals over 40 years of age. Northern territories of the region showed the highest prevalence of ixodid tick-borne borreliosis. In a study of 1000 ticks, DNA of *Burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi* was detected in 32.5% and 5.2%, respectively. In contrast, *B. miyamotoi* prevailed in patients with tick-borne fevers (13.26% of positive cases in comparison with 4.08% for *B. Burgdorferi s. l.* Tick-borne aetiology of the diseases was confirmed by the enzyme-linked immunosorbent assay measurements.

**Conclusions.** Ixodid tick-borne borreliosis is prevalent in Kemerovo Region, demonstrating an upward and seasonal trend. Risk groups include rural population and those > 40 years of age. A high level of *Ixodes persulcatus*-mediated transmission of *B. burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi* infections was revealed; the latter agent often caused tick-borne fevers of unknown etiology.

◀ English

**For citation:**

Olga M. Drozdova, Anna R. Efimova, Tatiana E. Bondarenko, Maria A. Shmakova. Epidemiological aspects of Ixodid Tick-Borne Borreliosis in Kemerovo Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 14-20. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-14-20>

**\*\*Corresponding author:**

Olga M. Drozdova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056, Russian Federation, E-mail: om-drozdova@mail.ru  
© Olga M. Drozdova et al.

**Keywords:** tick-borne borrelioses, causes, diagnosis, morbidity.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

## Введение

Природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами (ИПК) на протяжении многих лет сохраняют свою актуальность на большинстве территорий Российской Федерации. Активное преобразование природных ландшафтов, искусственная трансформация природных очагов, вмешательство человека в закрытую экосистему сопровождаются расширением нозоареала, ростом числа антропоургических очагов, появлением переносчиков в городской черте и на территориях, ранее считавшихся благополучными по ИПК, определяют эпидемиологические особенности этих инфекций в современных условиях и требуют постоянного эпидемиологического и эпизоотологического надзора и контроля [1].

Ежегодно в медицинские организации РФ по поводу присасывания клещей обращаются 400–550 тыс. человек. Самыми распространенными заболеваниями на современном этапе из группы инфекций, передающихся клещами, являются иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). В 2019 году ИКБ регистрировался в 75 субъектах. Всего выявлено 8 тыс. случаев ИКБ, заболеваемость соответственно составила 5,48 на 100 тыс. населения [1].

Возбудителями ИКБ являются спирохеты, относимые к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* s. l. В комплексе выделяют генетическую группу (вид) возбудителей ИКБ, патогенных для человека: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, которые определяют классический иксодовый клещевой боррелиоз.

В 1995 г. в Японии из клещей *I. persulcatus* была выделена ДНК нового вида боррелий, получившая название *Borrelia miyamotoi*. Молекулярно-генетический анализ показал принадлежность этого микроорганизма к отдельной группе возбудителей возвратных лихорадок. Патогенность *B. miyamotoi* была признана в 2011 году [2, 3, 4, 5]. Заболевание, вызванное этим видом боррелий, относится к отдельной группе – иксодовым клещевым боррелиозам, которые вызываются *B. miyamotoi* (ИКБ-БМ), отличаются отсутствием эритемы, более длительным инкубационным периодом, острым началом, более высокой температурой и выраженным ознобом по сравнению

с классическим ИКБ. Эта «новая» инфекция широко распространена в России, заболеваемость ИКБ – БМ может быть сопоставима с заболеваемостью ИКБ в эритемной форме, вызываемой *B. burgdorferi sensu lato* [6, 7]. В циркуляции возбудителя принимают участие мелкие мышевидные грызуны, в межэпидемический период возбудитель сохраняется в клещах [8]. Большое значение в распространении боррелиозов, в том числе ИКБ-БМ, принадлежит клещам рода *Ixodes*, широко распространенным на сибирских территориях.

## Цель исследования

Изучить эпидемиологические закономерности распространения клещевых боррелиозов в Кемеровской области.

## Материалы и методы

Выполнено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование распространения ИКБ за 2005–2019 гг. в Кемеровской области. Использованы данные форм официальной отчетности Управления Роспотребнадзора по Кемеровской области за 2005–2019 гг. За этот период зарегистрировано 3133 больных ИКБ, и 473442 человека обратились в МО по поводу укусов клещами. Исследовано 1000 клещей рода *Ixodes*, собранных на флэг с растительности северных районов области в эпидемический сезон 2018–2019 гг. для выявления ДНК ИКБ и ДНК ИКБ-БМ.

В Кузбасской клинической инфекционной больнице (г. Кемерово) обследовано 98 госпитализированных пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями неустановленной этиологии, возникшими после укуса клеща, для выявления маркеров ИКБ и ИКБ-БМ.

ДНК возбудителей ИКБ выявляли с использованием наборов «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi* s. l.» производства ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва. Для определения ДНК *B. miyamotoi* использовали ПЦР с детекцией в режиме реального времени и наборы реагентов «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*» (АО «Вектор-Бест», Россия). Для выделения нуклеиновых кислот использован набор реагентов «РеалБест экстракция 100».

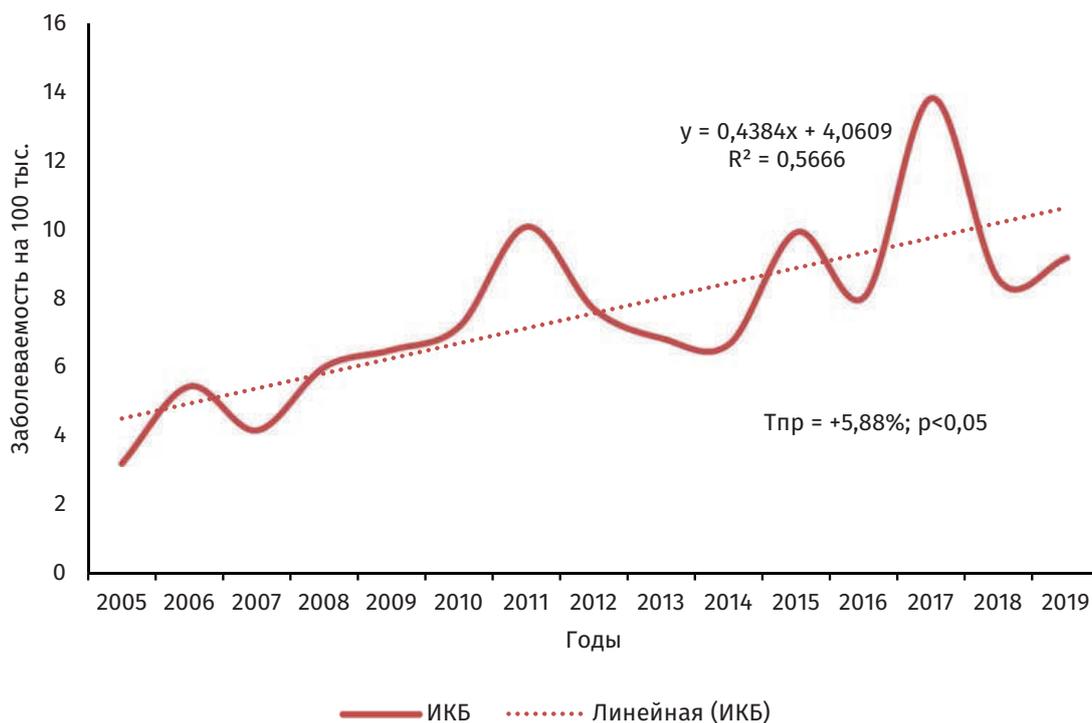


Рисунок 1.

Многолетняя динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Кемеровской области за 2005–2019 годы.

Figure 1.

Long-term dynamics of ixodid tick-borne borreliosis incidence in the Kemerovo Region (2005–2019).

Наличие в сыворотках крови пациентов с предварительным диагнозом клещевая лихорадка антител класса М и G ИКБ выявляли с помощью наборов для ИФА «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБестIgG» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2010. Доверительные интервалы интенсивных показателей рассчитывали для доверительной вероятности 95%.

## Результаты и обсуждение

За последние 15 лет (2005–2019 гг.) на территории зарегистрировано 3133 случая ИКБ. Доля боррелиозов в структуре инфекций, передаваемых клещами (ИПК), выросла 16,37% [95%ДИ=13,40-19,69] в 2005 году до 42,62% [95%ДИ=38,61-46,70] в 2019-м. В среднем у каждого третьего заболевшего с 2005 по 2019 гг. (29,88% [95%ДИ=27,25-32,61]) был диагностирован ИКБ.

Многолетняя динамика заболеваемости отличалась тенденцией к росту (рисунок 1). Темп тенденции +5,88 ( $p < 0,05$ ). Инцидентность ИКБ выросла в 2,8 раза с 3,22<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=3,20-4,57] в 2005 году до 9,20<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=8,26-10,60] в 2019. Средняя многолетняя заболеваемость ИКБ (7,44<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=5,13-6,98]) была в 1,4 раза выше по сравнению с клещевым энцефалитом (5,20<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=4,59-6,01]).

Ежегодно около 30 тысяч человек обращаются в медицинские организации по поводу напа-

дения клещей. Частота покусов в изучаемый период колебалась от 813,51<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=804,05-825,50] до 1506,10<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=1491,57-1520,02] и во многом зависела от погодных колебаний, определявших количество и активность клещей, мобильность населения, сбор дикоросов, садово-огородные работы и т.д.

Нападения клещей неравномерно распределялись по территории области. Максимальная частота присасывания отмечена в северных районах до 6873,90<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=6641,35-7282,48]. Эти территории расположены в зоне лесостепи, для которой характерна равнинная местность с березовыми колками с богатой подстилкой, и отличаются развитым сельским хозяйством. Значительно реже происходило нападение клещей на юге области. Минимальный средний многолетний показатель 308,16<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=281,38-336,80]. Большая часть этих территорий расположена в зоне горной тайги.

Клещи одинаково часто нападали на детей и взрослых. В 2019 году уровень покусов у детей от 0 до 17 лет составил 1987,52<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=1060,97-1114,54], взрослого населения 1148,32<sup>0/0000</sup> [95%ДИ=1133,91-1162, 82].

В структуре заболеваний ИКБ доля городского населения была всегда больше по сравнению с сельским. В 2019 году она достигла 69,69% [95%ДИ=63,63-72,27]. Кемеровская область отличается высоким уровнем урбанизации, доля совокупного сельского населения составляет все-

го 14,4%. При сравнении инцидентности ИКБ городского и сельского населения установлено, что заболеваемость городского населения существенно ниже по сравнению с сельским и в 2019 году составила (7,96‰ [95% ДИ=6,60-8,91] и 20,12‰ [95% ДИ=15,88-25,14]). Такое положение обусловлено в 2 раза более частым нападением клещей на жителей сельской местности.

В возрастных группах максимальные уровни ИКБ зарегистрированы у взрослого населения: в 41–60 лет (9,7‰ [95% ДИ=5,45-11,15]) и старше 61 года (12,3‰ [95% ДИ=10,72-14,08]).

Для ИПК в Кемеровской области характерна выраженная весенне-осенняя сезонность. Первые случаи ИКБ регистрировались в начале апреля, пик приходился на первую и вторую декады июня с последующим постепенным угасанием эпидемического процесса. Последние единичные случаи выявляли даже в конце октября – начале ноября.

Две трети населения инфицировалось при работах на дачах (31,52%), неорганизованном отдыхе (21,98%), и сборе дикоросов (16,87%). В сельской местности во дворе дома заражалось 9,2% заболевших. Реже население инфицировалось на охоте и рыбалке (5,52%), во время работы, связанной с лесом (5,22%), посещением кладбищ (6,57%). Во время организованного отдыха населения в лечебно-оздоровительных учреждениях, военно-полевых сборов, туристических и спортивных мероприятий случаи инфицирования были крайне редкими, и их доля среди заболевших ИКБ не превышала 1%.

Инфицированность клещей рода *Ixodes* *Borrelia burgdorferi* s.l. на разных территориях была неодинаковой. Показатели зараженности клещей, собранных в природе, по области колебались от 55,41% [95% ДИ=51,74-59,03] до 28,17% [ДИ=25, 64 -30,80]. В 2019 году ДНК боррелий обнаружена у 41,5% [95% ДИ=38,065-45,0] из 800 исследованных особей из природных станций. При этом минимальный уровень инфицированности установлен в Кемеровском районе (12,0% [ДИ=6,35-20,02]), максимальный – в Яйском районе (65,0% [ДИ=54,81-74,27]).

Для определения возможной зараженности клещей рода *Ixodes* *B. miyamotoi* исследовано 1000 особей с северных территорий, где регистрировались максимальные уровни заболеваемости ИПК. На каждой из 10 включенных в исследование территорий лабораторному исследованию подвергли по 100 клещей, собранных с растительности. Одновременно в этих клещах определяли наличие ДНК боррелий *Burgdorferi sensu lato*. В результате уста-

новлено, что ДНК *B. miyamotoi* была обнаружена у 5,2% [95% ДИ=3,91-6,76] клещей всех включенных в исследование территорий области. Частота обнаружения была разной, она колебалась от 1% в Гурьевском районе до 9,2% в Крапивинском и Топкинском районах (таблица 1). ДНК *Burgdorferi sensu lato* встречалась чаще и была выявлена в 32,5% [95% ДИ=29,60-35,50]) пробах клещей.

На территории области кроме *I. persulcatus* обитают другие виды клещей, основными из которых являются *I. pavlovskyi* и *D. Reticulatus* [9] Ранее было установлено, что чаще ДНК боррелий выявляли у вида *I. persulcatus* (35,6% [95% ДИ=29,27-42,43]) и *I. pavlovskyi* (25,27% [95% ДИ=16,35-35,47]) и значительно реже – у *D. Reticulatus* (1,96% [95% ДИ=0,24-6,90]). Инфицированность разных видов клещей *B. miyamotoi* остается неизвестной.

В диагностике ИКБ определенное значение имеют клинические проявления заболевания и появление типичного симптома – мигрирующей эритемы. В последние годы в структуре клинических форм ИКБ в Кузбассе превалирует боррелиоз с наличием эритемы. Его доля в среднем за последние 10 лет составила 61,13% [95% ДИ=59,16-63,01] (таблица 2). Лабораторно подтверждено 70% ИКБ. Возможно, часть больных без мигрирующей эритемы были инфицированы другими возбудителями, в том числе *B. miyamotoi*.

Для диагностики больных клещевой возвратной лихорадкой, вызванной *B. miyamotoi* (ИКБ-БМ), обследовано 98 пациентов с предварительным диагнозом клещевая лихорадка. У 17 пациентов (17,35% [95% ДИ=10,44-26,31]) в исследуемых образцах (16 сывороток крови и 1 спинномозговая жидкость) была выделена ДНК боррелий. В том числе ДНК *B. miyamotoi* обнаружена у 13 пациентов (13,27% [95% ДИ=7,26-21,61]), ДНК других генотипов боррелий – у 4-х (4,08% [95% ДИ=1,12-10,12]). Диагноз клещевого боррелиоза был подтвержден выявлением антител в ИФА на основании сероконверсии. Боррелии разных генетических групп имеют большое количество общих антигенов, ИФА не способна дифференцировать ИКБ от заболевания, вызванного *B. miyamotoi* [10,11]. Установлено нарастание титров IgM к боррелиям у 10 пациентов, IgG к боррелиям – у 5 и одновременная сероконверсия по IgM и IgG зарегистрирована в 3 случаях.

Следовательно, *B. miyamotoi* является причиной части клещевых лихорадок с неустановленной этиологией, и, вероятно, клещевая возвратная лихорадка распространена на других territori-

Территории области <i>Territory</i>	Кол-во клещей <i>Number of ticks</i>	ДНК <i>B. burgdorferi s.l.</i> <i>DNA B. burgdorferi s.l.</i>		ДНК <i>B. miyamotoi</i> <i>DNA B. miyamotoi</i>	
		%	95%ДИ	%	95%ДИ
Беловский район <i>Belovo District</i>	100	40	30,32-50,27	5	1,64-11,28
Яйский район <i>Yaya District</i>	100	70	60,018-78,75	3	0,62-8,51
Ижморский район <i>Izhmorskiy District</i>	100	30	21,24-39,98	2	0,24-7,04
Кемеровский район <i>Kemerovo District</i>	100	28	19,48-37,87	7	2,86-13,89
Топкинский район <i>Topki District</i>	100	25	16,87-34,66	9	4,19-16,40
Гурьевский район <i>Gurievskiy District</i>	100	10	4,90-17,62	1	0,02-5,45
Мариинский район <i>Mariinsk District</i>	100	20	12,66-29,18	4	1,10-9,93
Тисульский район <i>Tisul District</i>	100	30	21,24-39,98	5	1,64-11,28
Юргинский район <i>Yurga District</i>	100	40	30,32-50,27	7	2,86-13,89
Крапивинский район <i>Krapivino District</i>	100	32	23,01-42,08	9	4,19-16,40
Итого	1000	32,5	29,60-35,50	5,2	3,91-6,76

Таблица 1.

Результаты сравнительного исследования клещей рода *Ixodes* на наличие ДНК *Borrelia burgdorferi s.l.* и ДНК *Borrelia miyamotoi* (% положительных результатов).

Table 1.

Prevalence of *Borrelia burgdorferi s.l.* and *Borrelia miyamotoi* DNA in the *Ixodes* ticks (% positive results).

Годы <i>Years</i>	Всего случаев ИКБ абс. <i>Total cases</i>	в том числе <i>including</i>			
		с наличием эритемы общего числа, % <i>With erythema</i>		без эритемы <i>Without erythema</i>	
		абс. n	%	абс. n	%
2010	203	132	65,02	71	34,98
2011	280	188	67,14	92	32,86
2012	212	135	63,68	77	36,32
2013	188	128	68,09	60	31,91
2014	183	137	74,86	46	25,14
2015	272	168	61,76	104	38,24
2016	219	123	56,2	96	43,8
2017	375	205	54,7	170	45,3
2018	230	129	56,1	101	43,9
2019	254	132	52,0	122	48,0
Всего <i>Total</i>	2416	1477	61,13	939	38,87

Таблица 2.

Структура клинических форм ИКБ (2010-2019 гг.).

Table 2.

Clinical forms of ixodid tick-borne borrelioses (2010-2019).

ях области. Для уточнения эпидемиологической ситуации необходимо расширение эпидемиологических, эпизоотологических, лабораторных и клинических исследований распространенности боррелиозов на территории Кемеровской области для оптимизации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

## Заключение

Таким образом, установлено широкое распространение ИКБ на территории Кузбасса с тенденцией к росту и выраженной сезонностью в весенне-летнее время. Выявлена высокая инцидент-

ность сельского населения и взрослого населения старше 40 лет. Северные территории области – территории максимального риска ИКБ. Выявлен высокий уровень инфицированности клещей рода *Ixodes persulcatus* боррелиями комплекса *Burgdorferi s. l.* и возбудителями возвратных лихорадок – *B. miyamotoi*. Одной из этиологических причин клещевых лихорадок неустановленной этиологии на изучаемой территории является *B. miyamotoi*. Следовательно, на территории области кроме ИКБ распространены клещевые возвратные лихорадки, обусловленные инфицированием *B. miyamotoi*.

## Литература / References:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2020. (In Russ.).]
2. Сарксян А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2015;13(2):62-67 [Sarkhsyan AS Ixodic tick-borne borreliosis - the current state of the problem. *Infectious Diseases*. 2015;13(2):62-67. (In Russ.).]
3. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Платонова О.В., Карань Л.С. Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):18-25 [Sarkhsyan DS, Maleev VV, Platonov AE, Platonova OV, Karan LS. Recurrent (recurrent) course of the disease caused by *Borrelia miyamotoi*. *Therapeutic Archive*. 2015;87(11):18-25. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871118-25>
4. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерева решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций // *Терапевтический архив*. 2013;85(11):21-26 [Platonov AE, Sarkhsyan DS, Maleev VV. Application of the "decision tree" method for constructing an algorithm for differential diagnosis of natural focal infections. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):21-26. (In Russ.).]
5. Платонов А.Е., Коецвелд Ж., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Шипулин Г.А., Ховиус Ж.В. Микробиологическое подтверждение этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безэритемной форме – инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):29-35 [Platonov AE, Koetsveld Zh, Kolyasnikova NM, Sarkhsyan DS, Toporkova MG, Shipulin GA, Hovius ZhV. Microbiological confirmation of the etiology of ixodic tick-borne borreliosis in the non-erythemic form-infection caused by *Borrelia miyamotoi*. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017;16(1):29-35. (In Russ.).]
6. Зайцева О.А., Котенев Е.С., Артюшина Ю.С., Кот Л.А., Шапошникова Л.И., Чищенко Т.И., Гнусарева О.А., Куличенко А.Н. Современная эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация по иксодовому клещевому боррелиозу на юге европейской части России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(3):58-65 [Zaitseva OA, Kotenev ES, Artyushina Yu S, Kot LA, Shaposhnikova LI, Chishenyuk TI, Gnusareva OA, Kulichenko AN. Modern epidemiological and epizootiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the south of the european part of Russia. *Problems of Hazardous Infections*. 2019;(3):58-65. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-3-58-65>
7. Черных В.И., Миноранская Н.С., Титков А.В., Платонов А.Е., Усков А.Н. Клиническое течение иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, в Красноярском крае. *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):133-134 [Chernykh VI, Minoranskaya NS, Titkov AV, Platonov AE, Uskov AN. Clinical course of ixodic tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in the Krasnoyarsk territory. *Journal of Infectology*. 2020;12(2):133-134. (In Russ.).]
8. Taylor KR, Takano A, Konnai S, Shimozuru M, Kawabata H, Tsubota T. *Borrelia miyamotoi* infections among wild rodents show age and month independence and correlation with *Ixodes persulcatus* larval attachment in Hokkaido, Japan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13(2):92-97. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1027>
9. Ефимова А.Р., Дроздова О.М. Современные особенности эпидемиологии иксодовых клещевых боррелиозов в Кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(4):41-46 [Efimova AR, Drozdova OM. Modern features of epidemiology of ixodic tick-borne borreliosis in the Kemerovo region. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(4):41-46. (In Russ.).]
10. Dibernardo A, Cote T, Ogden N, Lindsay L. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada. *Parasit Vectors*. 2014;15;7:183. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-183>

## Сведения об авторах

**Дроздова Ольга Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор материала и написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

**Ефимова Анна Роняевна**, кандидат медицинских наук, заведующая вирусологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Кемеровской области (650002, г. Кемерово, пр. Шахтеров, 20).

**Вклад в статью:** сбор материала, лабораторные исследования.

**ORCID:** 0000-0002-9319-3053

**Бондаренко Татьяна Евгеньевна**, заместитель главного врача по лечебным вопросам ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая инфекционная больница» (650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, 43б).

**Вклад в статью:** сбор материала, лабораторные исследования.

**ORCID:** 0000-0001-5274-1407

**Шмакова Мария Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор материала и анализ данных, написание текста статьи.

**ORCID:** 0000-0003-3565-3215

Статья поступила: 20.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Olga M. Drozdova**, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the data; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

**Dr. Anna R. Efimova**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Virology, Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology (20, Shakhterov Street, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected and analyzed the data.

**ORCID:** 0000-0002-9319-3053

**Dr. Tatiana E. Bondarenko**, MD, Deputy Chief Physician, Kemerovo Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (43b, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

**Contribution:** collected and analyzed the data.

**ORCID:** 0000-0001-5274-1407

**Dr. Maria A. Shmakova**, MD, PhD, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3565-3215

Received: 20.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-21-29>

# ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

КОШКАРИНА Е.А.<sup>1\*</sup>, КОВАЛИШЕНА О.В.<sup>1</sup>, САПЕРКИН Н.В.<sup>1</sup>, КРАСНОВ В.В.<sup>1,2</sup>, ЗУБАРОВ П.Г.<sup>3</sup>, ЧЕКАНИНА О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Инфекционная больница №23», г. Нижний Новгород, Россия

## Резюме

**Цель.** Дать этиологическую характеристику внебольничных пневмоний у госпитализированных пациентов детского возраста с оценкой диагностической эффективности применяемых методов лабораторной диагностики пневмококковой внебольничной пневмонии (ВП).

**Материалы и методы.** Проведено научное диагностическое описательно-оценочное выборочное эпидемиологическое исследование этиологии ВП у госпитализированных пациентов детского возраста. Всем пациентам были проведены ИХА на наличие в моче растворимого антигена *Streptococcus pneumoniae* и молекулярно-генетические исследования (ПЦР) биологического материала на наличие генетического материала *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Streptococcus pneumoniae* и SARS-CoV-2. Оценены параметры валидности иммунохроматографического экспресс-анализа (ИХА) для диагностики пневмококковой внебольничной пневмонии у детей по сравнению с полимеразной цепной реакцией (ПЦР).

**Результаты.** Среди исследуемой группы пациентов в основном преобладали девочки (65,5%). Наибольший удельный вес госпитализированных детей приходился на возрастную группу 6–7 лет. У 65,5% обследованных пациентов обнаружены ДНК *Streptococcus pneumoniae*, у 13,8% – *Mycoplasma pneumoniae*. Ассоциации были выявлены у 13,7% пациентов (10,3% – *Mycoplasma pneumoniae*+*Streptococcus*

*pneumoniae* и 3,4% – *Streptococcus pneumoniae*+*Haemophilus influenzae*). Генетический материал *Chlamydia pneumoniae* и SARS-CoV-2 не был обнаружен. На долю нерасшифрованных ВП пришлось 6,9%. Диагностическая эффективность ИХА составила 27,58%. Показатель чувствительности ИХА был достаточно небольшим, составив 9,09%, на фоне относительно высокой специфичности – 85,7%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦ+) ИХА экспресс-теста указывает на 66,63%-ную вероятность того, что на данный момент пациент действительно болен пневмококковой ВП. Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ-) была в пределах 23,07%. С учетом значения ПЦ+ и ПЦ- рассчитаны показатели правдоподобия. Отношение вероятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента составило 0,64.

**Заключение.** Экспресс-ИХА может быть рекомендован только в комбинации с другими лабораторными методами для диагностики или скрининга ВП пневмококковой этиологии у детей.

**Ключевые слова:** внебольничные пневмонии, лабораторная диагностика, этиологическая структура, диагностическая эффективность.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Собственные средства.

### Для цитирования:

Кошкаркина Е.А., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Чеканина О.М. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 21-29. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-21-29>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Кошкаркина Евгения Андреевна, 650056, г. Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, e-mail: evgesha-art1990@mail.ru  
© Кошкаркина Е.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# ASSESSMENT OF CURRENT LABORATORY DIAGNOSIS OF PNEUMOCOCCAL COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

EVGENIA A. KOSHKARINA<sup>1\*\*</sup>, OLGA V. KOVALISHENA<sup>1</sup>, NIKOLAY V. SAPERKIN<sup>1</sup>, VIKTOR V. KRASNOV<sup>1,2</sup>,  
PETR G. ZUBAROV<sup>3</sup>, OKSANA M. CHEKANINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup>Children's Infectious Diseases Hospital №8, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>3</sup>Infectious Diseases Hospital №23, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**English ▶****Abstract**

**Aim.** To investigate the aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised children and to evaluate the accuracy of the methods for its laboratory confirmation.

**Materials and Methods.** We performed descriptive and cross-sectional epidemiological studies. Results of the rapid immunochromatographic assay (ICT) were compared with those obtained by polymerase chain reaction (PCR).

**Results.** DNA of *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* was found in 65.5% and 13.8% of the patients. Microbial associations were observed in 13.7% of patients (*Mycoplasma pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae*, 10.3%; *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*, 3.4%). *Chlamydomydia pneumoniae*

and SARS-CoV-2 were not detected. The cause of community-acquired pneumonia was not identified in 6.9% of the cases. A diagnostic accuracy of ICT was 27.58% and its sensitivity was relatively small (9.09%; 95% CI 1; 29), compared with a relatively high specificity (85.7%; 95% CI 42; 100).

**Conclusions.** Rapid ICT assay must be accompanied by the PCR or other diagnostic methods for the diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in children.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, laboratory diagnostics, etiological structure, diagnostic efficiency.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There is no funding for this project.

**For citation:**

Evgeniya A. Koshkarina, Olga V. Kovalishena, Nikolai V. Saperkin, Viktor V. Krasnov, Petr G. Zubarov, Oksana M. Chekanina. Assessment of current laboratory diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 21-29. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-21-29>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Evgeniya A. Koshkarina, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005, e-mail: evgesha-art1990@mail.ru  
© Evgeniya A. Koshkarina et al.

**Введение**

Внебольничная пневмония (ВП) в настоящее время остается одной из самых распространенных полиэтиологических инфекционно-воспалительных патологий [1–4].

Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний являются *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Преимущественное значение в этиологии ВП среди всех возрастных групп принадлежит пневмококкам [4–6].

На сегодняшний день нередко возникают сложности при выборе оптимальной лабораторной диагностики и постановке диагноза ВП

на всех этапах оказания медицинской помощи [2,4,7]. Недостаточно эффективная диагностика сопряжена с риском развития тяжелых осложнений как у детей, так и у взрослых [1,3,6]. Выбор наиболее точного, эффективного и безопасного теста должен базироваться не только на эмпирических знаниях, но и быть основанным на доказательных данных.

Существующая стандартная лабораторная диагностика пневмококковых ВП предполагает проведение культурального исследования [8]. Наряду с «золотым стандартом» лабораторной диагностики ВП часто проводят ПЦР-исследование. Основными преимуществами ПЦР-диагностики являются высокая чувстви-

тельность и возможность ее проведения после начала приема антибактериальных препаратов [5,9,10]. Есть опыт использования ИХА для диагностики пневмококковой пневмонии тяжелого течения у взрослых пациентов [9,10]. Однако нет сведений о применении ИХА у детей и пациентов, принимающих антибиотики в течение более 24 часов. Также отсутствуют сравнительные данные об эффективности ИХА и ПЦР методов в лабораторной диагностике ВП у детей с ВП различной степени тяжести.

## Цель исследования

Этиологическая характеристика ВП у госпитализированных пациентов детского возраста с оценкой диагностической эффективности применяемых методов лабораторной диагностики пневмококковой ВП.

## Материалы и методы

Проведено научное диагностическое описательно-оценочное выборочное эпидемиологическое исследование этиологии ВП у госпитализированных пациентов детского возраста.

Клиническими базами исследования являлись ГБУЗ НО «Инфекционная больница №23» и ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8». Лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории на базе НИИ профилактической медицины университетской клиники ПИМУ. Время исследования – с 01.02.2020 по 31.03.2020. Объектами изучения были дети ( $n=29$ , где  $n$  – объем выборки) всех возрастов, поступившие в стационар в феврале–марте 2020 года с клиническим и рентгенологическим подтверждением диагноза «ВП, средней степени тяжести / тяжелое течение».

Всем пациентам были проведены ИХА на наличие в моче растворимого антигена *Streptococcus pneumoniae* (экспресс-тест «Binax® NOW *Streptococcus pneumoniae* Antigen Test») и молекулярно-генетические исследования (ПЦР) биологического материала (жидкости с тампона, которым был взят мазок со слизистой нижнего носового хода и задней стенки ротоглотки) на наличие ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae mun b*, *Streptococcus pneumoniae*. В связи со сложившейся эпидемической ситуацией по распространению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) пациенты были также обследованы на SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Проводилась оценка параметров валидности ИХА для диагностики пневмококковой ВП у детей по сравнению с ПЦР.

Теоретический дизайн исследования: вероятность ВП =  $f$  (ИХА; ПЦР). За нулевую гипотезу ( $H_0$ ) принимали отсутствие различий между проводимыми тестами.

При анализе данных учитывалось следующее: исходом считали наличие заболевания (есть/нет), момент появления положительного результата (дискретная величина); изучаемые факторы – дихотомические величины результатов диагностических тестов. Выполнено 58 исследований.

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензионного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и R 3.6.0 (RStudio), пакет epiR. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и построения квартильных диаграмм (графика квартилей — QQ-plot). Для сравнения сроков положительных результатов с учетом наличия сопряженных выборок использовали ранговый критерий Уилкоксона. Средние величины выражаются как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Параметры валидности теста выражали в долях с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). За критический уровень значимости принят  $p \leq 0,05$ , где  $p$  - критический уровень значимости.

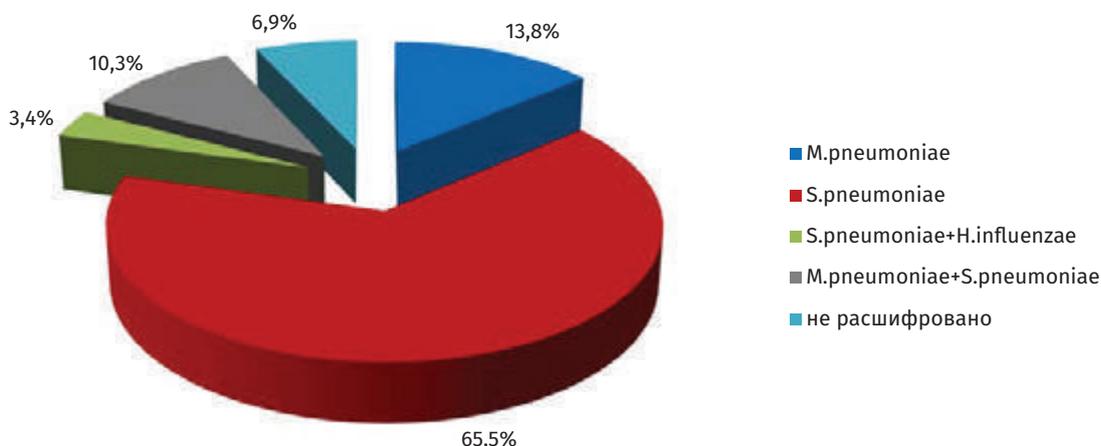
## Результаты

Среди исследуемой группы пациентов в основном преобладали девочки (65,5%). Возраст пациентов варьировал от 7 месяцев до 17 лет. Средний возраст пациентов составил  $6,07 \pm 1,14$  лет, таким образом, наибольший удельный вес пациентов приходился на возрастную группу 6–7 лет.

В результате исследования установлено присутствие пневмококка в подавляющем количестве случаев: у 65,5% обследованных пациентов обнаружены ДНК *Streptococcus pneumoniae*, меньшая доля приходилась на *Mycoplasma pneumoniae* (у 13,8%). Важно отметить, что у 13,7% пациентов были выявлены два вида ассоциаций (10,3% – *Mycoplasma pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* и 3,4% – *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*). Генетический материал *Chlamydomphila pneumoniae* и SARS-CoV-2 не был обнаружен. На долю нерасшифрованных ВП пришлось 6,9% (рисунок 1).

**Рисунок 1.**

Этиологическая структура ВП у детей по результатам лабораторной диагностики (n=29).

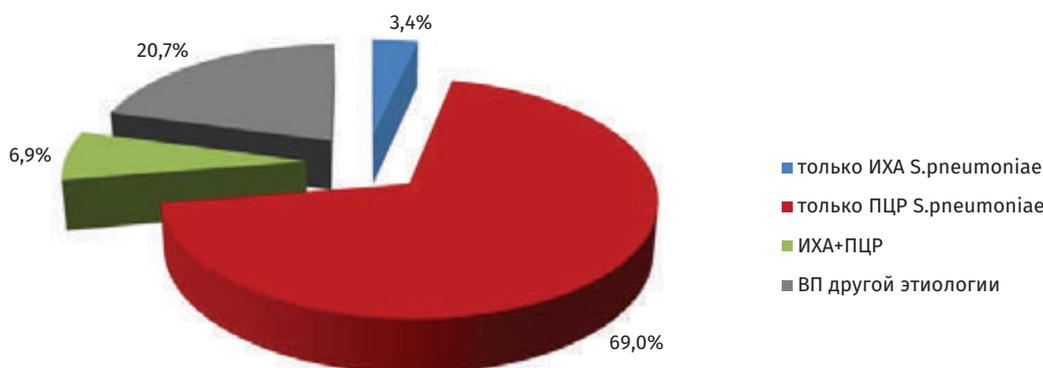


**Figure 1.**

Distribution of the causative agents of community-acquired pneumonia in children (n = 29).

**Рисунок 2.**

Результаты лабораторной диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, проведенной различными методами.



**Figure 2.**

Efficiency of different diagnostic methods in the identification of *Streptococcus pneumoniae* in the patients with community-acquired pneumonia.

Более детально рассмотрены особенности результатов лабораторной диагностики на *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с ВП. Из числа пациентов с ВП (n=29) *Streptococcus pneumoniae* был обнаружен у 69% обследуемых (n=20) только с помощью ПЦР-метода; у 6,9% пациентов (n=2) – ИХА и ПЦР и у 3,4% (n=1) – только ИХА (рисунок 2).

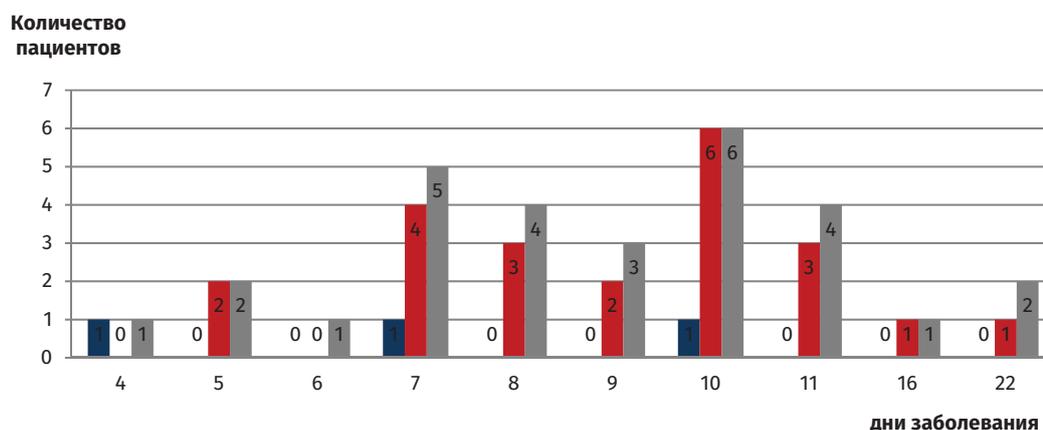
У пациентов с положительным тестом ИХА на *Streptococcus pneumoniae* ВП клинически протекала тяжело (острое начало с ознобом,

повышение температуры тела до фебрильных цифр, у части пациентов отмечалась боль в грудной клетке, кашель, резко выраженная интоксикация). Положительный тест ИХА также отмечен и у пациентов из ОРИТ, тогда как у пациентов со средней степенью тяжести ИХА был отрицательным.

Лабораторная диагностика у госпитализированных пациентов проводилась на 4–22 день от начала заболевания и соответственно на 2–8 день от начала госпитализации (рисунки 3, 4).

**Рисунок 3.**

Сроки проведения лабораторной диагностики *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с ВП методами ИХА и ПЦР с учетом их обследования от начала заболевания.



**Figure 3.**

Timing of laboratory diagnostics of *Streptococcus pneumoniae* in the patients with community-acquired pneumonia by rapid immunochromatographic assay and polymerase chain reaction (days from the disease onset).

■ количество положительных ИХА ■ количество положительных ПЦР ■ количество обследованных пациентов

Количество  
пациентов



Рисунок 4.

Сроки проведения лабораторной диагностики *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с ВП методами ИХА и ПЦР с учетом их обследования от начала госпитализации.

Figure 4.

Timing of laboratory diagnostics of *Streptococcus pneumoniae* in the patients with community-acquired pneumonia by rapid immunochromatographic assay and polymerase chain reaction (days after the hospital admission).

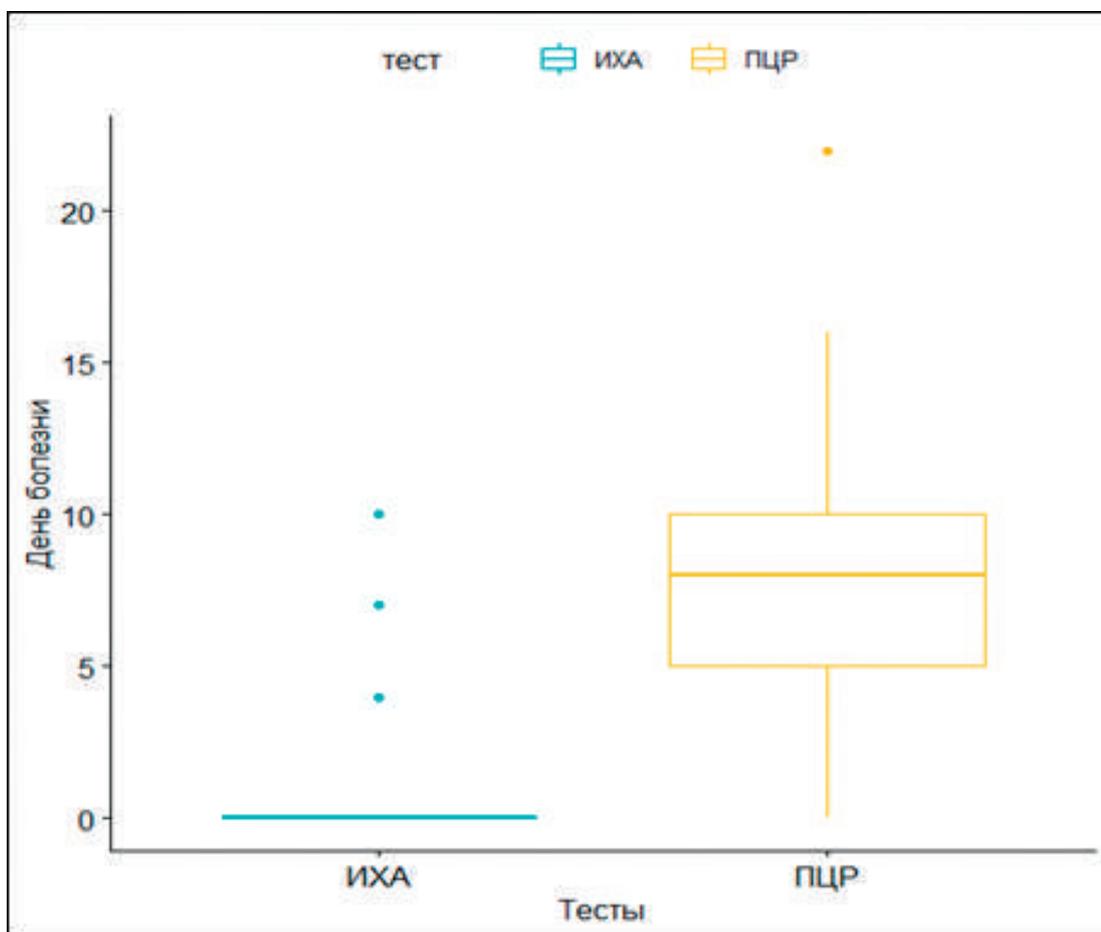


Рисунок 5.

Диаграмма «boxplot»/ «ящик с усами» для сравнения сроков лабораторного выявления *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с ВП.

Figure 5.

Box-and-whiskers plot comparing the timing of the laboratory detection of *Streptococcus pneumoniae* in the patients with community-acquired pneumonia.

Это позволило уточнить диагностические возможности изучаемых тестов в зависимости от периода заболевания.

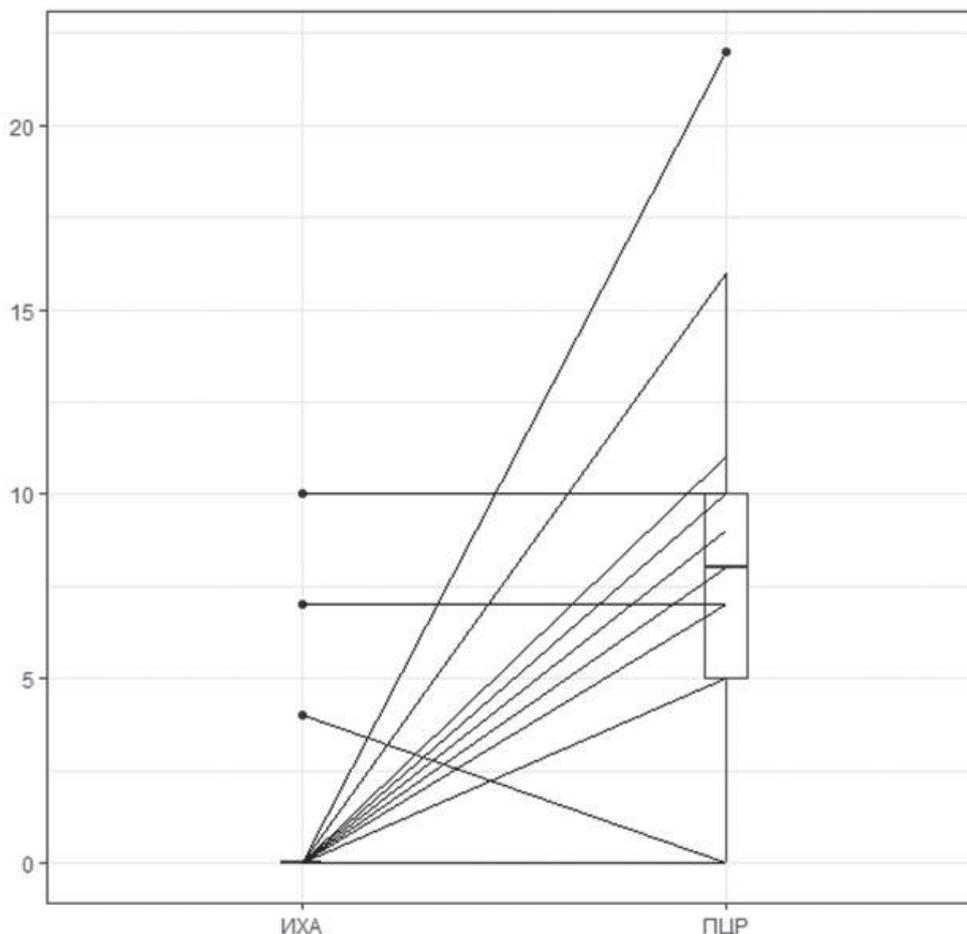
Проанализировав сроки лабораторного выявления *Streptococcus pneumoniae* с помощью двух разных методов, мы обнаружили, что наибольшее число случаев обнаружения патогена приходилось на 5–10 сутки от начала заболевания, что соответствует 2–7 дню госпитализации. С помощью ПЦР пневмококк удалось

выявить также в ранние сроки, но на протяжении более длительного времени – на 5–22 сутки от начала заболевания, причем максимальное количество положительных результатов было на 7–10 сутки от начала болезни (или 6–7 день от начала госпитализации). Для ИХА невозможно оценить данные характеристики, так как количество полученных положительных тестов на специфический антиген *Streptococcus pneumoniae* в моче единично (рисунок 4).

**Рисунок 6.**

Соотношение сроков лабораторного выявления *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с ВП на диаграмме по типу «spaghetti»/ «спагетти». («Ящик с усами» – срок положительного результата; «точка» – результат конкретного пациента; «линия» – используется для сопоставления сроков положительного теста у конкретного человека).

**Figure 6.** Correlation of the timing of *Streptococcus pneumoniae* laboratory detection in the patients with community-acquired pneumonia on the spaghetti diagram. Box-and-whiskers plot indicate a positive result, dots indicate the results from each of the patients, lines are used to compare the timing of a positive test in each of the patients.



В сравнительном отношении была установлена неодинаковая информативность ИХА и ПЦР для диагностики ВП пневмококковой этиологии, на что указывают статистически значимые различия между ними ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, несмотря на наличие у ИХА добавочной диагностической ценности этот тест может быть рекомендован только как один из компонентов диагностического процесса ВП (рисунки 5, 6).

Также была проведена оценка параметров валидности ИХА для диагностики пневмококковой ВП у детей. В качестве метода сравнения использовалась ПЦР-диагностика. Из числа обследованных пациентов в группу наблюдения вошли 22 пациента с подтвержденной

пневмококковой ВП. Группа сравнения составила 7 больных с ВП другой этиологии, с отрицательными результатами на *Streptococcus pneumoniae* при ПЦР-исследовании.

В ходе проведенных исследований было установлено, что в группе пациентов с ПЦР-подтвержденным диагнозом «ВП, вызванная пневмококком» антиген *Streptococcus pneumoniae* иммунохроматографически в моче был выявлен у 2 человек, при этом у 20 пациентов экспресс-тест дал отрицательный результат. Среди пациентов с ВП прочей этиологии антиген *Streptococcus pneumoniae* в моче был обнаружен у 1 человека, в 6 случаях экспресс-тест дал отрицательный результат (таблица 1).

**Таблица 1.**

Сравнительная оценка результатов обследования пациентов с ВП с использованием ПЦР-метода и ИХА экспресс-теста

**Table 1.** Comparison of the results on the diagnosis of community-acquired pneumonia obtained by the rapid immunochromatographic assay and polymerase chain reaction.

Экспресс-тест Rapid immunochromatographic assay	ПЦР-исследование Polymerase chain reaction		Всего / Total
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	
Положительный результат/ Positive result	2	1	3
Отрицательный результат/ Negative result	20	6	26
Всего Total	22	7	29

Критерии достоверности Validity criteria	Величина критерия Criterion value (95% CI)
Чувствительность Sensitivity	9,09% [1-29]
Специфичность Specificity	85,7% [42-100]
Распространенность Prevalence	75,86% [56-90]
Предтестовый шанс Pre-test chance	3,14 к 1 3.14 to 1
Точность теста Accuracy	27,58% [12,7-47,2]
Прогностическая ценность при отрицательном результате (ПЦ-) Negative predictive value	23,07 % [9-44]
Прогностическая ценность при положительном результате (ПЦ+) Positive predictive value	66,6% [9-99]
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП +) Likelihood ratio of a positive test	0,64 [0,07-6,01]
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП-) Likelihood ratio of a negative test	1,06 [0,76-1,48]
Доля пациентов, у которых исход необходимо исключить Proportion of subjects with the excluded outcome	89,65% [72,64-97,81]
Доля пациентов, у которых исход необходимо подтвердить Proportion of subjects with the confirmed outcome	10,3% [2,18-27,35]

Таблица 2.

Характеристика валидности иммунохроматографического экспресс-теста

Table 2.

Validity of rapid immunochromatographic assay and polymerase chain reaction.

Предтестовая вероятность наличия *Streptococcus pneumoniae* в верхних дыхательных путях или вероятность выявления заболевания до того, как стали известны результаты ИХА экспресс-теста, оказалась равной 75,86%. Шансы в пользу наличия *Streptococcus pneumoniae* у госпитализированных пациентов (предтестовый шанс) получились 3,14 к 1. Диагностическая эффективность теста или точность (доля правильных результатов экспресс-теста) составила 27,58%. Показатель чувствительности теста был достаточно небольшим, составив 9,09% на фоне относительно высокой специфичности – 85,71%.

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦ+) ИХА экспресс-теста указывает на 66,63%-ную вероятность того, что на данный момент пациент действительно болен пневмококковой ВП. Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ-), то есть вероятность того, что при негативном результате теста у пациента отсутствует ВП, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, была в пределах 23,07%. Таким образом, при получении положительного результата ИХА у пациента только каждый второй действительно будет иметь *Streptococcus pneumoniae*. А при получении отрицательного результата ИХА у пациента с ВП каждый пятый действительно не будет иметь пневмококковой инфекции, при этом более чем в 20% случаях будет сохраняться диагностическая неопределенность.

С учетом значения ПЦ+ и ПЦ- рассчитаны показатели правдоподобия. Отношение веро-

ятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента составило 0,64. Следует отметить, что при значении ОП+ меньше 1 вероятность положительного диагностического теста – низкая [11] (таблица 2).

## Обсуждение

Таким образом, проведенные нами исследования и полученные при их интерпретации данные указывают на то, что связь между положительным результатом ИХА и пневмококковой инфекцией низкая, что не дает основания обособленно использовать ИХА экспресс-тест для диагностики ВП пневмококковой этиологии в педиатрической практике. ИХА может быть рекомендован прежде всего в комбинации с другими лабораторными методами для диагностики/скрининга ВП пневмококковой этиологии у детей.

Кроме того, необходимо учитывать, что на результаты исследования могли повлиять сроки забора клинического материала, в том числе на фоне начавшейся антибиотикотерапии, что является типичным при оказании медицинской помощи детям с ВП. Отмечаем, что в инструкции по применению экспресс-теста нет рекомендаций по срокам проведения теста и оценки влияния антибиотикотерапии на результат.

Необходимо сказать, что для доказательного и более качественного сравнительного анализа валидности ИХА по сравнению с ПЦР в диагностике ВП пневмококковой этиологии необходимо каждый из методов сравнивать с «золотым стандартом» диагностики инфекционных

заболеваний – бактериологическим методом с видовым типированием. Подобный подход открывает перспективу дальнейших исследований, т.к. на момент проведения нами работы госпитализированным пациентам не проводили бактериологическую диагностику ВП. Также важно обращать внимание на достаточность размера выборки для обеспечения достаточной статистической мощности исследования.

### Заключение

У 65,5% госпитализированных детей с ВП определен *Streptococcus pneumoniae*, у 13,8% – *Mycoplasma pneumoniae*. Ассоциации были выявлены у 13,7% пациентов (10,3% – *Mycoplasma pneumoniae*+*Streptococcus pneumoniae* и 3,4% – *Streptococcus pneumoniae*+*Haemophilus influenzae*).

При проведении лабораторной диагностики пневмококковой ВП ПЦР метод подтвердил

присутствие *Streptococcus pneumoniae* у 69% пациентов; у 6,9% пациентов ВП пневмококковой этиологии была подтверждена с помощью ИХА и ПЦР; у 3,4% пациентов выявлен антиген *Streptococcus pneumoniae* только с помощью ИХА.

При оценке диагностической эффективности ИХА в сравнении с ПЦР установлено:

- чувствительность теста составляет 9,09%,
- специфичность – 85,7%,
- точность теста – 27,58%,
- прогностическая ценность при положительном результате – 66,6%,
- прогностическая ценность при отрицательном результате – 23,07 %.

Продемонстрирована возможность применения ИХА как дополнительного инструмента в комплексной лабораторной диагностике пневмококковых ВП у детей.

### Литература / References:

1. Министерство здравоохранения РФ. Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония*. МКБ 10: J13-J18. 2018. Ссылка активна на 21.11.2020 [Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Respiratory Society; Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia*. ICD 10: J13-J18. 2018. (In Russ.)] Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/pdf/2018/vp2018-project.pdf>. Accessed: 28 November, 2020.
2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Карнаушкина М.А. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог). *Consilium Medicum*. 2019;21 (3): 9-14 [ Dvoretzky LI, Iakovlev SV, Karnauzhkina MA. Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. to the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist). *Consilium Medicum*. 2019;21(3):9-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190210>
3. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96 Suppl 1:29-38. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.08.003>
4. Regunath H, Oba Y. Community-Acquired Pneumonia. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://doi.org/10.32388/9br9y9>
5. Кошкаркина Е.А., Ковалишена О.В., Благодрава А.С., Кучеренко Н.С., Княгина О.Н., Шарабакина М.А., Садькова Н.А. Современная эпидемиологическая характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями. *Медицинский альманах*. 2018;4(55):86-89 [Koshkarina E.A., Kovalishena O.V., Kucherenko N.S., Sadykova N.A., Sharabakina N.A., Blagoravova A.S. Modern epidemiological characteristics of the incidence of community-acquired pneumonia. *Medicinskij al'manah*. 2018;4(55):86-89. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-86-89>
6. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии Covid-19. *Практическая пульмонология*. 2020;1:14-21 [Zaitsev A.A. Community-acquired pneumonia: opportunities for diagnosis, treatment and vaccine prevention in the context of the COVID-19 pandemic. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020;(1):14-21. (In Russ.)]
7. Зарипова А.З., Валиева Р.И., Баязитова Л.Т., Целищева М.В. Диагностика пневмококковых инфекций респираторного тракта. *Практическая пульмонология*. 2018;(4):74-88 [Zaripova AZ, Valieva RI, Bayazitova LT, Celishcheva MV. Diagnostics of the pneumococcal respiratory tract infections. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(4):74-88. (In Russ.)]
8. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: МУК 4.2.3115-13 от 21 октября 2013 г. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2013 [Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia: МУК 4.2.3115-13 dated October 21, 2013. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology; 2013. (In Russ.)].
9. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Захарова Ю.А., Воробьева Н.Н. Сравнительная оценка специфичности и чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции при верификации тяжелых форм пневмококковых пневмоний. *МвК*. 2015;(4):10-14 [Nikolenko VV, Fel'dblyum IV, Zaharova YUA, Vorob'eva NN. Comparative assessment of the specificity and sensitivity of the immunochromatographic express test and polymerase chain reaction in the verification of severe forms of pneumococcal pneumonia. *MvK*. 2015;(4):10-14. (In Russ.)]
10. Мавзютова Г.А., Кузовкина О. З., Мирсаяпова И.А. Диагностическое значение современных методов микробиологической верификации внебольничной пневмонии в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;(12):31-34 [Mavzyutova GA, Kuzovkina OZ, Mirsayapova IA. The diagnostic value of modern methods of microbiological verification of community-acquired pneumo-

nia in clinical practice. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;(12):31-34. (In Russ.).]

11. Брико Н.И., Бражников А.Ю., Кирьянова Е.В., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Торчинский Н.В. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины*. Междисциплинарное учебное пособие для врачей. М.; 2019 [Briko NI, Brazhnikov AYU, Kir'yanova EV, Mindlina AYA, Polibin RV, Torchinskij NV. *Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine*. Mezhdisciplinarnoe uchebnoe posobie dlya vrachej. Moscow; 2019 (In Russ.).]

## Сведения об авторах

**Кошкаркина Евгения Андреевна**, ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, их интерпретация и написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-3320-1645

**Ковалишена Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

**Вклад в статью:** существенный вклад в концепцию и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0002-9595-547X

**СAPERкин Николай Валентинович**, кандидат медицинских наук., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

**Вклад в статью:** вклад в интерпретацию данных.

**ORCID:** 0000-0002-3629-4712

**Краснов Виктор Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

**Вклад в статью:** утверждение окончательной версии для публикации.

**ORCID:** 0000-0001-5353-4960

**Зубаров Петр Георгиевич**, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Нижегородской области, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НО «Инфекционная больница №23» 603142, г. Нижний Новгород, пр. Ильича, д. 54).

**Вклад в статью:** утверждение окончательной версии для публикации.

**ORCID:** 0000-0002-5298-0384

**Чеканина Оксана Михайловна**, врач клиничко-лабораторной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1).

**Вклад в статью:** получение данных.

**ORCID:** 0000-0002-6040-9866

Статья поступила: 18.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Evgenia A. Koshkarina**, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3320-1645

**Dr. Olga V. Kovalishena**, MD, DSc, Head at the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0002-9595-547X

**Dr. Nikolai V. Saperkin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-3629-4712

**Prof. Viktor V. Krasnov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-5353-4960

**Dr. Petr G. Zubarov**, MD, PhD, Chief Infectionist of the Nizhny Novgorod Region, Deputy Chief Physician, Infectious Diseases Hospital №23 (54, Building 1, Prospekt Ilyicha, Nizhny Novgorod, 603142, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-5298-0384

**Dr. Oksana M. Chekanina**, MD, Medical Laboratory Specialist, University Clinic, Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data.

**ORCID:** 0000-0002-6040-9866

Received: 18.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-30-37>

# АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ СКРИНИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА

ЦЫГАНКОВА Д.П.\*, ИНДУКАЕВА Е.В., АРТАМОНОВА Г.В., БАРБАРАШ О.Л.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Определение наиболее эффективного критерия ожирения, ассоциированного с наличием диабета, у жителей крупного промышленного региона в возрасте 35–70 лет. В настоящее время показатели, характеризующие ожирение (индекс масс тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), индекс «талия/бёдра» (ОТ/ОБ)), согласно ранее проведённым работам, значительно связаны с риском развития сахарного диабета (СД). Однако диагностика ожирения часто заканчивается на определении лишь ИМТ. В то же время применение эффективных антропометрических мер скрининга для оценки риска СД может быть полезно для выявления пациентов, которые в наибольшей степени нуждаются в профилактических мероприятиях.

**Материал и методы.** Было включено 1600 человек, постоянно проживающих на территории города Кемерово и Кемеровского района. Для определения и оценки степеней ожирения были использованы следующие параметры: ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, уровень висцерального жира (УВЖ) и индекс висцерального ожирения (ИВО).

**Результаты.** Распространённость СД среди пациентов с ожирением варьировала в зависимости от выбранных критериев: от 17,0 %

(у лиц с наличием ожирения по критериям ОТ/ОБ) до 22,4 % (у лиц с наличием ожирения по УВЖ) у мужчин. Среди женщин частота варьировала от 13,1 % (по критериям ИВО) до 28,9 % (по УВЖ). Максимальная частота выявления диабета у мужчин без ожирения составляла 8,8 % (по критериям ИВО), минимальная – 1,6 % (по критерию ОТ/ОБ). У женщин без ожирения максимальная частота выявления СД составляла 8,8 % (по УВЖ), минимальная – 1,9 % по критерию ОТ. У мужчин наличие ожирения только по критерию ИВО ассоциировалось с увеличением выявления СД, у женщин – наличие ожирения по критериям ИВО и ИМТ.

**Заключение.** Для выявления групп риска необходимо использовать более точные критерии висцерального ожирения (такие как УВЖ, ИВО) либо использовать их в дополнение к ИМТ.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет, антропометрические параметры, критерии диагностики.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Исследование выполнено с использованием средств государственного бюджета в рамках государственного задания.

## Для цитирования:

Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Антропометрические параметры как инструмент скрининга сахарного диабета. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 30-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-30-37>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Цыганкова Дарья Павловна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru  
© Цыганкова Д.П. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AS A TOOL FOR DIABETES SCREENING

DARIA P. TSYGANKOVA\*\*, ELENA V. INDUKAEVA, GALINA V. ARTAMONOVA, OLGA L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** Despite obesity is defined by a number of indices (body mass index (BMI), waist circumference (WT), waist / hip index (W/H)) which are associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the clinical diagnosis of obesity is often limited to BMI. Here we investigated whether anthropometric measurements are useful in T2DM screening.

**Materials and Methods.** We collected the data regarding T2DM, BMI, WT, W/H, amount of visceral fat, and visceral obesity index from 1600 residents of Kemerovo Region, having further compared the prevalence of T2DM in obese individuals in relation to the various anthropometric measurements.

**Results.** The prevalence of T2DM among obese males varied from 17.0% (W/H ratio) to 22.4% (amount of visceral fat). Among women, T2DM frequency varied from 13.1% (visceral obesity in-

dex) to 28.9% (amount of visceral fat). Prevalence of T2DM in non-obese subjects ranged from 1.6% (W/H ratio) to 8.8% (visceral obesity index) in men and from 1.9% (WT) to 8.8% (amount of visceral fat). T2DM was better diagnosed in males if visceral obesity index was exclusively applied. In women, the most precise T2DM diagnosis was achieved in the case of using visceral obesity index and BMI.

**Conclusions.** Identification of risk groups for T2DM requires addition of visceral obesity criteria (visceral obesity index and amount of visceral fat) to BMI.

**Keywords:** obesity; diabetes mellitus; anthropometric parameters; diagnostic criteria.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

The study was carried out as part of the state assignment.

◀ English

### For citation:

Daria P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva, Galina V. Artamonova, Olga L. Barbarash. Anthropometric parameters as a tool for diabetes screening. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 30-37. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-30-37>

### \*\*Corresponding author:

Dr. Darya P. Tsygankova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru  
© Darya P. Tsygankova et al.

## Введение

Сахарный диабет (СД) – глобальная проблема здравоохранения, показатели его заболеваемости и смертности продолжают расти [1], способствуя увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атерогенной дислипидемией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда. Последний, в свою очередь, является основной причиной смертности во всем мире [2,3]. Кроме того, СД является частью метаболического синдрома, который представляет собой совокупность кардиоваскулярных факторов риска, многократно увеличивающих смертность населения [4]. В настоящее время СД неизлечим, поэтому его профилактика, контроль и разработка средств для эффективной идентификации групп населения с высоким риском его развития является важным шагом на пути к снижению распространенности данного заболевания [5]. По результатам многочисленных эпидемиологических исследований было установлено, что у людей с ожирением риск развития диабета в два раза выше, чем у людей с нормальным весом [6]. Окружность талии (ОТ), индекс талия/бёдра (ОТ/ОБ) считаются косвенными маркерами содержания висцеральной и подкожной

жировой ткани и используются для оценки абдоминального ожирения и последующего риска СД [7] и, как следствие, преждевременной смертности. Риск СД увеличивается с ростом индекса массы тела (ИМТ) и ОТ и уменьшается или предотвращается со снижением веса на 5–7 % от исходной массы тела [8].

В настоящее время показатели, характеризующие ожирение (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), согласно ранее проведённым работам, значительно связаны с СД [9]. ИМТ – это маркер, имеющий прямую зависимость с развитием СД и наиболее часто используемый для определения риска диабета, однако он не может использоваться для определения мышечной и жировой массы. Так как ИМТ основан исключительно на соотношении роста и веса, полученные результаты могут быть ошибочными для людей с большей долей костной массы и мышечной ткани. Другим недостатком оценки ИМТ является то, что он не отражает распределение жира в организме, а, как показывают исследования последних лет, данный факт имеет высокое значение не только с позиции оценки метаболических нарушений, но и с позиции сердечно-сосудистого риска [10].

По сравнению с ИМТ данные некоторых исследований, основанные на анализе таких

параметров, как ОТ, ОТ/ОБ, имели более выраженную прогностическую значимость в отношении риска развития СД [11,12]. И хотя любой из антропометрических показателей ожирения связан с риском развития СД, наиболее приемлемый из них до сих пор обсуждается [13].

Кроме того, распределение жира в организме зависит от возраста, пола и этнической принадлежности, и соотношение между ожирением и частотой выявления СД также может различаться в зависимости от этих факторов [13]. В настоящее время не всегда используются такие антропометрические параметры, как ОТ, ОТ/ОБ, а диагностика ожирения заканчивается на определении ИМТ. В то же время применение эффективных антропометрических мер скрининга для оценки риска СД может быть полезно для выявления пациентов, которые в наибольшей степени нуждаются в профилактических мероприятиях [14].

### Цель исследования

Определить наиболее эффективный критерий ожирения, ассоциированный с наличием диабета, у жителей крупного промышленного региона в возрасте 35–70 лет.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1600 человек, постоянно проживающих в Кемерово и Кемеровском районе, в возрасте 35–70 лет. Согласно данным литературы, такой объём выборки является достаточным для получения устойчивых результатов с высокой степенью точности. Более подробный протокол исследования был описан ранее [15]. Выборка в большинстве была представлена лицами женского пола 1124 (70,2%), тогда как число мужчин было меньше в 2,3 раза – 476 (29,8 %). При сравнительном анализе возраст вошедших в исследование был статистически меньше у лиц мужского пола в сравнении с женским ( $52,6 \pm 10,0$  против  $54,9 \pm 9,7$  лет,  $p < 0,001$ ).

В ходе исследования для определения и оценки степеней ожирения были использованы следующие параметры:

1) ИМТ ( $m/h^2$ , где  $m$  – вес в килограммах,  $h^2$  – квадрат роста в метрах). Согласно классификации ВОЗ (1999 г.), ожирение признавалось у респондентов при значениях более  $30 \text{ кг/м}^2$ ;

2) ОТ. Ожирением считались показатели более  $94 \text{ см}$  у мужчин и более  $80 \text{ см}$  у женщин;

3) ОТ/ОБ – при превышении у мужчин  $< 0,90$  и  $< 0,80$  у женщин [16]; 4) Уровень висцерального жира (УВЖ). Использовался анализатор жировой массы BC-532 (Tanita Corporation, Токио, Япония). От 1 до 12 условных единиц – нормальное содержание висцерального жира, от 13 до 59 условных единиц – повышенное;

5) Индекс висцерального ожирения (ИВО). Рассчитывался по следующим формулам:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$$
 – для мужчин;

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / (36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$$
 – для женщин,

где ТГ – уровень триглицеридов, ЛПВП – уровень липопротеидов высокой плотности. В соответствии с национальными рекомендациями «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (2017 г.)», принимая во внимание возраст, увеличивающий сердечно-сосудистый риск, принимались следующие значения ИВО. Так, для лиц  $< 30$  лет, данный индекс не должен превышать 2,52; 30–42 года – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93;  $> 66$  лет – 2,00 [17,18].

Для определения уровней глюкозы ТГ и ЛПВП всем участникам проводился забор венозной крови натощак. Биологические образцы центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 минут.

СД 2 типа традиционно диагностировался на основании ранее выставленного диагноза, приёма сахароснижающих препаратов и/или диетотерапии, а также при уровне гликемии натощак (венозная кровь) во время визита  $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ .

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (лицензия от 31.03.2010 №АХХR003E608729FAN10). Определение нормальности распределения по Шапиро–Уилки. Количественные показатели описывались с помощью медианы и квартилей (25 и 75 процентиля), качественные – с помощью частот (процентов). Оценка различий проводилась с помощью критерия Манна–Уитни (для количественных показателей) и критерия Хи-квадрат Пирсона (для качественных показателей), для малых групп ( $n < 10$ ) использовалась поправка Йетса. Оценка влияния наличия ожирения, диагностированного по различным критериям (ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ, УВЖ, ИВО), на средние уровни гликемии проводилась с помощью линейного регрессионного анализа. Для устранения влияния пола и возраста в уравнение регрессии вводилась переменная «возраст»

Поло-возрастная группа Age and gender / Glucose and DM prevalence	35–49 лет 35 – 49 years		p	50–59 лет 50 – 59 years		p	60–70 лет 60 – 70 years		p
	М Male gender	Ж Female gender		М Male gender	Ж Female gender		М Male gender	Ж Female gender	
	Средний уровень глюкозы (в ммоль/л) Median serum glucose, mmol/L	5,5 (5,1;5,8)	5,1 (4,8;5,5)	<0,001	5,7 (5,2;6,2)	5,4 (5,0;6,0)	0,003	5,7 (5,4;6,4)	5,5 (5,1;6,2)
СД (в %) DM prevalence, %	6,2	2,4	0,034	12,0	14,5	0,448	22,9	19,7	0,417

Таблица 1.

Средний уровень глюкозы (Me и 25;75 процентиля) и распространенность СД в зависимости от пола и возраста среди жителей крупного промышленного региона Сибири.

Table 1.

Median serum glucose and DM prevalence with respect to the age of study participants.

и «пол». Кодировка переменной в регрессионном анализе: «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины. Связь СД с наличием ожирения оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Наличие ожирения – независимая переменная, кодировалась как 1, отсутствие – 0. Для устранения влияния модифицирующих факторов в анализ вводились в качестве независимых переменных возраст (количественная переменная) и пол (качественная: 0-1). По значению отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ) оценивались наличие и уровень ассоциаций.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался  $\leq 0,05$ .

## Результаты

Средний уровень глюкозы натощак статистически значимо был выше среди мужчин во всех возрастных группах (таблица 1). При этом максимальная разница между показателями наблюдалась среди женщин в группах 35–49 и 50–59 лет и составляла 0,3 ммоль/л. СД 2 типа был выявлен у 13,0 % (13,0 % мужчин и 13,0 % женщин соответственно,  $p = 0,984$ ), причем у 71,1 % из них – впервые выявленный СД (таблица 1).

Закономерно чаще диабет наблюдался у лиц средней и старшей возрастных групп. Необходимо отметить, что в возрастном диапазоне 35–49 лет у лиц мужского пола диабет встречался в 2,5 раза чаще, чем среди женщин. Среди лиц мужского пола младшей возрастной группы диабет был верифицирован у 6,2 %, средней – 12,0 %, старшей – 22,9 % ( $p < 0,001$ ). Среди женщин 35–49 лет СД встречался у 2,42 %, 50–59 лет – 14,5 %, 60–0 лет – 13,0 % ( $p < 0,001$ ).

Частота выявления ожирения среди городских и сельских жителей в зависимости от выбранных критериев была представлена нами ранее [18].

Далее был проведен анализ частоты выявления диабета у лиц с разными критериями ожирения. Так, у лиц с наличием ожирения по критерию ИМТ СД был диагностирован в 22,0 % случаев (среди мужчин – в 22,2 % случаев, среди женщин – 21,9 %,  $p = 0,924$ , рисунок 1). В группе лиц без ожирения – в 6,3 % (7,9 % и 5,6 % среди мужчин и женщин соответственно,  $p = 0,175$ , рисунок 2).

У лиц, имеющих ожирение по критерию ОТ, СД был выявлен у 17,1 %, из которых 19,2 % мужчины и 16,4 % – женщины ( $p = 0,281$ ). У респондентов с отсутствием критериев ожирения диабет наблюдался у 3,7 % мужчин и 1,9 % женщин ( $p = 0,237$ ).

Среди респондентов с ожирением по критерию ОТ/ОБ диабет диагностировался у 16,8 % обследованных, (у 17,0 % мужчин и 16,7 % женщин,  $p = 0,866$ ). Без ожирения по вышеуказанному критерию – у 1,6 % мужчин и 2,1 % женщин, соответственно ( $p = 0,734$ ).

Частота выявления СД в группе с ожирением по УВЖ составляла 25,6 % и не имела статистических различий среди мужчин и женщин (у мужчин – 22,4 %, у женщин – 28,9 %,  $p = 0,103$ ), без ожирения по вышеуказанному критерию, диабет 2 типа наблюдался у 7,6 %, причем у женщин в 2,5 раза чаще, чем у мужчин (8,8 % против 3,4 %,  $p = 0,006$ ).

У лиц с ожирением по ИВО СД диагностировался у 22,6 %, с одинаковой частотой как среди лиц мужского, так и женского пола (у 21,4 % мужчин и 13,1 % женщин,  $p = 0,066$ ), аналогичная закономерность была и среди лиц без ожирения – у 7,0 % (8,8 % и 6,1 % у мужчин и женщин соответственно,  $p = 0,121$ ).

При сравнении распространенности СД выяснилось, что наличие ожирения, оцененное всеми используемыми критериями, ассоциировалось с более высокой частотой выявления СД как среди мужчин, так и среди женщин ( $p < 0,001$  для всех изучаемых показателей).

Рисунок 1.

Распространенность СД 2 типа (%) у респондентов с ожирением в зависимости от антропометрических показателей.

Figure 1.

Prevalence of T2DM in obese individuals with respect to the different anthropometric measurements.

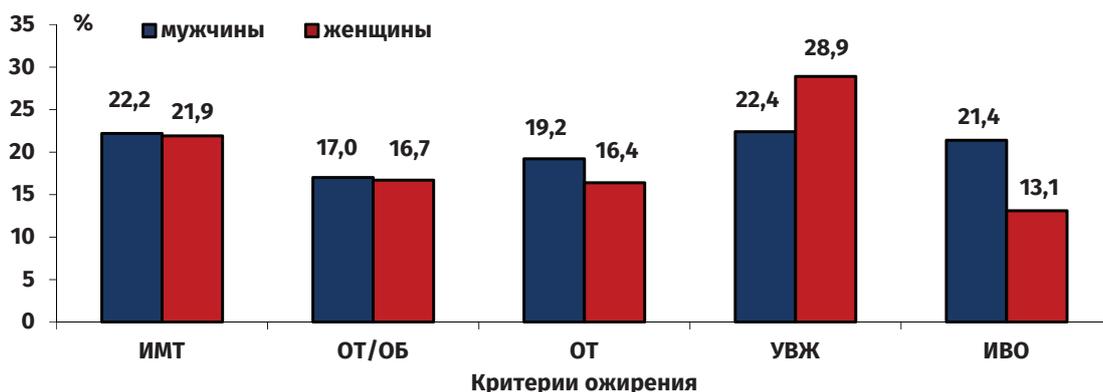
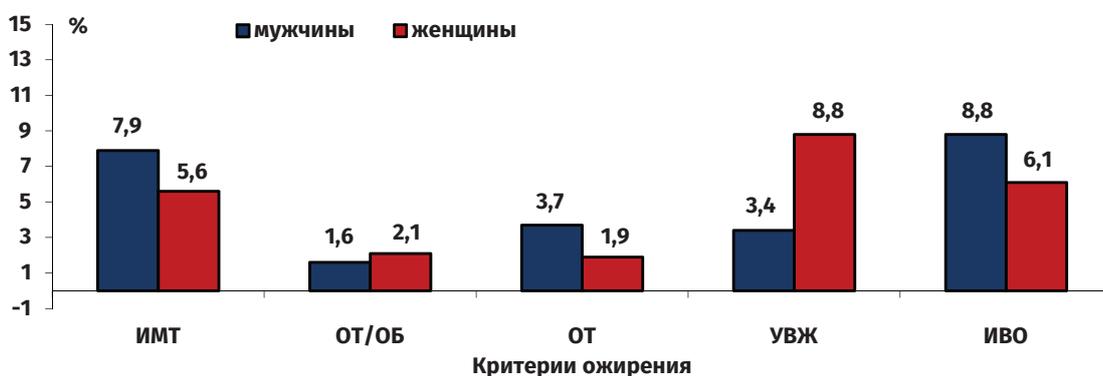


Рисунок 2.

Частота выявления СД 2 типа (в %) у респондентов без ожирения в зависимости от критериев ожирения.

Figure 2.

Prevalence of T2DM in non-obese individuals with respect to the different anthropometric measurements.



ожирения). Так, среди мужчин с ожирением по критерию ОТ/ОБ распространенность СД была выше в 10,6 раза по сравнению с лицами с нормальным ОТ/ОБ. В то же время разница в частоте выявления СД у мужчин с наличием и отсутствием ожирения по ИМТ составляла всего 2,8. Среди женщин с наличием ожирения, диагностированного по ОТ, СД диагностировался в 8,6 раза чаще, чем среди респонденток с нормальной ОТ. Разница в выявлении СД у женщин с наличием и отсутствием ожирения по ИМТ составляла всего 3,9. Гендерные различия в частоте выявления СД наблюдались только у лиц с нормальным уровнем ВЖ. Так, распространенность СД 2 типа преобладала среди женщин без ожирения по данному критерию.

Для выявления ассоциаций между наличием ожирения по различным критериям и средним уровнем гликемии натощак был проведен линейный регрессионный анализ. Выявлено, что из всех анализируемых антропометрических параметров с уровнем гликемии статистически значимую связь имело ожирение, определяемое по критериям ИМТ, УВЖ и ИВО. Так, наличие ожирения по критериям ИМТ было связано с увеличением гликемии на 0,44 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), по УВЖ – на 0,28 ммоль/л ( $p = 0,027$ ), а по ИВО – на 0,61 ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Для выявления ассоциаций между наличием ожирения по различным критериям и СД был проведен логистический регрессионный анализ. У мужчин наличие ожирения только по критерию ИВО было связано с увеличением риска выявления СД (ОШ 2,18, при 95 % ДИ 1,17 – 4,07,  $p = 0,014$ ). У женщин – наличие ожирения по критериям ИВО (ОШ 2,78, при 95 ДИ 1,84 – 4,2,  $p < 0,001$ ) и ИМТ (ОШ 1,05, при 95 ДИ 1,03 – 1,08,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при использовании разных параметров в диагностике ожирения (как факторов риска развития СД) следует, что ИМТ не должен являться единственным методом диагностики ожирения, особенно среди мужчин, а у женщин должен использоваться вместе с уровнем ИВО.

## Обсуждение

По данным IDF (International Diabetes Federation), распространенность диабета в 2017 году у лиц в возрасте 18–99 лет составляла 8,4 %. При этом среди женщин частота его выявления была ниже, чем у мужчин (8,4 %, против 8,9 %). Наибольшая распространенность СД была зафиксирована в Североамериканском и Карибском регионах и соответствовала уровню 10,8 %, а самая низкая – в Африканском ре-

гионе – 4,2 %. Наибольшее количество людей, живущих с диабетом, было выявлено в регионе Западной части Тихого океана, где в возрастной группе 18–99 лет диабет выявлялся у 168,4 миллиона человек [18].

Очевидное преимущество маркеров центрального ожирения по сравнению с ИМТ (как факторов риска СД), наблюдаемое в большинстве исследований, вероятно, можно объяснить физиологическими функциями висцеральной жировой ткани, которая, как известно, обладает эндокринными функциями и является независимым фактором риска для развития СД [19].

В настоящем исследовании частота выявления СД 2 типа варьировала у мужчин в диапазоне 17,0 % (у лиц с наличием ожирения по критериям ОТ/ОБ) – 22,4 % (у лиц с наличием ожирения по УВЖ). Среди женщин частота варьировала от 13,1 % (по критериям ИВО) до 28,9 % (по УВЖ). Максимальная частота выявления диабета у мужчин без ожирения составляла 8,8 % (по критериям ИВО), минимальная – 1,6 % (по критерию ОТ/ОБ). У женщин без ожирения максимальная частота выявления СД составляла 8,8 % (по УВЖ), минимальная – 1,9 % по критерию ОТ. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают данные зарубежных исследований. Так, А. Khan [20] продемонстрировал аналогичную зависимость выявления СД в зависимости от используемых критериев ожирения. В Пакистане среди мужчин с абдоминальным ожирением только 2,0 % имели СД, а без абдоминального ожирения – 0,9 %. Среди женщин с абдоминальным ожирением 1,4 % были диабетиками, без абдоминального ожирения – 0,1 % [20].

В настоящем исследовании также была подтверждена связь между наличием ожирения и СД. Так, в зависимости от антропометриче-

ских показателей, у мужчин наличие ожирения по критерию ИВО было связано с увеличением риска выявления СД в 2,2 раза. У женщин – наличие ожирения по критериям ИВО увеличивало риск диабета практически в 3 раза, а по критериям ИМТ – всего в 1,05 раз.

У иранского населения лучшими предикторами СД у мужчин были ИМТ и отношение ОТ к росту (ОТ/рост), а у женщин – только ИМТ [21]. Среди китайской популяции была определена высокая распространенность диабета и нарушения гликемии натощак среди лиц с нормальным ИМТ, но с наличием абдоминального ожирения [21]. В другом исследовании продемонстрировали, что ИВО больше ассоциируется с риском СД, чем ИМТ, но в то же время ОТ был самым сильным его предиктором [22,23]. Аналогичные результаты получили Talaei и соавторы [21].

Результаты проведенного регрессионного анализа подтвердили результаты данного исследования: из всех изучаемых показателей на уровень гликемии влияли наличие ожирения по критериям ИМТ (ассоциировалось с увеличением гликемии на 0,44 ммоль/л), УВЖ (ассоциировалось с увеличением на 0,28 ммоль/л) и ИВО (ассоциировалось с увеличением на 0,61 ммоль/л).

## Заключение

У мужчин наличие ожирения только по критерию ИВО ассоциировалось с увеличением выявления СД, у женщин – наличие ожирения по критериям ИВО и ИМТ. Проведенное исследование подтверждает, что такие косвенные маркеры висцерального ожирения, как ОТ и ОТ/ОБ, не всегда бывают точны в выявлении группы риска СД. Для этого необходимо применять либо более точные критерии висцерального ожирения (такие как УВЖ, ИВО), либо использовать их в дополнение к ИМТ.

## Литература / References:

1. Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, Horikawa C, Ohara N, Yachi Y, Tanaka S, Shimano H, Kato K, Hanyu O, Sone H. Unstable bodyweight and incident type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):501-509. <https://doi.org/10.1111/jdi.12623>
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-149. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
3. Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, Worku Y. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(4):363-369. <https://doi.org/10.1007/s12291-012-0225-8>
4. Biadgo B, Melku M, Abebe SM, Abebe M. Hematological indices and their correlation with fasting blood glucose level and anthropometric measurements in type 2 diabetes mellitus patients in Gondar, Northwest Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2016;9:91-99. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S97563>
5. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, Yang H, Sun Y.

- A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public Health*. 2015;15:794. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2150-2>
6. Alvim Rde O, Mourao-Junior CA, de Oliveira CM, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC. Body mass index, waist circumference, body adiposity index, and risk for type 2 diabetes in two populations in Brazil: general and Amerindian. *PLoS One*. 2014;9(6):e100223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100223>
  7. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S107-108. <https://doi.org/10.2337/dc16-S018>
  8. Jackson CL, Yeh HC, Szklo M, Hu FB, Wang NY, Dray-Spira R, Brancati FL. Body-Mass Index and All-Cause Mortality in US Adults With and Without Diabetes. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):25-33. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2553-7>
  9. Siddiquee T, Bhowmik B, Karmaker RK, Chowdhury A, Mahtab H, Azad Khan AK, Hussain A. Association of general and central obesity with diabetes and prediabetes in rural Bangladeshi population. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):247-251. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.002>
  10. Mohammed MS, Sendra S, Lloret J, Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng*. 2018;2018:1564748. <https://doi.org/10.1155/2018/1564748>
  11. Goh LG, Dhaliwal SS, Welborn TA, Lee AH, Della PR. Anthropometric measurements of general and central obesity and the prediction of cardiovascular disease risk in women: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004138. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004138>
  12. Li WC, Chen IC, Chang YC, Loke SS, Wang SH, Hsiao KY. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):57-65. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0286-0>
  13. Wang S, Ma W, Yuan Z, Wang SM, Yi X, Jia H, Xue F. Association between obesity indices and type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly people in Jinan, China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e012742. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012742>
  14. Hardy DS, Stallings DT, Garvin JT, Gachupin FC, Xu H, Racette SB. Anthropometric discriminators of type 2 diabetes among White and Black American adults. *J Diabetes*. 2017;9(3):296-307. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12416>
  15. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):128-135 [Barbarash OL, Artamonova GV, Indukaeva EV, Maksimov SA. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyyh zabolevaniy*. 2018;7(4):128-135. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135>
  16. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний* (национальные клинические рекомендации). СПб.; 2017 [Shljahto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. *Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevaniy*. National clinical guidelines. Saint Peterburg; 2017. (In Russ.)] [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije_klin_rek_proekt.pdf)
  17. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Частота выявления ожирения в зависимости от различных критериев в популяции среднего возраста городских и сельских жителей сибирского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):53-61 [Tsygankova DP, Krivoshapova KE, Maksimov SA, Indukaeva EV, Shapovalova EB, Artamonova GV, Barbarash OL. Obesity prevalence rate, depending on various criteria in the average age population of urban and rural residents of the siberian region. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(4):53-61. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-53-61>
  18. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
  19. Hartwig S, Kluttig A, Tiller D, Fricke J, Müller G, Schipf S, Völzke H, Schunk M, Meisinger C, Schienkiewitz A, Heidemann C, Moebus S, Pechlivanis S, Werdan K, Kuss O, Tamayo T, Haerting J, Greiser KH. Anthropometric markers and their association with incident type 2 diabetes mellitus: which marker is best for prediction? Pooled analysis of four German population-based cohort studies and comparison with a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009266. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009266>
  20. Khan A, Faheem M, Shah ST, Hadi A, Rafiullah, Ahmad S, Gul AM, Shah SF, Jan H, Hafizullah M. Frequency of abdominal obesity and its association with diabetes mellitus among people of peshawar. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(3):617-619. PMID: 26721022
  21. Talaei M, Sadeghi M, Marshall T, Thomas GN, Iranipour R, Nazarat N, Sarrafzadegan N. Anthropometric indices predicting incident type 2 diabetes in an Iranian population: the Isfahan Cohort Study. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):424-431. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.04.001>
  22. Jung SH, Ha KH, Kim DJ. Visceral Fat Mass Has Stronger Associations with Diabetes and Prediabetes than Other Anthropometric Obesity Indicators among Korean Adults. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(3):674-680. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.3.674>
  23. Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A, Rathmann W, Kröger J, Peters A, Boeing H, Stefan N. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(6):1660-1667. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2499-z>

## Сведения об авторах

**Цыганкова Дарья Павловна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

**ORCID:** 0000-0001-6136-0518

**Индукеева Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала.

**ORCID:** 0000-0002-6911-6568

**Артамонова Галина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** редактирование текста, концепция и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0003-2279-3307

**Барбараш Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** редактирование текста, концепция и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 08.09.2020 г.

Принята в печать: 30.11.2020 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Daria P. Tsygankova**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-6136-0518

**Dr. Elena V. Indukaeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-6911-6568

**Prof. Galina V. Artamonova**, MD, DSc, Professor, Head of the Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Deputy Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-2279-3307

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Received: 08.09.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-38-45>

# ОСОБЕННОСТИ БЛОКИРОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ МОЛЕКУЛ HLA-DR И HLA-G ФРАКЦИЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА G ЧЕЛОВЕКА, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ МНОГОРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН

ШАБАЛДИН А.В.<sup>1,2\*</sup>, ДЕЕВА Н.С.<sup>1</sup>, СУХИХ А.С.<sup>2</sup>, ВАВИН Г.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Получить очищенный иммуноглобулиновый препарат из крови многорожавших женщин и оценить его функциональную активность в отношении молекул HLA-DR и HLA-G.

**Материалы и методы.** Для получения очищенного иммуноглобулинового препарата из крови многорожавших женщин была выполнена аффинная хроматография при помощи системы DEAE Affi-Gel Blue (BioRad, USA). Чистота выделенного препарата была оценена в иммуноэлектрофорезе. Оценка функциональной активности иммуноглобулинового препарата в отношении молекул HLA-DR и HLA-G была выполнена на лимфоцитах, полученных из периферической крови 14 условно-здоровых мужчин репродуктивного возраста. Для этого использовали проточную цитофлуориметрию.

**Результаты.** Было получено 30 мл иммуноглобулиновой фракции с концентрацией белка 4,3 г/л и остаточным альбумином менее 0,1 г/л (Architect C8000, Abbott, USA). Концентрация белка в полученной фракции соответствовала нижней границе концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови человека. Иммуноэлектрофорез показал, что в хроматографическом смысле имеется только фракция IgG.

Оценка функциональной активности фракции IgG показала, что под ее воздействием подавлялась экспрессия HLA-DR и HLA-G на донорских лимфоцитах. Это изменение видимой экспрессии могло быть результатом блокирования мембранных молекул HLA-DR и HLA-G антителами, входящими в состав IgG многорожавших женщин.

**Заключение.** Очищенная фракция иммуноглобулина G многорожавших женщин может оказать значимый иммунопрофилактический и лечебный эффект в отношении иммунных нарушений в системе «мать-эмбрион» и, через этот эффект, подавлять формирование спорадических несиндромальных врожденных пороков сердца. Данный эффект обусловлен наличием в иммуноглобулиновой фракции антител, блокирующих молекулы HLA-DR и HLA-G на лимфоцитах.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, IgG, HLA-DR, HLA-G, иммунопрофилактика.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

## Для цитирования:

Шабалдин А.В., Деева Н.С., Сухих А.С., Вавин Г.В. Особенности блокирования мембранных молекул HLA-DR и HLA-G фракцией иммуноглобулина G человека, полученной из плазмы крови многорожавших женщин. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 38-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-38-45>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Шабалдин Андрей Владимирович, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: weit2007@yandex.ru  
© Шабалдин А.В. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# FEATURES OF BLOCKING HLA-DR AND HLA-G BY THE HUMAN IgG FRACTION FROM THE PLASMA OF MULTIPAROUS WOMEN

ANDREY V. SHABALDIN<sup>1,2\*\*</sup>, NADEZHDA S. DEEVA<sup>1</sup>, ANDREY S. SUKHIKH<sup>2</sup>, GRIGORIY V. VAVIN<sup>2</sup><sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To obtain a purified IgG preparation from the plasma of multiparous women and to evaluate its functional activity towards HLA-DR and HLA-G molecules.

**Materials and Methods.** IgG preparation was prepared by means of affinity chromatography using the DEAE Affi-Gel Blue system. The purity of the isolated preparation was assessed by immunoelectrophoresis. Functional activity of the IgG preparation against HLA-DR and HLA-G molecules was assessed in peripheral blood lymphocytes isolated from 14 apparently healthy men of reproductive age by flow cytometry.

**Results.** A 30 mL IgG fraction was obtained with a protein concentration of 4.3 g/l and a residual albumin less than 0.1 g/l. The protein concentration in the obtained fraction corresponded to the lower

limit of IgG concentration in human serum. Immunoelectrophoresis showed that the IgG was the only antibody fraction in the chromatographic washout. Purified IgG fraction suppressed the expression of HLA-DR and HLA-G in donor lymphocytes.

**Conclusion.** The purified IgG fraction from multiparous women can have a significant preventive and therapeutic effect against immune disorders in the mother-embryo system and therefore might halt the development of congenital heart defects by blocking HLA-DR and HLA-G in the lymphocytes.

**Keywords:** congenital heart disease, IgG, HLA-DR, HLA-G, immunoprevention.

Conflict of Interest

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

◀ English

## For citation:

Andrey V. Shabaldin, Nadezhda S. Deeva, Andrey S. Sukhikh, Grigoriy V. Vavin. Features of blocking HLA-DR and HLA-G by the human IgG fraction from the plasma of multiparous women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 38-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-38-45>

## \*\*Corresponding author:

Andrey V. Shabaldin, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: weit2007@yandex.ru

© Andrey V. Shabaldin et al.

## Введение

Высокий уровень рождения детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и существенный вклад этой патологии в формирование перинатальной, младенческой и детской смертности, а также уровень инвалидизации детей, в том числе после радикального хирургического лечения [1, 2], определяют значимость поиска методов прогнозирования и профилактики риска формирования ВПС на этапе планирования беременности.

Необходимо отметить, что более 80% ВПС не имеют семейной истории, ведущего генетического дефекта и не являются синдромом хро-

мосомного заболевания [2]. Эти спорадические несиндромальные ВПС являются по своим этиологии и патогенезу мультифакториальными заболеваниями. В исследованиях, проведенных в 2019 году, было показано, что формирование спорадических несиндромальных ВПС связано с нарушениями иммунных взаимодействий по HLA в системе «мать-эмбрион», аналогичными развивающимся при репродуктивных потерях. В частности, было показано, что в семьях с ВПС и в семьях с репродуктивными потерями имеет место высокий уровень материнского иммунного ответа на аллогенные HLA (мужа/эмбриона) [3]. Именно на это основное звено

патогенеза ВПС и репродуктивных потерь может быть направлена прегравидарная иммунная коррекция.

Иммунная коррекция при репродуктивных потерях, связанных с аллоиммунными нарушениями, начинается на прегравидарном этапе, и одним из лечебных препаратов является иммуноглобулин для внутривенного введения [4]. Данный препарат может содержать антитела, блокирующие материнские лимфо- и моноцитарные молекулы презентации аллоантигенов (HLA-DR, HLA-G), а также аллогенные HLA эмбриона. Именно через этот механизм возможно ограничение воспаления в системе «мать-эмбрион». Доказано, что тератогенез в сердечно-сосудистой системе связан с высоким уровнем пироптоза. Иммуноглобулины для внутривенного введения применяются в профилактических целях до беременности и в лечебных во время беременности [5].

Соответственно, эти же иммуноглобулиновые препараты могут быть использованы как для иммунной профилактики несиндромальных спорадических ВПС на прегравидарном этапе, так и для лечения в ранние сроки беременности. Лечебный эффект будет заключаться в блокировании свободных для распознавания HLA молекул эмбриобласта. Тот факт, что наибольшее количество антител к антигенам HLA различных классов, больше всего выявляется у женщин репродуктивного периода, доказывает их физиологическую роль [6].

Исходя из этого была поставлена цель исследования – получение очищенного иммуноглобулинового препарата из крови многорожавших женщин и оценка его функциональной активности в отношении молекул HLA-DR и HLA-G.

## Материалы и методы

Для получения очищенного иммуноглобулинового препарата из крови многорожавших женщин был выполнен забор периферической крови в объеме 5 мл у 15 женщин, имеющих в анамнезе более четырех родов.

Сбор крови проводился в родильном доме областной детской клинической больницы г. Кемерово в пробирки, содержащие натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

Выделение иммуноглобулиновой фракции (ИГФ) из плазмы крови многорожавших женщин выполняли с помощью аффинной хроматографии.

Чистоту полученного белка анализировали с помощью иммуноэлектрофореза.

Для оценки функциональной активности в отношении молекул HLA-DR и HLA-G была сформирована группа из 14 условно-здоровых мужчин репродуктивного возраста. У всех обследованных забиралась периферическая кровь для последующего выделения лимфоцитов. На выделенных донорских лимфоцитах оценивалась функциональная активность очищенного иммуноглобулинового препарата. Выбор группы мужчин был обусловлен тем, что функциональная оценка очищенного иммуноглобулина G проводилась по отношению к эффекту ауто-сыворотки. В мужской ауто-сыворотке отсутствуют антитела к алло-HLA.

## Результаты и обсуждение

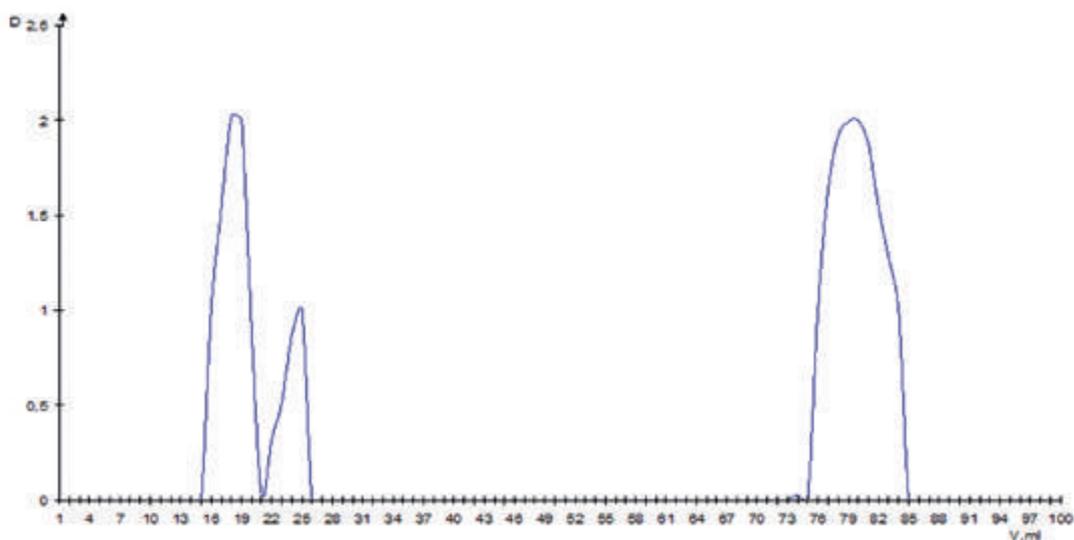
Выделение ИГФ (с высокой концентрацией IgG) осуществлялось при помощи системы DEAE Affi-Gel Blue (BioRad, USA).

Получение и десорбцию ИГФ осуществляли с применением подвижной фазы буферов (20 мм  $K_2HPO_4$  /  $KH_2PO_4$ , pH 8,0, 0,02%). Значение pH регулировали с помощью добавления 0,1M KOH. Работу осуществляли на хроматографе низкого давления BioLogic (BioRad, USA). Подготовка сорбента включала рекомендованные производителем этапы, в том числе предварительную отмывку сорбента от остаточного красителя на стеклянном фильтре с последующим перенесением сорбента в фосфатный буфер и упаковку сорбента.

Фракции (**рисунок 1**) собирались с помощью коллектора фракций BioFrac. Регенерацию сорбента после анализа осуществляли 0,5M раствором NaCl.

Было получено 30 мл ИГФ с концентрацией белка 4,3 г/л и остаточным альбумином менее 0,1 г/л. Анализ общего белка и альбумина проводился на анализаторе Architect C8000 (Abbott, USA). Концентрация белка в ИГФ соответствовала нижней границе концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови человека.

Далее был выполнен иммуноэлектрофорез белков хроматографического смыва в 1,5% агарозном геле на 0,05M веронал-мединаловом буфере (pH=8,6) в три этапа. Первый этап был связан с проведением электрофореза белков хроматографического смыва в агарозном геле. На втором этапе в агарозный гель была добавлена полиспецифическая сыворотка против белков крови человека (Поли-ИЭФ, МикроГен,

**Рисунок 1.**

Хроматограмма выделения иммуноглобулиновой фракции с объемом элюции 16-20 мл и десорбированного сывороточного белка с объемом элюции 75-85 мл.

**Figure 1.**

Chromatogram of the isolated IgG fraction with the elution volume of 16-20 mL and desorbed whey protein with the elution volume of 75-85 mL.

**Рисунок 2.**

Иммуноэлектрофорез хроматографического смыва в 1,5% агарозном геле, окраска суданом черным Б.

**Figure 2.**

Immunoelectrophoresis of chromatographic washout in 1.5% agarose gel. Sudan Black B staining.

Россия), антитела которой при диффузии в геле преципитировали со специфическими молекулами. Третий этап был связан с высушиванием и окрашиванием пластины с гелем для верификации линий преципитации.

Иммуноэлектрофорез показал, что в хроматографическом смыве имеется только фракция IgG (рисунок 2).

На данном этапе работы из плазмы крови многорожавших женщин была получена очищенная фракция иммуноглобулина G (ФИГГ), что документировано в иммуноэлектрофорезе.

Для определения специфичности антител, входящих в ФИГГ, был разработан протокол иммунологического тестирования с помощью проточной цитофлуориметрии. Протокол был разработан на основе методического подхода «cross-match».

Для тестирования ФИГГ были выделены донорские лимфоциты из периферической крови на градиенте плотности фиколл-верографина 1,077 г/см<sup>3</sup> по стандартной методике [7].

Полученные донорские отмывые лимфоциты разводились в полной среде RPMI-1640. Полная среда была получена добавлением в RPMI-1640 следующих компонентов: 15% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, Gibco, Thermo Fisher Scientific, США), 2 mM L-глутамина (Panreac, Испания), 10 mM Нерес-буфера (Sigma, США), 5\*10<sup>-5</sup> M 2-меркаптоэтанола (Biochem, Фран-

ция) и 50 мкг/мл раствора гентамицина-сульфата (Ветинтерфарм, Россия). Концентрация лимфоцитов в полной среде составляла 5000 клеток в мкл.

Для проведения cross-match донорские лимфоциты разносились по 200 мкл в четыре пробирки для проточного цитофлуориметра Beckman Coulter (USA). В первую и вторую пробирки добавлялась аутосыворотка донора в объеме 100 мкл, в третью и четвертую пробирки по 100 мкл ФИГГ. Пробирки инкубировались в термостате при 37 градусах Цельсия в течение 30 минут.

После инкубации проводилась однократная отмывка донорских лимфоцитов от несвязавшихся антител. Для этого в каждую пробирку вносилось по 1000 мкл среды RPMI-1640 и проводилось центрифугирование на 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, после чего надосадочная жидкость удалялась.

Далее в первую и третью пробирки вносилась смесь конъюгированных моноклональных антител к следующим мембранным молекулам: CD45 с перидинином-хлорофиллом 7 (PC-7), HLA-DR с перидинином-хлорофиллом 5 (PC-5) и CD3 с флуорисцеином изотиоцианатом (FITC). Эти пробирки использовались для выявления антител к HLA-DR. Для выявления антител к HLA-G использовались вторая и четвертая пробирки. В эти пробирки вноси-

лась следующая смесь конъюгированных моноклональных антител к мембранным молекулам: CD45 с PC-7, HLA-G с аллофикоцианином (APC) и CD3 с FITC. Конъюгированные моноклональные антитела были получены от производителя Biolegend (USA). Инкубация проводилась при комнатной температуре в течение 20 минут в полной темноте. Далее проводилась однократная отмывка по указанной выше методике.

Проточная цитофлуориметрия выполнялась на приборе Cytomics FC 500 с программным обеспечением CXP (Beckman Coulter, USA).

Особенности изменения экспрессии HLA-DR и HLA-G на донорских лимфоцитах под воздействием ФИГГ были оценены с помощью протокола проточной цитофлуориметрии.

Протокол был сформирован по детекции следующих значимых показателей, отраженных в гистограммах. В первой гистограмме (рисунок 3) выделяли популяцию лимфоцитов по их

размерным характеристикам (прямое (малоугловое) светорассеяние - forward scatter - FSL) и по внутриклеточной плотности (боковое светорассеяние - side scatter - SSL). В следующей гистограмме (рисунок 4) выделяли лимфоциты по SSL и маркеру CD45-PC7. Именно это выделение лимфоцитов было основным для следующих гистограмм, в которых лимфоциты были разделены на фенотипы по экспрессии CD3, HLA-DR (первая и третья пробирки) и CD3, HLA-G (вторая и четвертая пробирки). Анализ этих фенотипов проводился как в пробирках с аутоывороткой (контрольные пробирки), так и с добавлением ФИГГ (опытные пробирки).

Основным показателем был коэффициент изменения экспрессии (КИЭ) HLA-DR и HLA-G в опытных пробирках по отношению к контролю.

$$1. \text{КИЭ}_{\text{HLA-DR, CD3}^+} = ((\text{CD3}^+, \text{HLA-DR}^+_{\text{опыт}} - \text{CD3}^+, \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) / \text{CD3}^+, \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) * 100\%;$$

$$2. \text{КИЭ}_{\text{HLA-DR, CD3}^-} = ((\text{CD3}^-, \text{HLA-DR}^+_{\text{опыт}} - \text{CD3}^-, \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) / \text{CD3}^-, \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) * 100\%;$$

$$3. \text{КИЭ}_{\text{HLA-DR}^+} = ((\text{HLA-DR}^+_{\text{опыт}} - \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) / \text{HLA-DR}^+_{\text{контр}}) * 100\%;$$

$$4. \text{КИЭ}_{\text{HLA-G, CD3}^+} = ((\text{CD3}^+, \text{HLA-G}^+_{\text{опыт}} - \text{CD3}^+, \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) / \text{CD3}^+, \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) * 100\%;$$

$$5. \text{КИЭ}_{\text{HLA-G, CD3}^-} = ((\text{CD3}^-, \text{HLA-G}^+_{\text{опыт}} - \text{CD3}^-, \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) / \text{CD3}^-, \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) * 100\%;$$

$$6. \text{КИЭ}_{\text{HLA-G}^+} = ((\text{HLA-G}^+_{\text{опыт}} - \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) / \text{HLA-G}^+_{\text{контр}}) * 100\%, \text{ где } \text{CD3}^+, \text{HLA-DR}^+; \text{CD3}^-, \text{HLA-DR}^+; \text{HLA-DR}^+; \text{CD3}^+, \text{HLA-G}^+; \text{CD3}^-, \text{HLA-G}^+; \text{HLA-G}^+ - \text{являются показателями относительного содержания данной субпопуляции в опытной или контрольной постановке.}$$

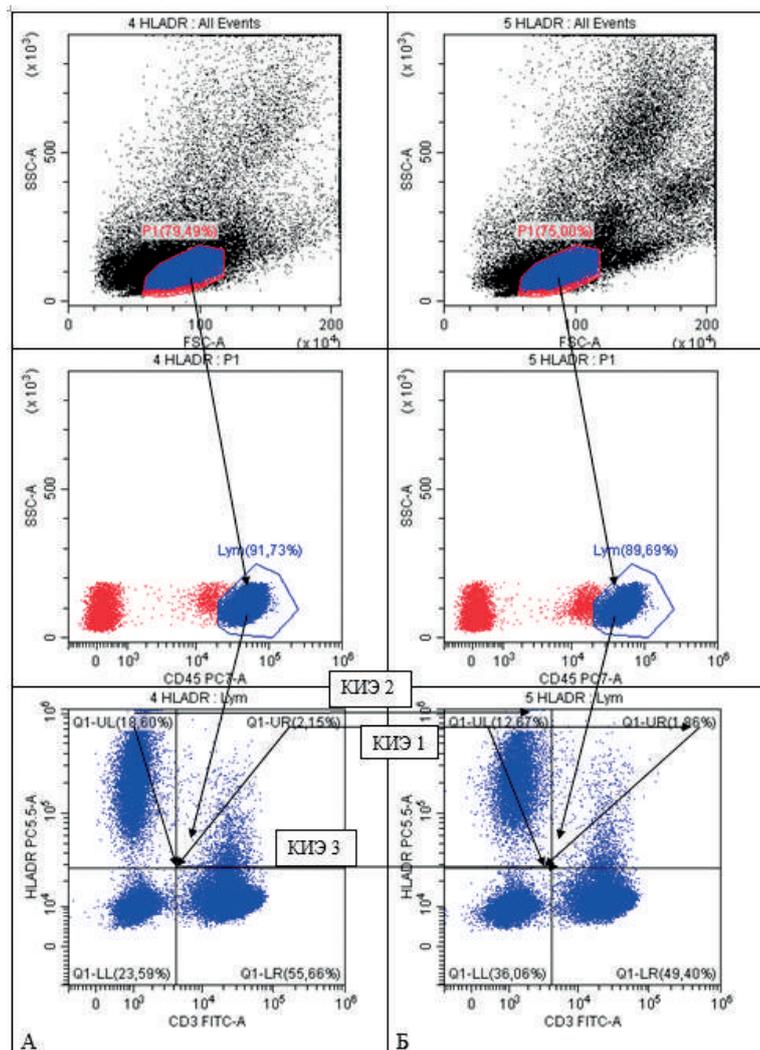
Оценка функциональной активности ФИГГ на 14 донорских лимфоцитах показала, что в 85,7% случаев КИЭ для всех субпопуляций были отрицательными. То есть под воздействием ФИГГ подавлялась экспрессия HLA-DR и HLA-G на лимфоцитах в опытных постановках по отношению к контрольным. Это изменение видимой экспрессии могло быть результатом блокирования мембранных молекул HLA-DR и HLA-G антителами, входящими в состав ФИГГ. В двух случаях разница по экспрессии HLA-DR и HLA-G в опытной и контрольной постановках для всех субпопуляций лимфоцитов отсутствовала. Средние показатели подавления экспрессии HLA-DR и HLA-G на донорских лимфоцитах, отраженные в значениях КИЭ, представлены на рисунке 5.

Рисунок 3.

Гистограммы и анализ изменений коэффициента экспрессии HLA-DR на различных субпопуляциях лимфоцитов в контрольной (А) и опытной (Б) группах.

Figure 3.

Histograms and analysis of HLA-DR expression in various lymphocyte populations in control (A) and experimental (B) groups.



На **рисунке 5** заметно, что ФИГГ оказывала блокирующее действие в отношении молекул HLA-DR и HLA-G на всех субпопуляциях донорских лимфоцитов. Наиболее выраженным был блокирующий эффект в отношении молекулы HLA-G на мембране CD3 отрицательных лимфоцитов. В данную субпопуляцию входят В-лимфоциты, естественные киллеры и незначительное количество моноцитов. Экспрессия молекулы HLA-G максимально выражена на клетках эмбриобласта и минимально на лимфоцитах в постнатальном периоде. Как видно на **рисунке 4**, относительное содержание таких клеток (CD3-, HLA-G+) было меньше 0,5%. В то же время ФИГГ подавляла в среднем на 67% экспрессию HLA-G именно на этом незначительном количестве клеток. Стоит отметить, что ФИГГ максимально проявляла блокирующий эффект и в отношении HLA-DR на субпопуляции CD3 отрицательных лимфоцитов.

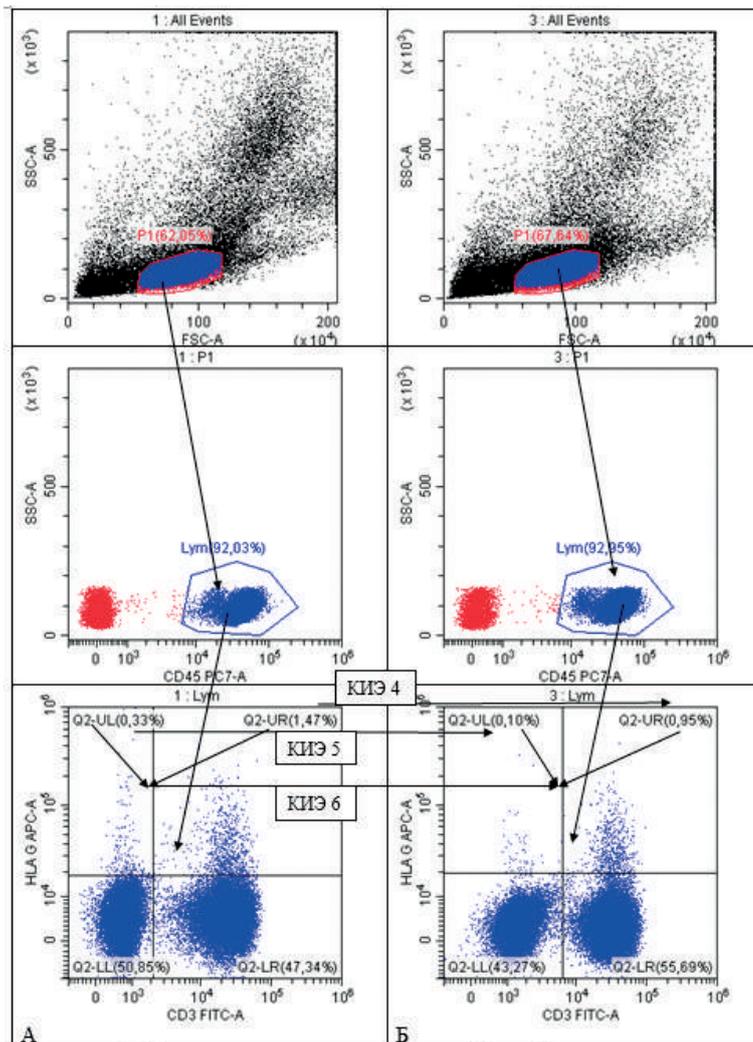
Таким образом, можно говорить о выраженном блокирующем эффекте ФИГГ в отноше-

**Рисунок 5.**

Гистограммы и анализ изменений коэффициента экспрессии HLA-G на различных субпопуляциях лимфоцитов в контрольной (А) и опытной (Б) группах.

**Figure 5.**

Histograms and analysis of HLA-G expression in various lymphocyte populations in control (A) and experimental (B) groups.

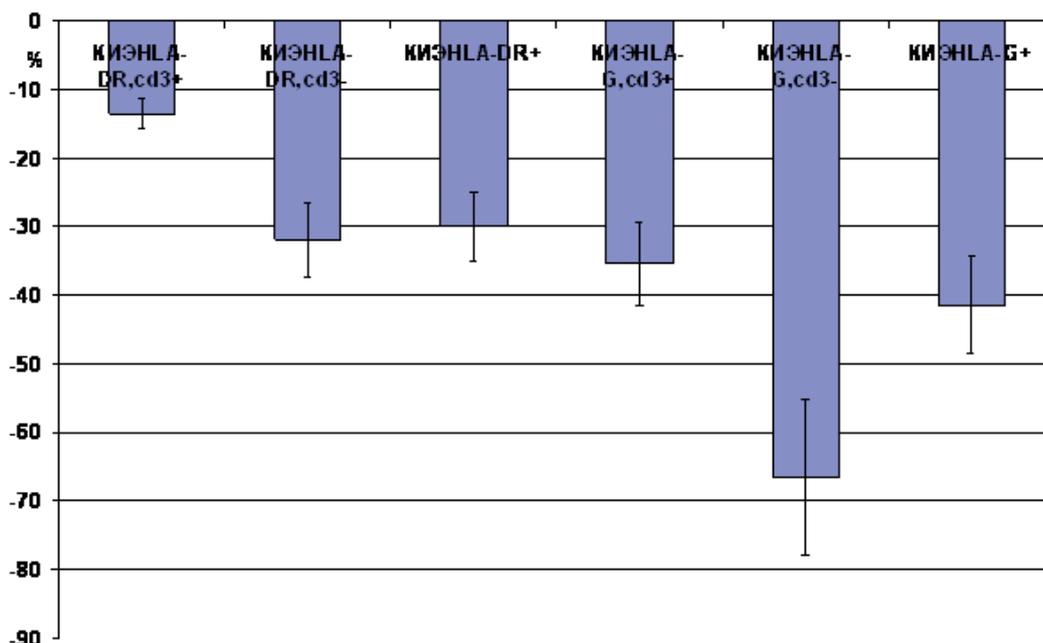


**Рисунок 4.**

Гистограммы и анализ изменений коэффициента экспрессии HLA-G на различных субпопуляциях лимфоцитов в контрольной (А) и опытной (Б) группах.

**Figure 4.**

Histograms and analysis of HLA-G expression in various lymphocyte populations in control (A) and experimental (B) groups.



нии молекул презентации антигенов на мембране иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов и моноцитов).

### Заключение

Выполненное исследование показало, что очищенная фракция иммуноглобулина G многопложавших женщин содержит антитела, блокирующие молекулы HLA-DR и HLA-G. Особенности этих антител связаны с тем, что они преимущественно взаимодействуют с молекулой HLA-G на CD3 отрицательных лимфоцитах. К этому типу лимфоцитов могут относиться

и клетки, презентующие эмбриональные антигены посредством молекулы HLA-G. Соответственно блокирование последних будет ограничивать и иммунное воспаление в системе «мать-эмбрион» и через этот феномен воздействовать на ассоциированный с воспалением тератогенез в сердечно-сосудистой системе.

Этот эффект очищенной фракции иммуноглобулина G многопложавших женщин может быть значимым для иммунопрофилактики и лечения иммунных нарушений в системе «мать-эмбрион», приводящих к формированию несиндромальных спорадических ВПС.

### Литература / References:

1. Wu QY. [To promote the sustainable development of surgical treatment for congenital heart disease by innovation and practice]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2018;56(6):407-409. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.06.003>
2. Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В., Худовцова А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):44-48 [Nagorneva SV, Prokhorova VS, Shelaeva EV, Khudovcova AM. The prevalence of congenital fetal anomalies for the past 5 years (2013-2017). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):44-48. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/JOWD67344-48>
3. Шабалдин А.В., Шмудевич С.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Лукоянычева Е.Б., Горшкова С.В., Шабалдина Е.В. Особенности аллогенных взаимодействий в краткосрочной культуре лимфоцитов супругов, имеющих детей с врожденными пороками сердца или ранние репродуктивные потери. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):279-292 [Shabaldin AV, Shmulevich SA, Chistyakova GN, Remizova II, Lukoyanycheva EB, Gorshkova SV, Shabaldina EV. Peculiarities of allogenic interactions in the short-term culture of lymphocytes of spouses who have children with congenital heart diseases or early reproductive losses. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(2):279-292. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-279-292>
4. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения. *Казанский медицинский журнал*. 2017;5:775-783 [Romanenko NA, Bessmel'cev SS, Chechetkin AV. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. *Kazan Medical Journal*. 2017;5:775-783. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-775>
5. Nyborg KM, Kolte AM, Larsen EC, Christiansen OB. Immunomodulatory treatment with intravenous immunoglobulin and prednisone in patients with recurrent miscarriage and implantation failure after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1650-1655.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.029>
6. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Основные вопросы иммунологии репродукции. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;4(31):15-21 [Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YuA. Osnovnye voprosy immunologii reproduktivnoy. *Medical Aspects of Women's Health*. 2010;4(31):15-21. (In Russ.).]
7. Bøyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Introduction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1968;97:7.
8. Шабалдин А.В., Горшкова С.В., Шмудевич С.А., Цепочкина А.В., Вавин Г.В., Лукоянычева Е.Б., Шабалдина Е.В. Способ прегравидарного прогнозирования риска формирования спорадических септальных врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний в последующих поколениях. Патент на изобретение RU 2709610 C1, 19.12.2019. Ссылка активна на 22.11.2020 [Shabaldin AV, Gorshkova SV, Shmulevich SA, Tsepokina AV, Vavin GV, Lukoyanycheva EB, Shabaldina EV, inventors; A method of pregravid prediction of the risk of sporadic septal congenital heart defects without chromosomal diseases in subsequent generations. Patent RUS US №2709610, C1. 19.12.2019. Available at: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2709610C1\\_20191219](https://yandex.ru/patents/doc/RU2709610C1_20191219) (In Russ.).]

### Сведения об авторах

**Шабалдин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а); ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

### Authors

**Dr. Andrey V. Shabaldin**, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Leading Researcher, Laboratory of Congenital Heart Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** convinced and designed the study, wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-8785-7896

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

**ORCID:** 0000-0002-8785-7896

**Деева Надежда Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** пробоподготовка образцов, проведение высокоэффективной жидкостной хроматографии, оформление статьи.

**ORCID:** 0000-0002-6162-4808

**Сухих Андрей Сергеевич**, кандидат фармацевтических наук, доцент, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а).

**Вклад в статью:** пробоподготовка образцов, организация и проведение высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**ORCID:** 0000-0001-9300-5334

**Вавин Григорий Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а).

**Вклад в статью:** организация и проведение иммунологических исследований.

**ORCID:** 0000-0002-5171-8261

Статья поступила: 19.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Dr. Nadezhda S. Deeva**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** prepared the samples; performed high-performance liquid chromatography; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-6162-4808

**Dr. Andrey S. Sukhikh**, MD, PhD, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** prepared the samples; performed high-performance liquid chromatography.

**ORCID:** 0000-0001-9300-5334

**Dr. Grigoriy V. Vavin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Medical and Clinical Biochemistry, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the flow cytometry and immunoelectrophoresis.

**ORCID:** 0000-0002-5171-8261

Received: 19.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-46-56>

# ВЗАИМОСВЯЗЬ САРКОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

РАСКИНА Т.А.<sup>1\*</sup>, ГРИГОРЬЕВА И.И., ЛЕТАЕВА М.В.<sup>1</sup>, ИВАНОВ В.И.<sup>1</sup>, МАСЕНКО В.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучение взаимосвязи коронарного атеросклероза и саркопении у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 79 больных мужского пола с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом коронарной ангиографии (КАГ) (медиана возраста 63 (57; 66) года). Диагностика саркопении проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) 2010 г. с определением трех параметров – мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. Вариант поражения коронарных артерий оценивали по данным КАГ: вариант А – одно- и двухсосудистое поражение; вариант В – трехсосудистое; вариант С – поражение ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) в сочетании (либо без) с гемодинамически значимыми сужениями любых других коронарных артерий. Для сравнительного анализа больные были разделены на 3 группы (EWGSOP, 2010): 1-я – 31 больной без саркопении, 2-я – 21 пациент с пресаркопенией и 3-я – 27 больных с саркопенией.

**Результаты.** Степень тяжести коронарного атеросклероза у больных отрицательно коррелировала со скелетно-мышечным индексом ( $r = -0,227$ ,  $p = 0,047$ ). При сравнительном анали-

зе в группе больных с ИБС и саркопенией отмечена более высокая частота поражения СтЛКА±любых других артерий по сравнению с таковой у пациентов с ИБС с пресаркопенией и без саркопении (29,6% vs 20,0% и 13,3% соответственно).

По результатам ROC-анализа установлено, что нарушение кровотока в трех сосудах или СтЛКА в сочетании (либо без) с любыми другими артериями было связано со снижением скелетно-мышечного индекса с чувствительностью 68,1% и специфичностью 56,7% (площадь под кривой (AUC) составила 0,634; 95%-й ДИ: 0,515-0,741;  $p=0,028$ ; индекс Юдена 0,248).

**Заключение.** Изучение степени тяжести коронарного атеросклероза в зависимости от характеристик мышечного аппарата в настоящей работе выявило более высокую частоту прогностически неблагоприятного варианта поражения коронарного русла у больных с ИБС и саркопенией, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в этой области.

**Ключевые слова:** атеросклероз; саркопение; ишемическая болезнь сердца.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Раскина Т.А., Григорьева И.И., Летаева М.В., Иванов В.И., Масенко В.Л. Взаимосвязь саркопенического синдрома и поражения коронарных артерий у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 46-56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-46-56>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Григорьева Инесса Игоревна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: egrigoreva.ii@yandex.ru  
© Раскина Т.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# SARCOPENIA IS ASSOCIATED WITH SEVERE CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN MALE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

TATIANA A. RASKINA<sup>1\*\*</sup>, INESSA I. GRIGORIEVA<sup>1</sup>, MARINA V. LETAEVA<sup>1</sup>, VADIM I. IVANOV<sup>1</sup>, VLADISLAVA L. MASENKO<sup>2</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To investigate the association between coronary atherosclerosis and sarcopenia in male patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and Methods.** We enrolled 79 male patients with CAD verified by coronary angiography (median age 63 (57; 66) years). Patients were stratified according to the severity of coronary atherosclerosis: 1) 1 or 2 affected coronary arteries; 2) 3 affected coronary arteries; 3) lesions in the left main coronary artery (LMCA), with or without other coronary arteries involved. Sarcopenia was diagnosed according to the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) which include examination examining of muscle strength, mass and function. Patients were also divided into those without sarcopenia (n = 31), those with presarcopenia (n = 21), and those with sarcopenia (n = 27).

**Results.** Severity of coronary atherosclerosis inversely correlated with the musculoskeletal index ( $r = -0.227$ ,  $p = 0.047$ ). A higher prevalence of LMCA lesions was noted in patients with sarcopenia compared with those with presarcopenia or without sarcopenia (29.6% vs. 20.0% vs. 13.3%, respectively). Severe CAD (3 affected coronary arteries or LMCA lesions) was associated with a reduction in the musculoskeletal index with sensitivity of 68.1% and specificity of 56.7% (area under the curve = 0.634; 95% CI: 0.515-0.741;  $p = 0.028$ ; Youden's index 0.248).

**Conclusion.** Sarcopenia is associated with increased severity of CAD.

**Keywords:** atherosclerosis; sarcopenia; coronary artery disease.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Tatiana A. Raskina, Inessa I. Grigorieva, Marina V. Letaeva, Vadim I. Ivanov, Vladislava L. Masenko. Sarcopenia is associated with severe coronary atherosclerosis in male patients with coronary artery disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 46-56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-46-56>

### \*\*Corresponding author:

Dr. Inessa I. Grigoreva, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 660056, e-mail: echezganova1994@mail.ru

© Tatiana A. Raskina et al.

## Введение

Одним из факторов, оказывающих значимое влияние практически на все сферы современного общества, является прогрессирующее старение населения. По данным экспертов ВОЗ, к середине текущего столетия доля людей пожилого и старческого возраста в большинстве стран превысит порог в 30% [2]. Отрицательный эффект полиморбидности, присущей пациентам этой категории, усугубляется фоновым влиянием возраст-ассоциированных глубинных изменений организма, формирующих характерные для позднего периода жизни гериатрические синдромы.

Из нескольких десятков гериатрических синдромов, описанных в современной литературе, особое внимание исследователей привлекает саркопения – синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей мышечной массы, силы и функции [3,4]. По данным экспертов Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [3–5].

С целью индивидуализации подхода к вопросам терапии и профилактики заболеваний край-

не важным представляется выявление общих патогенетических связей между заболеваниями, что приобретает особую значимость для современной медицины.

На сегодняшний день влияние саркопении на характер и тяжесть ССЗ атеросклеротического генеза остается неясным и активно изучается. Имеются данные о широкой распространенности данного феномена среди больных с ССЗ и ИБС, в частности, его негативном влиянии на распространенность и тяжесть атеросклеротического поражения и на выживаемость этой категории больных [6–8]. В ряде исследований сообщается о саркопении как о потенциальном предикторе неблагоприятного исхода у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [9–10].

Тем не менее работы, посвященные взаимосвязи коронарного атеросклероза и саркопении, в доступной литературе единичны и неоднозначны, что можно объяснить многообразием применяемых диагностических подходов [8,11,12]. В этой связи вопрос взаимосвязи саркопении и атеросклеротического поражения коронарного русла является актуальной проблемой, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

## Цель исследования

Изучение взаимосвязи коронарного атеросклероза и саркопении у больных мужского пола с ИБС.

## Материалы и методы

Работа выполнена на клинических базах Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного автономного учреждения Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все участники до начала процедур исследования подписали информированное согласие установленной формы.

Выборка больных проводилась одномоментно в сплошном порядке при соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения.

Критерии включения: мужчины в возрасте 50–85 лет включительно на момент подписания информированного согласия; установленный диагноз ИБС, верифицированный методом коронарной ангиографии; нормальный уровень тестостерона в сыворотке крови.

Критерии исключения: возраст менее 50 лет; наличие у пациента заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (паранеопластические процессы и солидные опухоли, системные заболевания соединительной ткани, гиперкортицизм, декомпенсированные заболевания щитовидной и паращитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или тотальная гастрэктомия, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, сахарный диабет (СД) 1 типа, хроническая болезнь почек 4–5 стадии (по классификации Национального Почечного Фонда США, 2002) или расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, алкоголизм, длительная иммобилизация); а также состояний, негативно влияющих на мышечную функцию и силу конечностей: хроническая ишемия нижних конечностей III и IV стадии (по классификации А.В. Покровского, 1979 г.), остеоартрит коленных и тазобедренных суставов III и IV рентгенологической стадии, неврологические заболевания со значительным и стойким функциональным дефицитом; прием любых глюкокортикоидов более 3 месяцев; IV функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976 г.); IV ФК ХСН (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)); отказ больных от участия в исследовании.

Характер и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий оценивали методом полипроекционной селективной коронароангиографии (КАГ) по методике М. Р. Judkins (1967 г.) на аппарате «Innova 3100» (General Electric, США). Исследование проводилось путем пункции бедренной артерии по Сельдингеру или лучевой артерии.

Оценивали вариант поражения коронарных артерий (с учетом только гемодинамически значимых сужений – более 50 % диаметра просвета артерии) по данным КАГ:

- вариант А – одно- и двухсосудистое поражение;
- вариант В – трехсосудистое;
- вариант С (прогностически наиболее неблагоприятный) – поражение СтЛКА в сочетании (либо без) с гемодинамически значимыми сужениями любых других коронарных артерий.

Для определения состояния костной ткани в трех стандартных локализациях (шейка бедра, проксимальный отдел бедра в целом и поясничный отдел позвоночника) использовали рентгеновский двухэнергетический костный денситометр «Lunar Prodigy Primo» (США). Согласно рекомендациям международного общества по клинической денситометрии ISCD [3] и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза при оценке результатов денситометрии учитывали наименьшее значение Т-критерия в исследуемых точках скелета. Полученные данные интерпретировали следующим образом:

- нормальные показатели МПК – снижение Т-критерия не более 1 стандартного отклонения (СО) от референсного значения пиковой костной массы;
- остеопения (ОПе) – снижение Т-критерия на 1–2,5 СО;
- остеопороз (ОП) – снижение Т-критерия более 2,5 СО.

Диагностика саркопении проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) 2010 г. [3] с определением трех параметров – мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. У больных со снижением исключительно мышечной массы устанавливали пресаркопению; при снижении мышечной силы/функции в сочетании со снижением мышечной массы – саркопению.

Оценку мышечной массы выполняли методом МСКТ на 64-срезовом компьютерном томографе «Somatom Sensation 64» (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Для оценки последней определяли площадь (см<sup>2</sup>) мышечной ткани на аксиальном срезе, выполненном на уровне тела III поясничного позвонка. После выделения всех поперечнополосатых мышц на срезе их общую площадь рассчитывали автоматически при помощи программного обеспечения компьютерного томографа. Для оценки состояния мышечной массы использовался стандартизованный показатель «скелетно-мышечного индекса» (СМИ, см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>), определяемый как отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела III поясничного позвонка (см<sup>2</sup>) к квадрату роста пациента (м<sup>2</sup>).

Оценку мышечной силы выполняли с помощью механического кистевого динамометра. На каждой руке выполнялось по 2 измерения, фиксировался лучший результат. Пороговым значением, согласно EWGSOP [3], считали результат менее 27 кг.

Мышечную функцию исследовали при проведении проб, составляющих батарею коротких тестов физического функционирования (SPPB). По итогам теста вычисляли сумму баллов за каждый из разделов в зависимости от качества выполнения заданий (максимально 12). Снижением мышечной функции считали итоговый результат 8 баллов и менее.

В исследование включено 77 больных мужского пола с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом КАГ. Медиана возраста пациентов составила 63 (57; 66) года.

Более половины пациентов – 71,4% – относились к группе больных со 2-м функциональным классом (ФК) тяжести стабильной стенокардии напряжения. У 10 (13,0%) больных клинической картины стенокардии не установлено, 1-й и 3-й ФК зарегистрированы в 6 (7,8%) случаях каждый. Две трети пациентов – 51 человек (66,2%) – имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I стадии, одна треть (33,8%) – ХСН II стадии. Среди всех больных преобладали пациенты с ХСН в пределах 2-го ФК (96,1%). Артериальная гипертензия (АГ) верифицирована у абсолютного большинства – 72 (93,5%) больных.

Отмечено, что более половины больных – 49 (63,7%) – ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 21 (27,3%) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью более 12 месяцев зафиксировано в 6 (7,8%) случаях. Каждый пятый пациент (18,2%) страдал сахарным диабетом (СД) 2 типа. Течение СД у всех больных было неосложненным и не требовало применения инсулинотерапии.

Для сравнительного анализа все больные с ИБС были разделены на 3 группы в зависимости от состояния мышечного аппарата (EWGSOP, 2010 [3]): 1-я – 30 больных без саркопении (показатели мышечной массы, силы и функции в пределах нормы), 2-я – 20 пациентов с пресаркопенией (снижение мышечной массы при нормальных показателях мышечной силы и функции) и 3-я – 27 больных с саркопенией (снижение мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и/или мышечной функции).

Пациенты трех выделенных групп были сопоставимы по возрасту. Вес и индекс массы тела уменьшались прямо пропорционально ухудшению состояния мышечного аппарата ( $p < 0,050$ ) при сопоставимом росте пациентов.

У большинства пациентов в исследуемых группах установлен 2-й ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения – в 76,7%, 70,0% и 66,7% случаев в 1-й – 3-й группах соответственно. ХСН I стадии чаще отмечалась в группах больных с саркопенией и пресаркопенией по сравнению с пациентами без саркопении (74,1% vs 70,0% и 56,7% соответственно), а ХСН II стадии была более распространена у пациентов без саркопении (43,3%, 30,0%, 25,9% в 1-й – 3-й группах соответственно), без значимых различий между группами. Абсолютное большинство больных в каждой из выделенных групп имели ХСН в пределах 2-го ФК (96,7%, 95,0% и 96,3%).

Отмечено, что пациенты независимо от состояния мышечного аппарата были сопоставимы по основной сопутствующей кардиоваскулярной па-

тологии. Так, АГ и ИМ в анамнезе встречались более чем у половины больных без саркопении, с пресаркопенией и саркопенией.

При оценке индекса коморбидности Чарльсона установлено, что для всех больных независимо от наличия/отсутствия саркопении была характерна мультиморбидность, однако данный показатель был выше у больных 3-ей группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп без достижения уровня значимости. Общая характеристика участников исследования представлена в **таблице 1**.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета STATISTICA версии 6.1.478.0 для Windows компании StatSoft, Inc. (США).

Результаты описания количественных призна-

**Таблица 1.**

Клиническая характеристика больных с ИБС мужского пола, n = 79.

**Table 1.**

Clinicopathological features of male patients with coronary artery disease, n = 79.

Показатель <i>Feature</i>	Группа 1 Саркопении нет <i>Without sarcopenia</i> n = 30	Группа 2 Пресаркопения <i>Presarcopenia</i> n = 20	Группа 3 <i>Sarcopenia</i> n = 27	Всего <i>Total</i> n = 77
Возраст, годы <i>Age, years</i>	60 (55; 65)	63,5 (61; 69,5)	63 (59; 68)	63 (57; 66)
Рост, см <i>Height, cm</i>	171,5 (165; 175)	175,5 (170,5; 178)	173 (167; 178,5)	173 (167; 177)
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	93,3 (84; 100) *	81 (73; 90) *	78 (69; 90) *	85 (76; 95)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	30,7 (28,7; 33) *	26 (24; 29,7) *	26,7 (24,0; 29,2) *	28,7 (25,0; 30,9)
Стенокардия, функциональный класс <i>Stable angina, functional class</i>	Нет	2 (6,7)	3 (15,0)	5 (18,5)
	I	1 (3,3)	2 (10,0)	3 (11,1)
	II	23 (76,7)	14 (70,0)	18 (66,7)
	III	4 (13,3)	1 (5,0)	1 (3,7)
ХСН, ФК <i>Chronic heart failure, functional class</i>	1	1 (3,3)	1 (5,0)	1 (3,7)
	2	29 (96,7)	19 (95,0)	26 (96,3)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ХСН, стадия <i>Chronic heart failure, stage</i>	I	17 (56,7)	14 (70,0)	20 (74,1)
	II	13 (43,3)	6 (30,0)	7 (25,9)
Перенесенный ИМ <i>Past medical history of myocardial infarction</i>	17 (56,7)	13 (65,0)	19 (70,4)	49 (63,7)
Перенесенное ЧКВ <i>Past medical history of percutaneous coronary intervention</i>	6 (20,0)	8 (40,0)	7 (25,9)	21 (27,3)
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	28 (93,3)	20 (100)	24 (88,9)	72 (93,5)
Перенесенное ОНМК <i>Past medical history of stroke</i>	1 (3,2)	3 (15,0)	2 (7,4)	6 (7,8)
Сахарный диабет 2 типа <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	6 (20,0)	1 (5,0)	7 (25,9)	14 (18,2)
НТГ <i>Glucose intolerance</i>	5 (16,7)	0	4 (14,8)	9 (11,7)
Индекс коморбидности Чарльсона <i>Charlson comorbidity index</i>	7 (6; 8)	5 (5; 9)	8 (6; 9)	7 (6; 9)

Примечание: \*p < 0.05 (однофакторный дисперсионный анализ)

\*p < 0.05 according to one-way ANOVA

ков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3], где Me – медиана; Q1-1 (25%) квартиль; Q3-3 (75%) квартиль). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Краскела-Уоллиса, при post hoc анализе – критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали двусторонний точный критерий Фишера или  $\chi^2$  Пирсона. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовали скорректированное значение p-value. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. Чувствительность и специфичность показателей определяли при помощи ROC-анализа. Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости (p) 0,05.

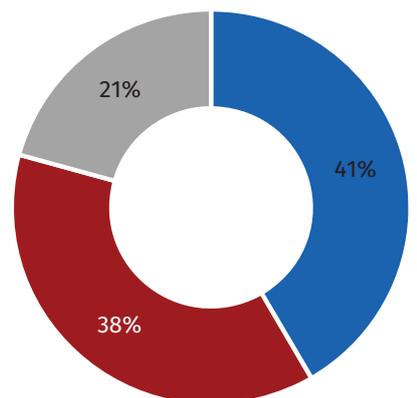
## Результаты

Установлено, что среди больных, включенных в исследование, одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий (вариант А) установлено у 32 (41,6%) мужчин, трехсосудистое (вариант В) – у 29 (37,7%), а поражение СтЛКА (вариант С) в сочетании с любым другим поражением коронарных артерий зарегистрировано у 16 (20,7%) пациентов (рисунок 1).

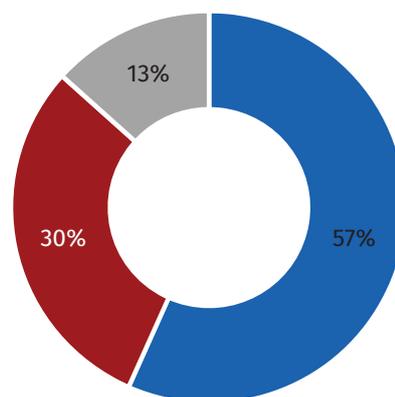
Отмечено, что в группе пациентов без саркопении в большинстве случаев – 56,6% (17 больных) – установлено одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий. Трехсосудистое поражение зарегистрировано у 9 (30,0%) мужчин, а наименьшее число пациентов – 13,3% (4 больных) – имело поражение СтЛКА в сочетании (либо без) с гемодинамически значимыми стенозами любых других артерий (рисунок 2).

Установлено, что в группе больных с пресаркопенией варианты поражения коронарных артерий А и В встречались с одинаковой частотой (8 пациентов, 40%). На долю таких больных пришлось максимальное количество человек – 16 (80%). Вариант С диагностирован у 4 (20%) мужчин (рисунок 3).

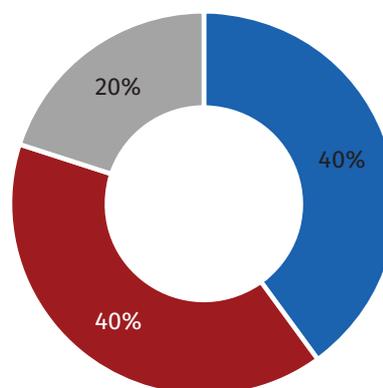
В группе больных с саркопенией большая часть больных – 44,4% (12 человек) – имела трехсосудистое поражение коронарного русла. Одно- и двухсосудистое поражение зарегистрировано у 7 (25,9%) мужчин. Наиболее значимое поражение (СтЛКА±любые другие коронарные артерии)



- А – одно- и двухсосудистое поражение
- В – трехсосудистое поражение
- С – поражение СтЛКА ± любых других КА



- А – одно- и двухсосудистое поражение
- В – трехсосудистое поражение
- С – поражение СтЛКА ± любых других КА



- А – одно- и двухсосудистое поражение
- В – трехсосудистое поражение
- С – поражение СтЛКА ± любых других КА

**Рисунок 1.**

Распределение больных мужского пола с ИБС в зависимости от варианта атеросклеротического поражения коронарных артерий.

**Figure 1.**

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in the enrolled patients.

**Рисунок 2.**

Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий в группе больных без саркопении.

**Figure 2.**

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in patients without sarcopenia.

**Рисунок 3.**

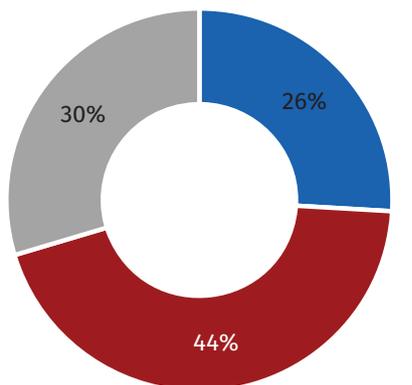
Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий в группе больных с пресаркопенией.

**Figure 3.**

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in patients with presarcopenia.

**Рисунок 4.**

Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий в группе больных с саркопенией.



**Figure 4.**

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in patients with sarcopenia.

- А – одно- и двухсосудистое поражение
- В – трехсосудистое поражение
- С – поражение СтЛКА ± любых других КА

установлено у трети больных с саркопенией (8 человек, 29,6%) (рисунок 4).

Отмечено, что вариант поражения коронарных артерий А с большей частотой регистрировался у больных без саркопении по сравнению с пациентами с пресаркопенией и саркопенией (56,6% против 40,0% и 25,9% соответственно), без достижения уровня статистической значимости при сравнении групп ( $p > 0,050$ ) (таблица 2).

Вариант поражения коронарных артерий В чаще встречался у пациентов с пресаркопенией и саркопенией, среди которых на долю таких больных пришлось максимальное количество человек (44,4% и 40,0% соответственно), в то время как у мужчин без саркопении данный вариант встречался реже (30,0%), также без достоверных различий между группами ( $p > 0,050$ ).

Количество больных с наиболее опасным поражением коронарных артерий (вариант С) в

группе пациентов с саркопенией превышало аналогичный показатель в группах пациентов без саркопении и с пресаркопенией (29,6% против 20,0% и 13,3% соответственно), без значимых различий между группами ( $p > 0,050$ ).

Для выявления взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза и характеристиками мышечного аппарата выполняли корреляционный анализ с применением ранговой шкалы, где поражение коронарных артерий учитывали от наименее к наиболее значимому, а именно: 1 – одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий (вариант А), 2 – трехсосудистое поражение (вариант В) и 3 – поражение СтЛКА в сочетании (либо без) с любым другим поражением.

Установлена значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь средней силы между степенью тяжести коронарного атеросклероза и скелетно-мышечным индексом ( $r = -0,227$ ,  $p = 0,047$ ) (рисунок 5).

Корреляционных взаимосвязей между показателями мышечной силы и мышечной функции и выраженностью коронарного атеросклероза не выявлено.

С целью выбора критического порогового значения степени поражения коронарного русла, связанного со снижением мышечной массы, был применен ROC-анализ.

Так, единственным вариантом поражения коронарного русла, не ассоциированным со снижением мышечной массы, явилось одно- и двухсосудистое поражение. Нарушение кровотока в трех сосудах или СтЛКА в сочетании (либо без) с любыми другими артериями было связано со снижением скелетно-мышечного индекса с чувствительностью 68,1% и специфичностью 56,7% (площадь под кривой (AUC) составила 0,634;

**Таблица 2.**

Распределение больных мужского пола с ИБС по варианту поражения коронарных артерий в зависимости от состояния мышечного аппарата, n (%).

Вариант поражения коронарных артерий <i>Coronary atherosclerosis severity</i>	Группа больных <i>Patient group</i>						$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	Группа 1 Саркопении нет <i>Without sarcopenia</i> n = 30		Группа 2 Пресаркопения <i>Presarcopenia</i> n = 20		Группа 3 Саркопения <i>Sarcopenia</i> n = 27				
	n	%	n	%	n	%			
А – одно- и двухсосудистое <i>1 or 2 affected coronary arteries</i>	17	56,6	8	40,0	7	25,9	0,386	0,068	0,385
В – трехсосудистое <i>3 affected coronary arteries</i>	9	30,0	8	40,0	12	44,4	0,669	0,522	0,842
С – поражение СтЛКА ± любых других КА <i>Left main coronary artery lesions</i>	4	13,3	4	20,0	8	29,6	0,697	0,195	0,517

**Table 2.**

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in the patients without sarcopenia and (pre) sarcopenia.

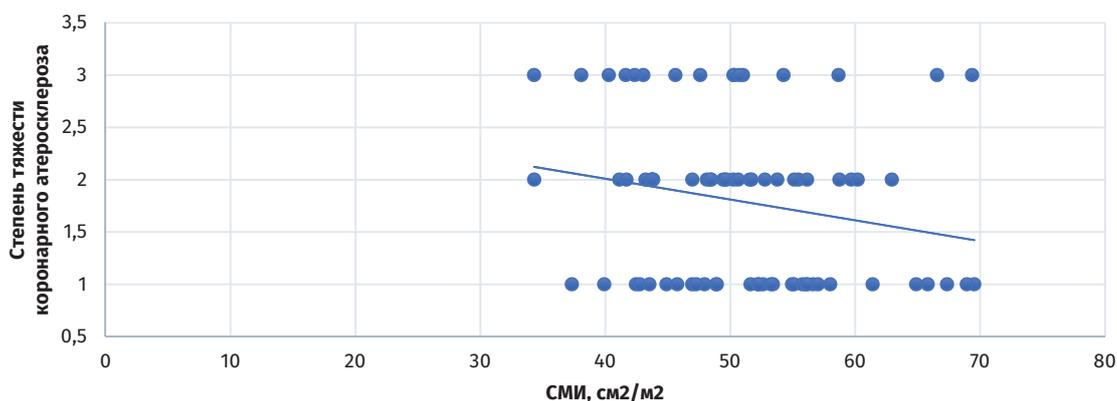


Рисунок 5.

Линейная регрессионная модель, отражающая взаимосвязь степени тяжести коронарного атеросклероза по ранговой шкале и скелетно-мышечного индекса.

Figure 5.

Linear regression model reflecting the association of coronary atherosclerosis severity and musculoskeletal index.

95%-й ДИ: 0,515-0,741;  $p=0,028$ ; индекс Юдена (0,248). ROC-кривая представлена на рисунке 6.

Вместе с тем в реальной клинической практике саркопения редко встречается изолированно и, как правило, сочетается с другими нарушениями состава тела. В этой связи рядом исследователей выделены определенные фенотипические варианты этого синдрома: сниженная костная масса (остеосаркопения), повышенная жировая масса (саркопеническое ожирение), либо и тем, и другим (остеосаркопеническое ожирение) [13].

Доказано, что снижение мышечной массы и функции связано с низкой МПК, увеличением риска падений и переломов, ухудшением качества жизни и, соответственно, ростом летальности [14]. Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение – наиболее неблагоприятные метаболические нарушения, развитие которых ассоциируется с высоким уровнем коморбидности и смертности. Саркопеническое ожирение повы-

шает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний практически на треть и в половину – риск сердечной недостаточности по сравнению с лицами, не страдающими ожирением и саркопенией [15]. Саркопения и ожирение образуют порочный круг: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, – к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению [13].

Для оценки поражения коронарного русла в зависимости от фенотипа в группе пациентов с саркопенией (27 больных) были выделены подгруппы в зависимости от наличия остеопенического синдрома (ОПС) (остеосаркопения, 8 человек) или избыточной массы тела (саркопеническое ожирение, 17 человек).

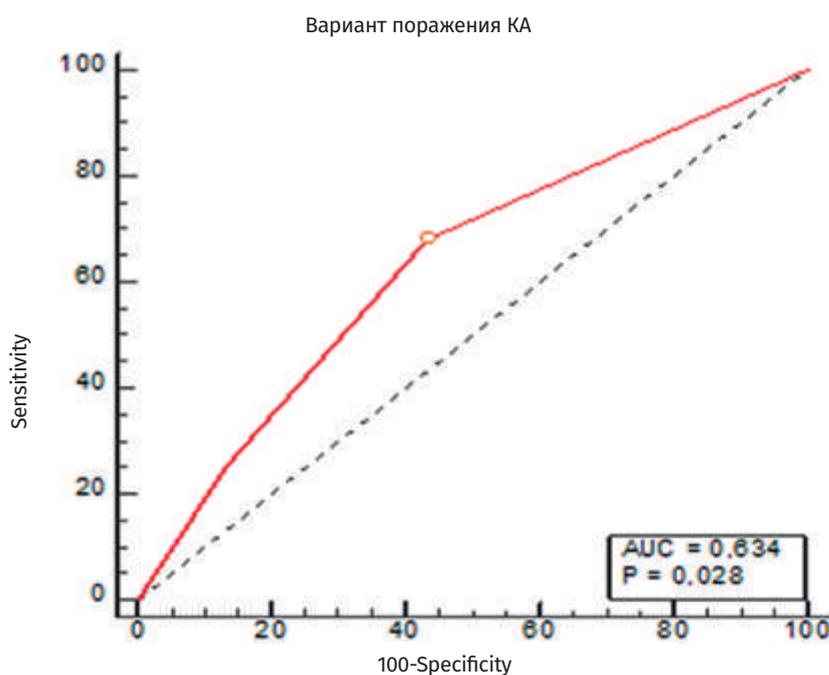


Рисунок 6.

ROC-кривая для оценки прогностической силы варианта поражения коронарных артерий (критическое значение  $>1$ ).

Figure 6.

ROC curve for assessing the predictive power of coronary atherosclerosis severity (critical value  $>1$ ).

Таблица 3.

Распределение больных мужского пола с ИБС и саркопенией по варианту поражения коронарных артерий в зависимости от наличия остеопенического синдрома, n (%)

Table 3.

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in the patients without sarcopenia and (pre) sarcopenia depending on the presence of osteopenia/osteoporosis, n (%)

Вариант поражения коронарных артерий <i>Coronary atherosclerosis severity</i>	Группа больных с саркопенией <i>Patient group</i>				p
	Подгруппа 1 (саркопения+; ОПС -) <i>Patients with sarcopenia without osteopenia/osteoporosis</i> n = 19		Подгруппа 2 (саркопения+; ОПС+) <i>Patients with sarcopenia with osteopenia/osteoporosis</i> n = 8		
	n	%	n	%	
А – одно- и двухсосудистое <i>1 or 2 affected coronary arteries</i>	5	26,3	2	25,0	1,00
В – трехсосудистое <i>3 affected coronary arteries</i>	8	42,1	4	50,0	1,00
С – поражение СтЛКА ± любых других КА <i>Left main coronary artery lesions</i>	6	31,6	2	25,0	1,00

Отмечено, что среди всех пациентов с саркопенией практически у трети больных (29,6%) отмечалась низкая МПК (таблица 3). В подгруппе пациентов с остеосаркопенией варианты поражения коронарного русла А и С встречались с одинаковой частотой – по 25%. С большей частотой регистрировался вариант В, на долю которого пришлось 50% пациентов. В подгруппе пациентов без снижения МПК у большинства – 42,1% – зарегистрировано нарушение коронарного кровотока по типу В. Варианты А и С отмечены в 26,3% и 31,6% случаев соответственно. При сравнительном анализе значимых различий между подгруппами не установлено ( $p > 0,050$ ) (таблица 4).

В подгруппе пациентов с остеосаркопеническим ожирением чаще регистрировалось трехсосудистое нарушение коронарного кровотока и поражение СтЛКА ± любых других артерий, на долю которых пришлось 41,2% и 35,3% случаев соответственно. У 23,5% больных отмечено одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий. В подгруппе пациентов с нормальным

ИМТ в половине случаев (50,0%) установлено трехсосудистое нарушение коронарного кровотока. Одно- и двухсосудистое поражение и поражение СтЛКА ± любых других коронарных артерий зарегистрировано у 30,0% и 20,0% больных соответственно. Тем не менее, при сравнительном анализе различия между группами, не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,050$ ).

## Обсуждение

Данные современной литературы, посвященные вопросу взаимосвязи атеросклеротического поражения коронарных артерий и характеристик состояния мышечного аппарата, весьма разноречивы, а работы, оценивающие степень тяжести поражения коронарного русла в зависимости от состояния мышечного аппарата, единичны.

Рядом авторов продемонстрировано значимое влияние мышечной массы на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании А.М. Самрос и соавт. [11] (включено 208 пациентов старше 80 лет) установлено, что снижение

Таблица 4.

Распределение больных мужского пола с ИБС и саркопенией по варианту поражения коронарных артерий в зависимости от наличия избыточной массы тела, n (%)

Table 4.

Distribution of mild and severe coronary atherosclerosis in the patients without sarcopenia and (pre) sarcopenia depending on the presence of overweight, n (%)

Вариант поражения коронарных артерий <i>Coronary atherosclerosis severity</i>	Группа больных с саркопенией <i>Patient group</i>				p
	Подгруппа 1 (саркопения+; ИМТ < 25,0 кг/м <sup>2</sup> ) <i>Patients with sarcopenia without overweight</i> n = 10		Подгруппа 2 (саркопения+; ИМТ > 25,0 кг/м <sup>2</sup> ) <i>Patients with sarcopenia with overweight</i> n = 17		
	n	%	n	%	
А – одно- и двухсосудистое <i>1 or 2 affected coronary arteries</i>	3	30,0	4	23,5	1,00
В – трехсосудистое <i>3 affected coronary arteries</i>	5	50,0	7	41,2	0,706
С – поражение СтЛКА ± любых других КА <i>Left main coronary artery lesions</i>	2	20,0	6	35,3	0,666

мышечной массы у больных старшей возрастной группы было связано с повышенным риском развития ИБС (ОШ 2,54 95% ДИ: 1,06-6,06,  $p = 0,018$ ), что позволило авторам сделать вывод о наличии связи сниженной мышечной массы с субклиническим атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией.

В работе В.-Ж. Ко и соавт. [12], включившей 31 тыс. здоровых добровольцев без клинических признаков ИБС, сахарного диабета и онкопатологии, установлено, что больные из 1-го – 3-го квартилей по параметрам скелетно-мышечного индекса имели достоверно более высокие показатели кальцификации коронарных артерий по сравнению с таковыми у больных из 4-го квартиля, в связи с чем авторами сделан вывод о возможности рассмотрения снижения мышечной массы как независимого фактора риска развития ИБС.

Тем не менее авторы данных исследований не рассматривали характер и степень тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, хотя и продемонстрировали значимую ассоциацию ИБС и саркопении.

Единственной доступной работой, оценивающей вариант поражения коронарных артерий, явилась работа D.O. Kang и соавт. [8], включившая 475 перенесших ЧКВ пациентов. Всем больным выполнялась КТ поясничной области в течение 4 недель после рентгенхирургического вмешательства. Показано, что пациенты значимо не различались по количеству и варианту пораженных сосудов независимо от принадлежности к нижнему или верхнему квартилю по показателям СМИ. Тем не менее в группе больных со снижением мышечной массы отмечалась тенденция к увеличению частоты поражения СтЛКА, что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. По данным многомерного анализа авторами установлено, что низкий СМИ являлся независимым предиктором как смерти от всех причин (ОР 4,07 95% ДИ: 1,95-8,45,  $p < 0,001$ ), так и возникновения серьезных сердеч-

но-сосудистых событий (ОР 3,76 95% ДИ: 2,27-6,23,  $p < 0,001$ ) в последующие три года после вмешательства.

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о взаимосвязи саркопении с поражением коронарного русла и ИБС в целом. С одной стороны, данная ассоциация подтверждается рядом работ и может быть обусловлена наличием общих патогенетических механизмов данных состояний. С другой стороны, нельзя исключить влияния возраста, который может быть главным фактором, связывающим саркопению и атеросклероз.

Следует также подчеркнуть немногочисленность посвященных данному вопросу исследований, которые также характеризуются гетерогенностью методологических и диагностических подходов. Так, например, в большинстве исследований для оценки состояния мышечной массы применялась биоимпедансометрия и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [6–7, 9–11], и только в одной работе использовалась КТ поясничной области [8], что дополнительно затрудняет интерпретацию данных.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время вопрос взаимосвязи саркопении и тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий остается открытым, а сам феномен саркопении крайне редко оценивается у больных ИБС, что обусловлено необходимостью применения дополнительных методик, малодоступных в реальной клинической практике. Изучение степени тяжести коронарного атеросклероза в зависимости от характеристик мышечного аппарата в настоящей работе выявило более высокую частоту прогностически неблагоприятного варианта поражения коронарного русла у больных с ИБС и саркопенией, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в этой области.

## Литература / References:

1. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, Gore JM; GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Sep;5(9):580-9. <https://doi.org/10.1038/npcardio1302>
2. World Health Organization. World report on ageing and health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016. ISBN 978 92 4 456504 9.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 ;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010; 39(4):412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.

5. Лесняк О.М., Белая Ж.Е., Баранова И.А. *Остеопороз: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016 [Lesnjak OM, Belaja ZhE, Baranova IA. *Osteoporoz: guidelines for doctors*. Moscow : GEOTAR-MediaPubl; 2016. (In Russ.)]
6. Han P, Yu H, Ma Y, Kang L, Fu L, Jia L, Chen X, Yu X, Hou L, Wang L, Zhang W, Yin H, Niu K, Guo Q. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep*. 2017;7(1):9592. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08488-8>
7. Zhang N, Zhu WL, Liu XH, Chen W, Zhu ML, Kang L, Tian R. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(10):756-763. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002>
8. Kang DO, Park SY, Choi BG, Na JO, Choi CU, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Hong SJ, Seo HS. Prognostic Impact of Low Skeletal Muscle Mass on Major Adverse Cardiovascular Events in Coronary Artery Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Single Center All-Coroner Cohort. *J Clin Med*. 2019;8(5):712. <https://doi.org/10.3390/jcm8050712>
9. Newton DH, Kim C, Lee N, Wolfe L, Pfeifer J, Amendola M. Sarcopenia predicts poor long-term survival in patients undergoing endovascular aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg*. 2018;67:453-459. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.06.092>
10. Matsubara Y, Matsumoto T, Inoue K, Matsuda D, Yoshiga R, Yoshiya K, Furuyama T, Maehara Y. Sarcopenia is a risk factor for cardiovascular events experienced by patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;65:1390-1397. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.09.030>
11. Campos AM, Moura FA, Santos SN, Freitas WM, Sposito AC; Brasilia Study on Healthy Aging and Brasilia Heart Study. Brasilia Study on Healthy Aging and Brasilia Heart Study. Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2017;258:138144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.005>
12. Ko BJ, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kim CW, Park HS, Chung EC, Shin H, Ryu S. Relationship between low relative muscle mass and coronary artery calcification in healthy adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1016-1021. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307156>
13. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10-14 [Shostak NA, Muradyantz AA, Kondrashov AA. Sarcopenia and Overlapping Syndromes: Their Value in Clinical Practice. *Klinitsist* ("The Clinician"). 2016;10(3):10-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14>
14. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010;5:217-228. <https://doi.org/10.2147/CIA.S11473>
15. Velarde MC. Mitochondrial and sex steroid hormone cross-talk during aging. *Longev Healthspan*. 2014;3(1):2. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-2>

## Сведения об авторах

**Раскина Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** формулировка идеи, составление плана, окончательное редактирование рукописи.

**ORCID:** 0000-0002-5804-4298

**Григорьева Инесса Игоревна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор данных для статьи, сортировка результатов поиска, написание части статьи.

**ORCID:** 0000-0003-2855-4358

**Летаева Марина Васильевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** анализ данных, написание части статьи.

**ORCID:** 0000-0003-3907-7120

**Иванов Вадим Иванович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** статистическая обработка результатов.

**ORCID:** 0000-0003-2383-9768

**Масенко Владислава Леонидовна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** оформление рукописи, написание части статьи.

**ORCID:** 0000-0003-3970-4294

Статья поступила: 27.08.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Tatiana A. Raskina**, MD, DSc, Head of the Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-5804-4298

**Dr. Inessa I. Grigorieva**, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-2855-4358

**Dr. Marina V. Letaeva**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3907-7120

**Dr. Vadim I. Ivanov**, PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the statistical analysis.

**ORCID:** 0000-0003-2383-9768

**Dr. Vladislava V. Masenko**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of X-ray and Tomographic Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3970-4294

Received: 27.08.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-57-64>

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КОЛИЧЕСТВА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК И ЭХОГЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В СОННЫХ АРТЕРИЯХ

ДОЛГУШИН И.И.\*, ГЕНКЕЛЬ В.В., САВОЧКИНА А.Ю., САМУСЕВА И.В., БАТУРИНА И.Л., ЗОТОВА М.А., ЕМЕЛЬЯНОВ И.В., КУЗНЕЦОВА А.С.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить взаимосвязи между количеством нейтрофильных внеклеточных ловушек, формируемых циркулирующими нейтрофилами, и эхогенностью атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

**Материалы и методы.** В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, прошедших дуплексное ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна. В случае выявления атеросклеротических бляшек в продольной проекции достигали наилучшей визуализации атеромы с последующим сохранением изображения и его экспортом. GSM-анализ (GSM – gray scale median, медиана серой шкалы) полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6. Для иммунологического исследования использовали венозную кровь, которую забирали в пробирку с литий-гепарином объемом 6 мл. Окрашивание нейтрофилов проводили по описанной ранее методике. Учёт реакции проводили с использованием световой микроскопии. Производили количественный подсчёт сегментоядерных нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек на 100 клеток.

**Результаты.** В исследование были включены 72 пациента без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротические бляшки в сонных артериях были выявлены у 69,4% пациентов. GSM атеросклеротических бляшек обратно коррелировала с количеством нейтрофильных внеклеточных ловушек ( $r=-0,310$ ;  $p=0,029$ ). Количество нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов, имеющих атеросклеротические бляшки с GSM менее 60, было статистически значимо больше в сравнении с пациентами с атеросклеротическими бляшками, имеющими GSM более 60 ( $p=0,042$ ).

**Заключение.** У пациентов с каротидным атеросклерозом эхогенность атеросклеротических бляшек, оцениваемая с помощью GSM-анализа, обратно коррелировала с количеством нейтрофильных внеклеточных ловушек, формируемых циркулирующими нейтрофилами.

**Ключевые слова:** атеросклеротические бляшки, GSM-анализ (GSM – gray scale median, медиана серой шкалы), нейтрофильные внеклеточные ловушки.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Долгушин И.И., Генкель В.В., Савочкина А.Ю., Самусева И.В., Батурина И.Л., Зотова М.А., Емельянов И.В., Кузнецова А.С. Исследование взаимосвязи количества нейтрофильных внеклеточных ловушек и эхогенности атеросклеротических бляшек в сонных артериях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 57-64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-57-64>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Долгушин Илья Ильич, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: henkel-07@mail.ru  
© Долгушин И.И. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AND ECHOGENICITY OF CAROTID ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

ILYA I. DOLGUSHIN \*\*, VADIM V. GENKEL, ALBINA Y. SAVOCHKINA, IRINA V. SAMUSEVA, IRINA L. BATURINA, MARIA A. ZOTOVA, ILYA V. EMELYANOV, ALLA S. KUZNETSOVA

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

## English ▶

**Abstract**

**Aim.** To study the association between the number of neutrophil extracellular traps (NETs) formed by circulating neutrophils and echogenicity of carotid atherosclerotic plaques.

**Materials and Methods.** We enrolled 72 patients (40-64 years of age) without the clinical signs of atherosclerotic vascular disease, who then underwent ultrasound duplex scanning of carotid arteries. Grayscale median analysis of the images was performed using Adobe Photoshop CS6 software. Neutrophils were stained and examined by means of light microscopy to count NETs.

**Results.** Carotid atherosclerotic plaques were found in 69.4% of asymptomatic patients. Echo-

genicity of atherosclerotic plaques inversely correlated with the number of NETs ( $r = -0.310$ ;  $p = 0.029$ ). The number of NETs in patients with echolucent plaques ( $GSM < 60$ ) was significantly higher in comparison with echogenic plaques ( $GSM \geq 60$ ,  $p = 0.042$ ).

**Conclusion.** Echogenicity of carotid atherosclerotic plaques inversely correlates with the number of NETs.

**Keywords:** atherosclerotic plaques, grayscale median analysis, neutrophil extracellular traps.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Ilya I. Dolgushin, Vadim V Genkel, Albina Y. Savochkina, Irina V Samuseva, Irina L. Baturina, Maria A. Zotova, Ilya V. Emelyanov, Alla S. Kuznetsova. Neutrophil extracellular traps and echogenicity of carotid atherosclerotic plaques. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(4): 57-64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-57-64>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Ilya I. Dolgushin, 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation, e-mail: henkel-07@mail.ru

© Ilya I. Dolgushin et al.

**Введение**

Структурные особенности атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях являются фактором, определяющим риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных группах пациентов [1]. Различные неинвазивные методы прижизненной визуализации позволяют идентифицировать разные признаки «нестабильности» атеромы: обширное липидно-некротическое ядро, тонкая покрышка, неоваскуляризация и т.д. [2]. Эхогенность АСБ, оцениваемая при ультразвуковом исследовании, может рассматриваться как интегральный маркер «нестабильности» АСБ [3].

Врожденный иммунитет играет важнейшую роль в эволюции АСБ и ее дестабилизации [4]. В последние несколько лет было установлено, что нейтрофилы могут способствовать деграда-

ции коллагена в атероме, лизису гладкомышечных клеток, истончению покрышки АСБ и эрозии или разрыву атеромы [5,6]. Одним из ключевых механизмов опосредованной нейтрофилами дестабилизации АСБ является формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [7]. Предполагается, что НВЛ осуществляют коммуникацию нейтрофилов и макрофагов, выполняя роль активатора инфламмосом и стимулируя рекрутирование в сосудистую стенку циркулирующих моноцитов [8].

В настоящее время обсуждается возможность использования НВЛ в качестве маркера атеросклероза и предиктора развития кардиоваскулярных катастроф. Вместе с тем данные о взаимосвязях между способностью циркулирующих нейтрофилов продуцировать НВЛ и эхогенностью АСБ на сегодняшний день отсутствуют.

## Цель исследования

Изучить взаимосвязи между количеством НВЛ, формируемых циркулирующими нейтрофилами, и экзогенностью АСБ в сонных артериях.

## Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет без установленных атеросклеротических ССЗ, прошедших дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) артерий каротидного бассейна по направлению лечащего врача с целью уточнения кардиоваскулярного риска (КВР). Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018).

Критериями невключения в исследование и/или исключения из исследования являлись следующие клинические состояния: установленные ранее АССЗ (цереброваскулярная болезнь в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; реваскуляризация коронарных или периферических артерий); тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); злокачественные новообразования; установленные хронические воспалительные заболевания; острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней.

### Ультразвуковое исследование

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА) из переднего, латерального и заднего доступов. Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии, энергетической доплерографии. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере «Samsung Medison ЕКО7» (Республика Корея).

АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКМ, либо на 50% больше ТКМ прилежащих участков ОСА [9]. Процент стенозирования измеряли планиме-

трически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial), определяя максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА) [10].

В случае выявления АСБ в продольной проекции достигали наилучшей визуализации атеромы с последующим сохранением изображения и его экспортом. GSM-анализ (GSM – gray scale median, медиана серой шкалы) полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6 (Adobe System Incorporated, USA) по стандартной методике [11–13]. Для этого проводили нормализацию импортированного изображения, принимая за референсные значения черного цвета просвет сосуда, белого цвета – адвентиции сосуда [14]. После этого определяли модифицированную GSM в зоне интереса, соответствующей АСБ. Этапы GSM-анализа представлены на **рисунке 1**.

### Лабораторное исследование

Определяли следующие лабораторные показатели: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

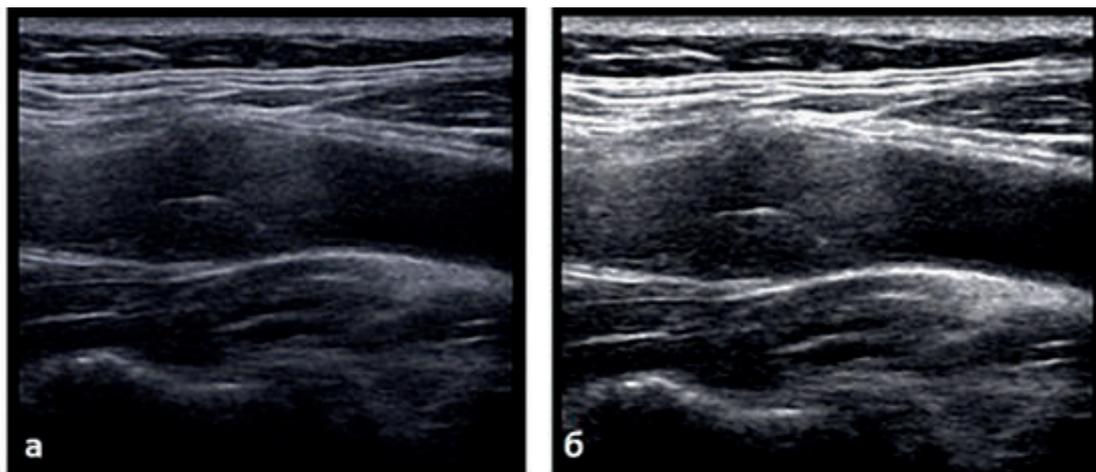
Для иммунологического исследования использовали венозную кровь, которую забирали в пробирку с литий-гепарином объемом 6 мл. Окрашивание нейтрофилов проводили по описанной ранее методике [15]. Учет реакции проводили с использованием световой микроскопии. Производили количественный подсчет сегментоядерных нейтрофилов и НВЛ на 100 клеток.

### Статистический анализ

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корр-

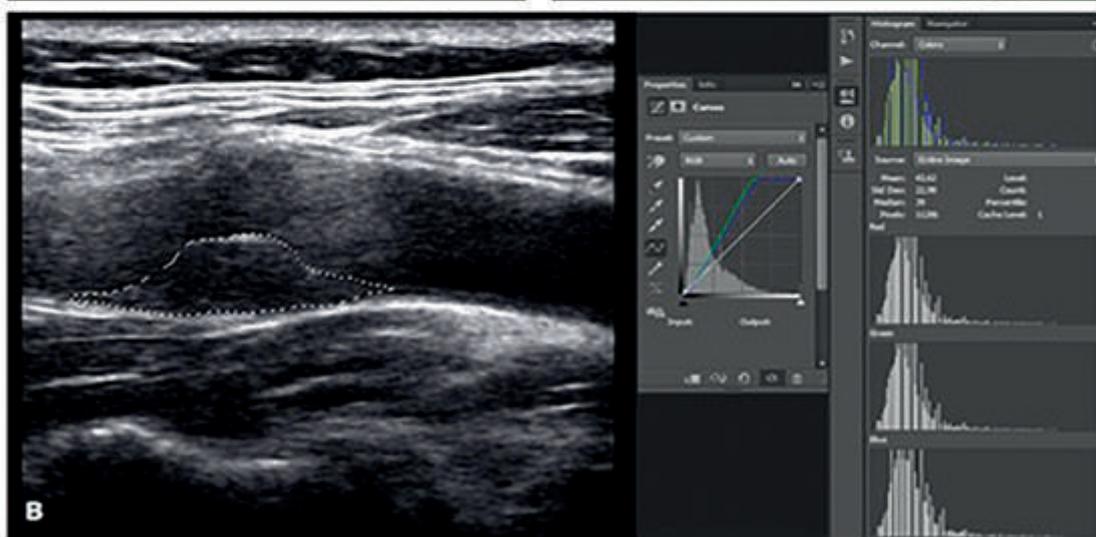
**Рисунок 1.**

GSM-анализ АСБ: а) экспортированное нативное изображение; б) нормализованное изображение АСБ; в) выделение зоны интереса, соответствующей контурам АСБ, и определение медианы серой шкалы.



**Figure 1.**

*Grayscale median analysis of (A) raw image; (B) normalised plaque image; (C) demarcation of the plaque and calculation of the grayscale median.*



**Рисунок 2.**

Количество НВЛ в зависимости от эхогенности АСБ в сонных артериях.

**Figure 2.**

*Number of neutrophil extracellular traps (NETs) depending on carotid plaque echogenicity.*

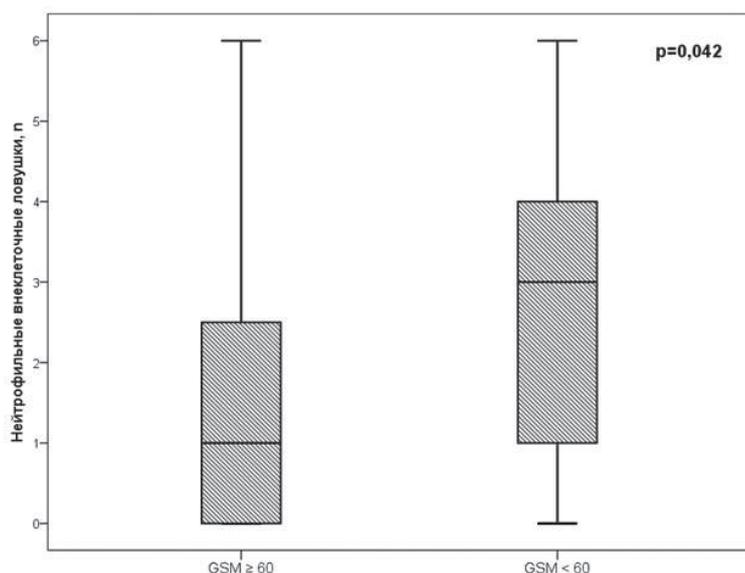
ляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

## Результаты

В исследование были включены 72 пациента без установленных атеросклеротических ССЗ. Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Результаты ДУС артерий каротидного бассейна представлены в **таблице 2**.

Таким образом, АСБ в сонных артериях были выявлены у 69,4% пациентов. У пациентов, имеющих АСБ в сонных артериях, количество НВЛ статистически значимо не отличалось от пациентов без АСБ ( $p=0,969$ ). С целью выявления взаимосвязей между способностью нейтрофилов продуцировать НВЛ и эхогенностью АСБ в сонных артериях был проведен корреляционный анализ. Было установлено, что GSM АСБ обратно коррелировала с количеством НВЛ ( $r=-0,310$ ;  $p=0,029$ ). Как видно из таблицы 2, медиана значений GSM в исследуемой когорте пациентов составляла 60. Количество НВЛ у пациентов, имеющих АСБ с GSM менее 60, было статистически значимо больше в сравнении с пациентами с АСБ, имеющими GSM АСБ более 60 – 3,00 (1,50; 4,00) про-



Показатели Features	Пациенты Patients (n = 72)
Возраст, лет, Me (ИИ) Age, years, Me	51,5 (44,5; 56,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (ИИ) Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me	27,5 (24,8; 30,9)
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	20 (27,7)
Абдоминальное ожирение, n (%) Abdominal obesity, n (%)	43 (61,4)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	17 (23,6)
СД 2 типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)	6 (8,33)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) Arterial hypertension, n (%)	36 (50,0)
Дезагреганты, n (%) Antiplatelet drugs, n (%)	9 (12,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	17 (23,6)
Ингибиторы РААС, n (%) Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	17 (23,6)
Диуретики, n (%) Diuretics, n (%)	6 (8,33)
Статины, n (%) Statins, n (%)	20 (27,7)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%) Glucose-lowering drugs, n (%)	5 (6,94)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ) Total cholesterol, mmol/L, Me	5,98 (5,18; 6,72)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ) High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me	3,73 (2,96; 4,38)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ) Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me	1,38 (1,19; 1,61)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ) Triglycerides, mmol/L, Me	1,40 (1,00; 1,86)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ) Glycated haemoglobin, %, Me	5,66 (5,23; 6,05)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (ИИ) Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , Me	71,0 (60,0; 89,5)
НВЛ, n, Me (ИИ) Neutrophil extracellular traps, n, Me	2,00 (0,00; 4,00)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Показатели Features	Пациенты Patients (n = 72)
АСБ в сонных артериях, n (%) Carotid atherosclerotic plaques, n (%)	50 (69,4)
МаксСтСА, %, Me (ИИ) Maximum stenosis, %, Me	25,0 (0,00; 34,0)
Стенозы СА ≥ 50%, n (%) > 50% stenosis, n, %	5 (6,94)
GSM, Me (ИИ) Grayscale median, Me	60,0 (46,0; 77,5)

Примечания: СА – сонные артерии; АСБ – атеросклеротические бляшки; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; GSM – grayscale median.

тив 1,00 (0,00; 2,50) (рисунок 2).

## Обсуждение

На сегодняшний день НВЛ рассматриваются как одно из связующих звеньев между воспале-

нием, атеросклерозом и атеротромбозом [16]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что нейтрофилы и их способность к формированию НВЛ играют важную роль в дестабилизации АСБ и

**Таблица 1.**  
Сравнительная характеристика полиморфизма UGT1A1 у европейцев этносов с учетом половой принадлежности.

**Table 1.**  
Allele and genotype frequencies of the rs8175347 polymorphism within the UGT1A1 gene.

**Таблица 2.**  
Результаты ДУС каротидных артерий.

**Table 2.**  
Ultrasound duplex scanning of carotid arteries in asymptomatic patients.

развитии атеротромботических сердечно-сосудистых событий. Так, например, по данным иммуногистохимического анализа коронарных атером было продемонстрировано, что нейтрофилы и НВЛ в большом количестве содержатся во всех типах осложненных АСБ, но не в стабильных бляшках [17]. Кроме того, было обнаружено увеличение содержания нейтрофилов и НВЛ в кластерах апоптоза гладкомышечных и эндотелиальных клеток в АСБ [18,19]. Предполагается, что одним из основных механизмов НВЛ-опосредованной дестабилизации АСБ является активация тканевых провоспалительных М1-макрофагов и дендритных клеток, что приводит к продукции большого количества воспалительных цитокинов, активных форм кислорода и матриксных металлопротеиназ [20,21]. Это, в свою очередь, ведет к увеличению размера липидно-некротического ядра бляшки и уменьшению толщины покрышки атеромы, что существенно увеличивает вероятность ее разрыва или эрозии.

В проведенном исследовании, по имеющимся у нас данным, впервые продемонстрированы обратные корреляционные взаимосвязи между экзогенностью каротидных АСБ и количеством НВЛ, формируемых циркулирующими нейтрофилами. Ранее в исследовании J. Borisoff et al., включавшем 282 пациента с подозрением на стабильную ИБС, увеличение количества циркулирующих маркеров НВЛ (нуклеосомы) являлось независимым предиктором наличия значимых стенозов коронарных артерий [22]. M.S. Langseth et al. установили, что увеличение содержания двухцепочечной ДНК (маркер НВЛ) в сыворотке крови пациентов со стабильной ИБС независимо ассоциировалось с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет

наблюдения [23]. Также была зарегистрирована прогностическая значимость повышенной генерации НВЛ циркулирующими нейтрофилами у пациентов с острым коронарным синдромом [24]. С другой стороны, в представленном исследовании количество НВЛ, формируемых циркулирующими нейтрофилами, у пациентов с каротидным атеросклерозом значимо не отличалось от пациентов с интактными сонными артериями. Полученные результаты, по нашему мнению, могут подтверждать точку зрения, что НВЛ в большей степени репрезентируют распространенный атеросклероз и наличие осложненных АСБ, угрожаемых по развитию атеротромбоза, а не атеросклероз *per se* [25,26].

Дальнейшее изучение данного вопроса имеет важное практическое значение. Во-первых, НВЛ являются одним из перспективных маркеров воспалительного резидуального риска сердечно-сосудистых осложнений. Во-вторых, НВЛ также могут представлять собой мишень новых терапевтических агентов для лечения атеросклеротических ССЗ. Так, например, в экспериментальных исследованиях установлено уменьшение объема атеросклеротического поражения при использовании ингибитора пептидиларгинин деаминазы (peptidylarginine deiminase, PAD) хлорамидина [27].

Представленное исследование имеет ряд ограничений: 1) небольшой объем выборки; 2) отсутствие определения сывороточных маркеров НВЛ.

## Заключение

У пациентов с каротидным атеросклерозом экзогенность АСБ, оцениваемая по GSM, обратно коррелировала с количеством НВЛ, формируемых циркулирующими нейтрофилами.

## Литература / References:

1. Sun J, Zhao XQ, Balu N, Neradilek MB, Isquith DA, Yamada K, Cantón G, Crouse JR 3rd, Anderson TJ, Huston J 3rd, O'Brien K, Hippe DS, Polissar NL, Yuan C, Hatsukami TS. Carotid Plaque Lipid Content and Fibrous Cap Status Predict Systemic CV Outcomes: The MRI Substudy in AIM-HIGH. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):241-249. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.017>
2. Fabiani I, Palombo C, Caramella D, Nilsson J, De Caterina R. Imaging of the vulnerable carotid plaque: Role of imaging techniques and a research agenda. *Neurology*. 2020;26;94(21):922-932. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009480>
3. Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, Salamat S, Wang X, Varghese T, Jackson DC, Sandoval Garcia C, Wilbrand SM, Dempsey RJ. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):129-137. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.011>
4. Жидкова И.И., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Барбараш О.Л. Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета – TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений. *Медицинская иммунология*. 2017;19(3):241-254 [Zhidkova II, Ponasenko AV, Khutomaya MV, Kutikhin AG, Barbarash OL. Genomic factors (toll-like receptors genes) in development of atherosclerosis and its clinical manifestations. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(3):241-254. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-3-241-254>
5. Cochain C, Ait-Oufella H, Zernecke A. Neutrophils promote atherosclerotic plaque destabilization in a mouse model of endotoxinaemia. *Cardiovasc Res*. 2018;114(12):1573-1574. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy168>
6. Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, Lee EY, Teulon JM, Berrebeh N, Winter J, Adrover JM, Santos GS, Froese A, Lemnitzer P, Ortega-Gómez A, Chevre R, Marschner J, Schumski

- A, Winter C, Perez-Olivares L, Pan C, Paulin N, Schoufour T, Hartwig H, González-Ramos S, Kamp F, Megens RTA, Mowen KA, Gunzer M, Maegdefessel L, Hackeng T, Lutgens E, Daemen M, von Blume J, Anders HJ, Nikolaev VO, Pellequer JL, Weber C, Hidalgo A, Nicolaes GAF, Wong GCL, Soehnlein O. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature*. 2019;569(7755):236-240. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1167-6>
7. Mozzini C, Garbin U, Fratta Pasini AM, Cominacini L. An exploratory look at NETosis in atherosclerosis. *Intern Emerg Med*. 2017;12(1):13-22. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1543-2>
  8. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):316-20. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>
  9. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, Brodmann M, Naka KK, Kownator S, Simova I, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1195-1221. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej103>
  10. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *J Ultrasound*. 2016;19(2):83-90. <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0193-6>
  11. Ascitutto G, Dias NV, Persson A, Nilsson J, Gonçalves I. Treatment with betablockers is associated with higher grey-scale median in carotid plaques. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:111. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-111>
  12. Östling G, Persson M, Hedblad B, Gonçalves I. Comparison of grey scale median (GSM) measurement in ultrasound images of human carotid plaques using two different softwares. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(6):431-5. <https://doi.org/10.1111/cpf.12049>
  13. Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Сравнительная оценка методов определения экзогенности атеросклеротических бляшек в сонных артериях. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;5S:174-175 [Tripoten' M.I., Pogorelova O.A., Hamchieva L.Sh., Rogoza A.N., Balahonova T.V. Sravnitel'naja ocenka metodov opredelenija jehogennosti ateroskleroticheskikh bljashek v sonnyh arterijah. *Ultrasound and Functional diagnostics*. 2015;5S:174-175. (In Russ.)]
  14. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5-15 [Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, Shahnovich RM, Ruda MYa, Balakhonova TV. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Cardiology*. 2017;57(12):5-15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10061>
  15. Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Савочкина А.Ю., Рыжкова А.И., Курносенко И.В., Евтушенко В.П. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;4:26-30 [Dolgushin II, Shishkova YuS, Savochkina AYU, Ryzhkova AI, Kurnosenko IV, Evtushenko VP. Technology of detection and role of extracellular neutrophil traps in antimicrobial protection. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;4:26-30. (In Russ.)]
  16. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights. *Circ Res*. 2020;24:126(9):1228-1241. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315931>
  17. Pertiwi KR, van der Wal AC, Pabittei DR, Mackaaij C, van Leeuwen MB, Li X, de Boer OJ. Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1078-1087. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641749>
  18. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, Michel JB, Nicoletti A, Lichtman A, Wagner D, Croce KJ, Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2018;123:33-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494>
  19. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394-1404. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv044>
  20. Josefs T, Barrett TJ, Brown EJ, Quezada A, Wu X, Voisin M, Amengual J, Fisher EA. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>
  21. Долгушина А.И. Функциональная активность нейтрофилов, оксид азота и перекисное окисление липидов у больных с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты. *Российский иммунологический журнал*. 2011;5(14):170-176 [Dolgushina AI. Functional activity of neutrophils, nitric oxide and lipid peroxidation in patients with atherosclerosis of the abdominal aorta. *Russian Journal of Immunology*. 2011;5(14):170-176. (In Russ.)]
  22. Borissoff JI, Joosen IA, Versteyleen MO, Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Gallant M, Martinod K, Ten Cate H, Hofstra L, Crijns HJ, Wagner DD, Kietselaer BLJH. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):2032-2040. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301627>
  23. Langseth MS, Opstad TB, Bratseth V, Solheim S, Arnesen H, Pettersen AÅ, Seljeflot I, Helseth R. Markers of neutrophil extracellular traps are associated with adverse clinical outcome in stable coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(7):762-769. <https://doi.org/10.1177/2047487318760618>
  24. Liu J, Yang D, Wang X, Zhu Z, Wang T, Ma A, Liu P. Neutrophil extracellular traps and dsDNA predict outcomes among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2019;9(1):11599. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47853-7>
  25. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res*. 2017;120(4):736-743. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692>
  26. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis*. 2019;288:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919>
  27. Knight JS, Luo W, O'Dell AA, Yalavarthi S, Zhao W, Subramanian V, Guo C, Grenn RC, Thompson PR, Eitzman DT, Kaplan MJ. Peptidylarginine deiminase inhibition reduces vascular damage and modulates innate immune responses in murine models of atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114(6):947-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303312>

## Сведения об авторах

**Долгушин Илья Ильич**, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования.  
**ORCID:** 0000-0002-0901-8042

**Генкель Вадим Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** написание статьи, концепция и дизайн исследования.  
**ORCID:** 0000-0001-5902-3803

**Савочкина Альбина Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования.  
**ORCID:** 0000-0002-0536-0924

**Самусева Ирина Владимировна**, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных.  
**ORCID:** 0000-0002-1464-4793

**Батурина Ирина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных.  
**ORCID:** 0000-0002-5960-4189

**Зотова Мария Александровна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных.  
**ORCID:** 0000-0002-2391-7765

**Емельянов Илья Владимирович**, старший лаборант Научно-исследовательского института иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных.  
**ORCID:** 0000-0003-0425-4596

**Кузнецова Алла Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

**Вклад в статью:** написание статьи.  
**ORCID:** 0000-0002-1136-7284

Статья поступила: 01.10.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Ilya I. Dolgushin**, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, President of South Ural State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Laboratory Medicine, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.  
**ORCID:** 0000-0002-0901-8042

**Dr. Vadim V Genkel**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0001-5902-3803

**Prof. Albina Y. Savochkina**, MD, DSc, Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Laboratory Medicine; Leading Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.)

**Contribution:** conceived and designed the study.  
**ORCID:** 0000-0002-0536-0924

**Dr. Irina V. Samuseva**, MD, Junior Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0002-1464-4793

**Dr. Irina L. Baturina**, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0002-5960-4189

**Dr. Maria A. Zotova**, PhD, Research Fellow, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0002-2391-7765

**Mr. Ilya V. Emelyanov**, Research Assistant, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0003-0425-4596

**Dr. Alla S. Kuznetsova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy, South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-1136-7284

Received: 01.10.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-65-75>

# ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОГО КУРСА ФИЗИЧЕСКОЙ ПРЕАБИЛИТАЦИИ

ТРУБНИКОВА О.А.\*; ТАРАСОВА И.В., МОСЬКИН Е.Г., КУПРИЯНОВА Д.С., СЫРОВА И.Д., АРГУНОВА Ю.А., БАРБАРАШ О.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучение особенностей психофизиологических показателей у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), в зависимости от применения короткого курса физической преабилитации (ФП).

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включено 97 пациентов-мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 45 до 70 лет, поступивших на плановое КШ, 47 из них прошли 5–7-дневный курс аэробных физических тренировок. Пациенты двух групп были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим показателям. Расширенное нейропсихологическое и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование проводилось до операции и на 7–10-й день после КШ. Статистический анализ выполнялся с использованием Statistica 10.0, клинико-anamnestические параметры анализировались с помощью критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, когнитивные – t-критерия для зависимых и независимых выборок, оценивалась частота послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), для ЭЭГ-данных проводился однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

**Результаты.** Установлено, что ПОКД у пациентов с ФП развилась в 58% случаев, а у пациентов без тренировок – в 78,7% ( $p=0,037$ ). Вероятность развития ПОКД у пациентов с ФП была ниже (ОШ=0,39, 95% ДИ=0,15 – 0,98,  $p=0,045$ ). Интегральный показатель внимания возрастал на 7–10-е сутки после операции по сравнению с исходными значениями у пациентов с ФП ( $p=0,04$ ),

тогда как у пациентов без тренировок – снижался ( $p=0,03$ ). Также на 7–10-е сутки после КШ у пациентов с ФП интегральный показатель внимания и общий показатель когнитивного статуса был выше, чем пациентов без преабилитации ( $p=0,048$  и  $p=0,048$  соответственно). У пациентов, не прошедших курс преабилитации, на 7–10-е сутки после КШ, степень увеличения мощности биопотенциалов тета1 ритма была выше, чем у пациентов с ФП ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** Пациенты, прошедшие предоперационный курс ФП, имели лучшие показатели электрической корковой активности и интегральные характеристики когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде КШ по сравнению с пациентами без тренировок. Использование предоперационного курса ФП может повысить устойчивость головного мозга к интраоперационному повреждению и снизить выраженность когнитивных расстройств у кардиохирургических пациентов. Информативными маркерами эффективности такой программы кардиореабилитации могут быть показатели электрической мозговой активности.

**Ключевые слова:** физическая преабилитация, послеоперационная когнитивная дисфункция, электрическая активность мозга, коронарное шунтирование.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Программа фундаментальных исследований СО РАН.

## Для цитирования:

Трубникова О.А., Тарасова И.В., Моськин Е.Г., Куприянова Д.С., Сырова И.Д., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Особенности психофизиологических показателей у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения короткого курса физической преабилитации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 65-75. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-65-75>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Трубникова Ольга Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, e-mail: olgalet17@mail.ru

© Трубникова О.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# IMPACT OF SHORT-TERM PHYSICAL PREHABILITATION ON PSYCHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

OLGA A. TRUBNIKOVA\*\*, IRINA V. TARASOVA, EVGENIY G. MOS'KIN, DARIA S. KUPRIYANOVA, IRINA D. SYROVA, YULIA A. ARGUNOVA, OLGA L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

**Aim.** To study psychophysiological parameters in the patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) who optionally underwent a short course of physical prehabilitation (PPR).

**Materials and Methods.** We carried out a prospective randomised study which included 97 male patients (45 to 70 years) with coronary artery disease who underwent elected CABG; 47 of them additionally underwent a 5-7-day course of aerobic physical training before the surgery. Both patient groups were comparable with respect to the baseline clinicopathological features. Neuropsychological examination and electroencephalography was performed before the surgery and at 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> day after CABG. Development of postoperative cognitive dysfunction (POCD) was considered as the study endpoint.

**Results.** POCD developed in 58% patients with PPR and in 78.7% patients without PPR ( $p = 0.037$ ); therefore, the risk of developing POCD in those who underwent PPR was lower (OR=0,39,  $p=0,045$ ). Further, patients with PPR showed an increase in integral attention value relative to the preoperative state ( $p = 0.04$ ) while those without PPR demonstrated a decrease in this cognitive pa-

rameter ( $p = 0.03$ ). Integral attention value and general cognitive status remained higher in patients with PPR than in those without ( $p = 0.048$  and  $p = 0.048$ , respectively) at 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> day after CABG. The theta1 rhythm power increase was higher in patients without PPR at 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> day after CABG ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** The patients with a short preoperative course of PPR had better indicators of electrical cortical activity and higher integral cognitive value in the early postoperative period after CABG than those without training. Short course of PPR before CABG can increase the resistance of the brain to the intraoperative injury and may reduce the severity of the cognitive impairment after cardiac surgery. Indicators of brain electrical activity can be informative to evaluate the efficiency of cardiac rehabilitation.

**Keywords:** physical prehabilitation, postoperative cognitive dysfunction, brain electrical activity, coronary artery bypass grafting.

**Conflict of interest**

None declared.

**Funding**

Basic Research Program SB RAS.

**For citation:**

Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Evgeniy G. Mos'kin, Daria S. Kupriyanova, Irina D. Syrova, Yulia A. Argunova, Olga L. Barbarash. Impact of short-term physical prehabilitation on psychophysiological parameters in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 65-75. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-65-75>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Olga A. Trubnikova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: [olgalet17@mail.ru](mailto:olgalet17@mail.ru)  
© Olga A. Trubnikova et al.

**Введение**

В последние десятилетия растет интерес к исследованиям, касающимся способности физической реабилитации противостоять негативным изменениям физического и психического здоровья пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе после проведения кардио-

хирургических вмешательств. Показано, что физические тренировки могут улучшить не только общее физическое самочувствие, но и способствовать положительным изменениям липидного профиля, реологии крови и гемодинамики, снизить массу тела и частоту пульса в покое [1]. Продемонстрировано, что проведение физиче-

ских тренировок в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) способствует восстановлению оптимального уровня физической активности и ускоряет адаптацию пациентов к различным нагрузкам [2,3]. В исследованиях на лицах пожилого возраста было обнаружено, что повышение уровня физической активности, действуя как нейропротекторный механизм, может уменьшить снижение когнитивных функций и обеспечить защиту от деменции при нормальном старении [4,5]. Ряд авторов показали, что высокий уровень физической активности ассоциируется с меньшим риском развития деменции [6,7] и более низким уровнем накопления бета-амилоида в структурах головного мозга [8, 9]. Положительное воздействие физических упражнений на когнитивные функции показано даже для пациентов, имеющих начальные стадии развития нейродегенеративных заболеваний [10,11]. Важным фактором при выборе типа тренировки, с позиции эффектов на мозг, является интенсивность упражнения и повышенный уровень их сложности [12]. При этом высказывается предположение, что устойчивой частоты сердечных сокращений в 65–80% от максимальной при кардиотренировках достаточно для активации биологических механизмов, которые опосредуют физические изменения в организме [13]. Особое значение данный аспект приобретает у пациентов, которые планируются на КШ. С одной стороны, у них имеются физические ограничения для высокой интенсивности физических нагрузок, а с другой стороны, недостаточная интенсивность тренировки может не дать эффекта активации механизмов, которые потенцируют их благотворное влияние на когнитивные структуры мозга. Исследования, посвященные изучению эффектов аэробных физических нагрузок на когнитивные функции пациентов при выполнении КШ, малочисленны. Так, в недавнем исследовании было установлено, что трехнедельный курс ежедневных физических тренировок на втором этапе кардиореабилитации после КШ способствовал снижению проявлений послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [14]. Однако на сегодняшний день не оценивались возможные эффекты физической преабилитации в виде аэробных кардиотренировок на когнитивные функции в послеоперационном периоде КШ. Учитывая высокую медико-социальную значимость когнитивных нарушений в послеоперационном периоде кар-

диохирургических вмешательств, продолжается интенсивный поиск новых способов профилактики данного осложнения.

## Цель исследования

Изучение особенностей психофизиологических показателей у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения короткого курса физической преабилитации.

## Материалы и методы

### Пациенты

В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 97 пациентов с ИБС в возрасте от 45 до 70 лет, поступивших на плановое КШ в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование соответствовало стандартам Good Clinical Practice и принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие и проведены нейропсихологический скрининг с использованием шкалы MMSE (Mini-mental State Examination), оценка личностной и ситуативной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, депрессии по BDI-II (Beck Depression Inventory). Пациенты с депрессией (BDI-II $\geq$ 8), деменцией (MMSE  $\leq$ 24) не включались в исследование. Женщины не включались в данное исследование для устранения влияния половых различий в клинико-демографических и психофизиологических показателях на его результаты. Основанием для исключения из исследования были жизнеугрожающие нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность (III и выше функциональный класс NYHA), стенозы сонных артерий  $\geq$  50%, тяжелые коморбидные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования), лекарственные и наркотическая зависимости, нарушения мозгового кровоснабжения, травмы головного мозга и нейроинфекции. Пациенты не включались в исследование при физической невозможности осуществлять аэробные кардиотренировки.

Пациенты методом конвертов рандомизировались в две группы: основная группа – 47 пациентов, которые в предоперационном периоде КШ проходили короткий (5–7 дней) курс физической преабилитации (ФП), и группа сравнения – 50 па-

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики пациентов в группах с наличием или отсутствием курса физической преабилитации.

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of patients with and without a course of physical prehabilitation.

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты с физической преабилитацией <i>Patients with physical prehabilitation</i> n=47	Пациенты без физической преабилитации <i>Patients without physical prehabilitation,</i> n=50	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75] <i>Age, years, Me [Q25; Q75]</i>	59,0 [52; 65]	58,0 [53; 63]	0,29
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75] <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup>, Me [Q25; Q75]</i>	27,7 [25;31]	27,3 [25;30,6]	0,45
Образование, n (%) <i>Education, n (%)</i> : Высшее ( <i>high</i> ) Среднее ( <i>middle</i> )	18 (38) 29 (62)	20 (40) 30 (60)	0,98
Факт курения, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	15 (32)	17 (34)	0,99
Длительность анамнеза ИБС, лет Me [25; 75] <i>Duration of coronary artery disease, years, Me [25; 75]</i>	1,0 [0,5; 5,0]	1,0 [0,5; 7,0]	0,86
ФК стенокардии, n (%) <i>Angina functional class, n (%)</i> : 0-I II	6 (13) 41 (87)	6 (12) 44 (88)	0,96
ХСН (ФК по NYHA), n (%) <i>Chronic heart failure (NYHA functional class), n (%)</i> : 0-I II	0 (0) 47 (100)	4 (8) 46 (92)	0,15
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%) <i>Past medical history of myocardial infarction, n (%)</i>	39 (83)	40 (80)	0,75
ФВ ЛЖ (%), Me [25; 75] <i>Left ventricular ejection fraction (%), Me [25; 75]</i>	63 [58; 65]	61 [54; 64]	0,24
Наличие АГ в анамнезе, n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	45 (96)	44 (88)	0,22
Длительность анамнеза АГ, лет <i>Duration of arterial hypertension, years</i>	4,5 [2,0; 10,0]	3,0 [1,0; 8,0]	0,14
Стенозы ВСА < 50%, n (%) <i>Carotid stenosis &lt; 50%, n (%)</i>	21 (45)	22 (44)	0,94
СД II типа, n (%) <i>Type II diabetes mellitus, n (%)</i>	10 (21)	13 (26)	0,74
ОХ, ммоль/л, Me [25;75] <i>Cholesterol, mmol/L, Me [25;75]</i>	4,0 [3,3; 5,2]	4,3 [3,3; 5,0]	0,85
MMSE, баллы, Me [25;75] <i>MMSE, points, Me [25;75]</i>	28 [27; 29]	28 [27; 29]	0,8
Beck, баллы, Me [25;75] <i>Beck, points, Me [25;75]</i>	3 [1; 5]	3 [1; 5]	0,99

циентов, для которых процесс предоперационной подготовки был стандартный. Вошедшие в исследование группы пациентов не отличались по основным клинико-анамнестическим характеристикам (таблица 1).

Процедура проведения ежедневного курса аэробных физических тренировок на тредмиле подробно описана здесь [2].

Операцию КШ у основной и контрольной групп пациентов осуществляли в плановом порядке, по стандартной методике, с использованием нормотермического искусственного кровообращения (ИК), при непальсирующем режиме кровотока. Применяли комбинированную

эндотрахеальную анестезию. Интраоперационный контроль оксигенации коры головного мозга (rSO<sub>2</sub>) в режиме реального времени (INVOS-3100, SOMANETICS, США) не выявил отклонений от нормы в течение проведения вмешательства у всех пациентов. Количество наложенных шунтов (2,5±0,7 и 2,5±0,6, p=0,96), среднее время ИК (83,5±24,9 и 82,6±16,9, p=0,77) и пережатия аорты (53,9±16,8 и 52,4±12,0, p=0,66) не различалось у пациентов основной и контрольной групп.

В предоперационном периоде всем пациентам (основной – перед проведением курса преабилитации, контрольной – за 5–7 дней до операции) и на 7–10-е сутки после проведения КШ проводи-

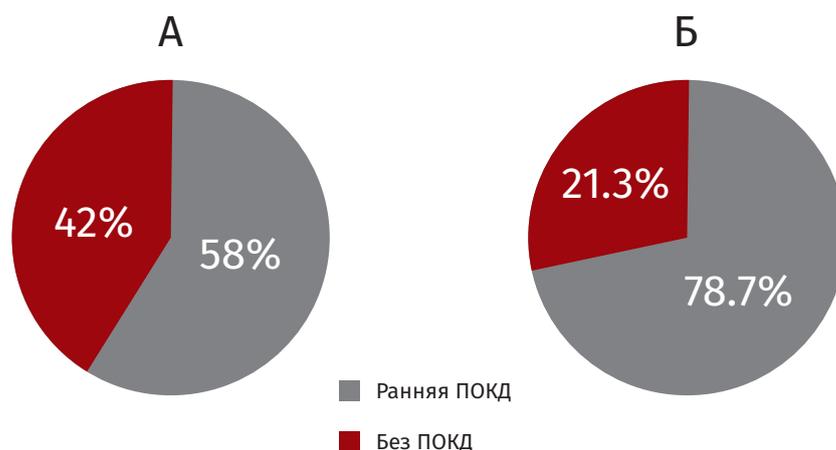


Рисунок 1.

Частота развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов при коронарном шунтировании в зависимости от применения физической преабилитации: **А** – пациенты с курсом физической преабилитации, **Б** – пациенты без курса физической преабилитации.

Figure 1.

Prevalence of early postoperative cognitive dysfunction in the patients who underwent coronary artery bypass grafting: **A** – patients with physical prehabilitation, **B** – patients without physical prehabilitation.

ли расширенное нейропсихологическое тестирование и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование, описание использованных методов приведено здесь [15]. Послеоперационные изменения когнитивных показателей оценивались индивидуально для каждого пациента. Процент изменения показателей рассчитывался по формуле:  $((\text{исходное значение} - \text{послеоперационное значение показателя}) / \text{исходное значение}) * 100\%$ . Наличие ПОКД диагностировалось у пациента при наличии снижения послеоперационных показателей когнитивных тестов на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи.

Для более целостного представления о состоянии когнитивного статуса, а также его изменениях в послеоперационном периоде КШ, у пациентов исследуемых групп проводилась его комплексная оценка с помощью разработанной ранее программы для ПК. Данная программа позволяет произвести расчет интегральных показателей основных доменов когнитивного статуса, а также отдельных ее компонентов в программе EXCEL [16].

Полученные в результате исследования данные анализировали с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Анализ нормальности распределения клиничко-анамнестических и психофизиологических показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Большинство клинических показателей имело ненормальный характер распределения и анализировалось с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна–Уитни, психофизиологические показатели нормализовались с применением логарифмирования данных ЭЭГ-исследования, расчета показателя процента относительных изменений мощности биоэлектрических ритмов после операции по формуле:  $=((\text{значение показателя до опе-$

рации – значение показателя после операции) / значение показателя до операции) \* 100. Отрицательные значения показателя свидетельствовали об увеличении, а положительные – об уменьшении мощности биоэлектрических ритмов ЭЭГ после операции по сравнению с предоперационными значениями. Дальнейший анализ ЭЭГ данных производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для нормализации показателей когнитивного статуса производили расчет интегральных значений и анализировали их параметрическими методами. Дополнительно оценивалась частота случаев ПОКД с расчетом отношения шансов (Odds Ratio).

## Результаты

В раннем послеоперационном периоде КШ (на 7–10-е сутки) КШ был проведен анализ частоты развития ПОКД. Установлено, что ранняя ПОКД у пациентов, прошедших короткий курс физической преабилитации, развилась в 58% случаев (рисунок 1А), тогда как у пациентов без подобного курса – на 13% выше, что составило 78,7% ( $p=0,037$ ), рисунок 1Б. Расчет показателя отношения шансов продемонстрировал, что у пациентов с коротким предоперационным курсом физической преабилитации риски развития ранней ПОКД ниже в сравнении с пациентами, которые подобный курс не проходили (ОШ=0,39, 95% ДИ=0,15 – 0,98,  $p=0,045$ ).

При анализе интегрального показателя кратковременной памяти установлено, что статистически значимые внутригрупповые и межгрупповые различия в группах пациентов с наличием и отсутствием физической преабилитации отсутствуют. Другая картина наблюдалась по интегральному показателю внимания. Так, в группе пациентов, прошедших курс физической преабилитации, наблюдалось увеличение этого показателя

на 7–10-е сутки после операции по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,04$ ), тогда как в группе пациентов без физической реабилитации наблюдалось его снижение ( $p=0,03$ ). Помимо этого, были установлены межгрупповые различия интегрального показателя внимания на 7–10-е сутки после операции ( $p=0,048$ ). Установлено, что в обеих исследуемых группах наблюдается увеличение интегрального показателя нейродинамики на 7–10-е сутки после КШ ( $p=0,0008$  и  $p=0,0001$  соответственно), при этом значимых межгрупповых различий не установлено. Близкое к достоверности улучшение интегрального показателя когнитивного статуса на 7–10-е сутки после операции по сравнению с дооперационными значениями наблюдалось только в группе с реабилитацией, и на этом этапе также отмечены статистически значимые межгрупповые различия (таблица 2).

Однофакторный дисперсионный анализ, проведенный отдельно для всех изучаемых диапазонов ЭЭГ с выделением факторов ГРУППА, ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, позволил установить значимость взаимодействия этих факторов для тета1 диапазона:  $F_{1,95}=7,15$ ,  $p=0,009$ . Рассмотрение результатов взаимодействия методом плановых контрастов показало, что у пациентов, не прошедших курс предоперационной реабилитации, степень увеличения мощности биопотенциалов тета1 ритма выше, чем у пациентов с физической реабилитацией, что подтверждается данными показателя процента относительных из-

менений тета1 ритма, который был значительно больше у пациентов без курса физической реабилитации (таблица 3).

Анализ других частотных диапазонов позволил установить только значимость фактора ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (см. таблица 4), который заключался в увеличении у всех пациентов показателей мощности биопотенциалов в частотной полосе от 4–10 Гц и 13–20 Гц на 7–10-е сутки после операции по сравнению с предоперационными показателями (рисунок 2). Послеоперационные изменения альфа2-ритма (10–13 Гц) были статистически незначимы.

## Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что включение на дооперационном этапе подготовки пациента к КШ аэробных физических тренировок позволяет снизить частоту развития ПОКД в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что на фоне короткого курса предоперационных тренировок улучшились характеристики внимания и общий когнитивный статус. Согласно показателям ЭЭГ-исследования выявлено, что пациенты с физической реабилитацией демонстрируют менее выраженное послеоперационное увеличение медленной тета-активности, что может свидетельствовать о меньшей степени интраоперационного повреждения головного мозга.

Физические тренировки являются одним из доступных методов реабилитации у кардиоло-

Таблица 2.

Интегральные показатели когнитивных доменов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от прохождения курса физической реабилитации.

Table 2.

Integral indicators of the cognitive domains in the patients who underwent coronary artery bypass grafting and optional course of physical rehabilitation.

Показатели, $M \pm SD$ Parameters, $M \pm SD$	Пациенты с физической реабилитацией, <i>Patients with physical rehabilitation</i> $n=47$		Пациенты без физической реабилитации <i>Patients without physical rehabilitation</i> $n=50$		p
	До КШ <i>Before CABG</i>	После <i>After CABG</i>	До КШ <i>Before CABG</i>	После КШ <i>After CABG</i>	
Интегральный показатель памяти <i>Integral memory value</i>	0,5 ± 0,2	0,51 ± 0,28	0,48 ± 0,25	0,48 ± 0,23	$p_{1-3}=0,18$ $p_{2-4}=0,73$ $p_{1-2}=0,09$ $p_{3-4}=0,2$
Интегральный показатель внимания <i>Integral attention value</i>	0,55 ± 0,23	0,64 ± 0,26	0,5 ± 0,3	0,45 ± 0,15	$p_{1-3}=0,08$ $p_{2-4}=0,048$ $p_{1-2}=0,04$ $p_{3-4}=0,03$
Интегральный показатель нейродинамики <i>Integral neurodynamics value</i>	0,44 ± 0,2	0,55 ± 0,21	0,41 ± 0,22	0,54 ± 0,2	$p_{1-3}=0,7$ $p_{2-4}=0,84$ $p_{1-2}=0,0008$ $p_{3-4}=0,0001$
Интегральный показатель когнитивного статуса <i>Integral cognitive value</i>	0,46 ± 0,18	0,57 ± 0,19	0,41 ± 0,17	0,45 ± 0,12	$p_{1-3}=0,22$ $p_{2-4}=0,048$ $p_{1-2}=0,06$ $p_{3-4}=0,25$

Показатель Parameter	Пациенты с преабилитацией Patients with prehabilitation n = 47	Пациенты без преабилитации Patients without prehabilitation n = 50	p
<b>Тета1 ритм (4-6 Гц) Theta1 rhythm (4-6 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power before surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,24 ± 0,04	0,18 ± 0,03	*0,15
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power after surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,36 ± 0,04	0,38 ± 0,03	*0,83
Процент относительных изменений, % Percent change, %	-34,45	-64,02	*0,01
<b>Тета2 ритм (6-8 Гц) Theta2 rhythm (6-8 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power before surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,25 ± 0,06	0,19 ± 0,05	*0,46
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power after surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,39 ± 0,07	0,42 ± 0,05	*0,72
Процент относительных изменений, % Percent change, %	-42,4	-82,3	*0,06
<b>Альфа1 ритм (8-10 Гц) Alpha1 rhythm (8-10 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power before surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,65 ± 0,10	0,74 ± 0,08	*0,52
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power after surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,76 ± 0,09	0,85 ± 0,07	*0,44
Процент относительных изменений, % Percent change, %	-42,63	-52,74	*0,61
<b>Альфа2 ритм (10-13 Гц) Alpha2 rhythm (10-13 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power before surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,58 ± 0,09	0,48 ± 0,07	*0,42
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power after surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	0,55 ± 0,08	0,54 ± 0,06	*0,91
Процент относительных изменений, % Percent change, %	1,73	-3,04	*0,76
<b>Бета1 ритм (13-20 Гц) Beta1 rhythm (13-20 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power before surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	-0,08 ± 0,04	-0,13 ± 0,03	*0,34
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, $\log_{10}, M \pm \sigma$ Mean value of EEG power after surgery, $\log_{10}, M \pm \sigma$	-0,02 ± 0,04	-0,03 ± 0,03	*0,92
Процент относительных изменений, % Percent change, %	-23,82	-33,08	*0,46

Таблица 3.

Показатели мощности биопотенциалов ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от прохождения курса физической преабилитации.

Table 3.

Biopotentials of electroencephalography (EEG) rhythms in the patients who underwent coronary artery bypass grafting and optional course of physical prehabilitation course of physical prehabilitation.

**Таблица 3. (продолжение)**

Показатели мощности биопотенциалов ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от прохождения курса физической реабилитации.

**Table 3.** Biopotentials of electroencephalography (EEG) rhythms in the patients who underwent coronary artery bypass grafting and optional course of physical rehabilitation course of physical rehabilitation.

Показатель Parameter	Пациенты с преабилитацией Patients with prehabilitation n = 47	Пациенты без преабилитации Patients without prehabilitation n = 50	p
<b>Бета2 ритм (20-30 Гц) Beta2 rhythm (20-30 Hz)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции, log10, M ± σ Mean value of EEG power before surgery, log10, M ± σ	-0,48 ± 0,04	-0,47 ± 0,03	*0,85
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции, log10, M ± σ Mean value of EEG power after surgery, log10, M ± σ	-0,35 ± 0,05	-0,40 ± 0,04	*0,36
Процент относительных изменений, % Percent change, %	-45,11	-23,01	*0,09

Примечание: \* - межгрупповые различия показателей ЭЭГ

\*intergroup differences in EEG indicators

**Таблица 4.**

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (фактор ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ) мощности биопотенциалов ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, независимо от прохождения курса физической реабилитации.

**Table 4.** One-way analysis of variance (ANOVA) of EEG power in the patients who underwent coronary artery bypass grafting and optional course of physical rehabilitation.

ДИАПАЗОН RANGE	Degrees of freedom	F	p
<b>Тета1 ритм (4-6 Гц) Theta1 rhythm (4-6 Hz)</b>	1,95	118,85	0,000000
<b>Тета2 ритм (6-8 Гц) Theta2 rhythm (6-8 Hz)</b>	1,95	59,10	0,000000
<b>Альфа1 ритм (8-10 Гц) Alpha1 rhythm (8-10 Hz)</b>	1,95	11,67	0,001
<b>Альфа2 ритм (10-13 Гц) Alpha2 rhythm (10-13 Hz)</b>	1,95	0,30	0,59
<b>Бета1 ритм (13-20 Гц) Beta1 rhythm (13-20 Hz)</b>	1,95	18,02	0,00008
<b>Бета2 ритм (20-30 Гц) Beta2 rhythm (20-30 Hz)</b>	1,95	24,10	0,00008

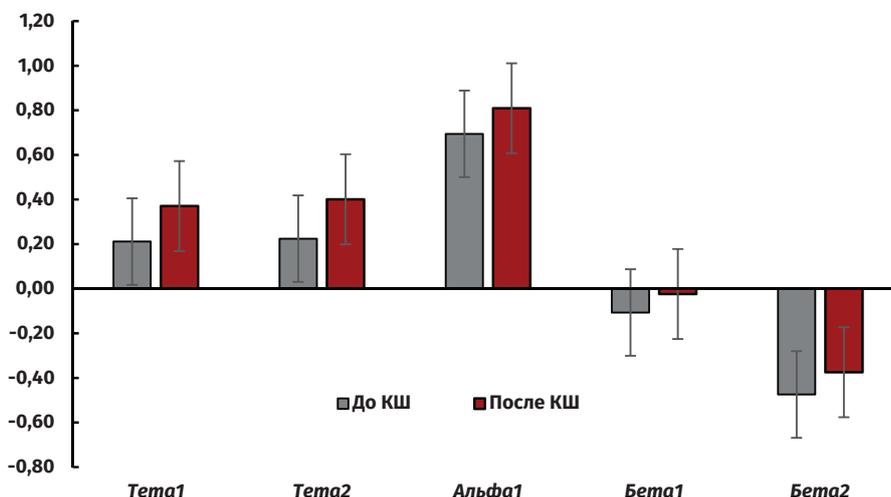
гических пациентов, и ряд исследований убедительно доказал благоприятные эффекты физических тренировок на общее здоровье и самочувствие [3,17,18]. Длительное занятие физическими упражнениями позволяет снизить распространенность таких заболеваний, как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [1,19]. В послеоперационном периоде применение физи-

ческой реабилитации уменьшает потери мышечной массы и количество послеоперационных респираторных осложнений [19,20,21]. Единичные исследования показали, что физические тренировки в послеоперационном периоде КШ снижают выраженность когнитивных нарушений [22]. Однако эффективность физических тренировок на предоперационном этапе реабилитации

**Рисунок 2.**

Изменения мощности биопотенциалов ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, независимо от прохождения курса физической реабилитации.

**Figure 2.** Changes in EEG rhythms in the patients who underwent coronary artery bypass grafting and optional course of physical rehabilitation.



в настоящее время активно обсуждается [1,2,19]. Проведенное ранее исследование PREHAB, включавшее в себя оценку эффективности предоперационной реабилитации в виде программы 3-недельных домашних физических тренировок у пожилых пациентов-кандидатов на кардиохирургические вмешательства, показало увеличение физической активности, улучшение функциональных возможностей и сокращение сроков госпитализации [23]. Вместе с тем, это исследование состояло только из пожилых пациентов со старческой астенией, самостоятельно осуществлявших низкоинтенсивные физические упражнения. В этом исследовании не оценивались состояние функциональной активности головного мозга, когнитивный статус и риски ПОКД.

В других исследованиях тренирующие программы для восстановления когнитивных функций у кардиохирургических пациентов, показавшие улучшение функций внимания и рабочей памяти, качества жизни, использовались в послеоперационном периоде и не сопровождалась физическими тренировками [24,25].

Влияние физической деятельности на функциональную организацию и компенсаторные перестройки электрической мозговой активности было ранее показано при восстановлении травматического повреждения головного мозга [26]. Выполнение физических упражнений у таких пациентов сопровождалось гиперреактивными перестройками ЭЭГ с большим включением различных областей коры и более широкого спектра мозговых ритмов, в особенности высокочастотных (альфа-бета-диапазонов), по сравнению

со здоровыми лицами. Как предполагают авторы, это отражает подключение компенсаторных ресурсов мозга в виде усиления активации локальных нервных сетей. В нашей работе показано, что пациенты, прошедшие до проведения КШ курс физических тренировок, на 7–10-е сутки после операции демонстрируют меньшую степень увеличения медленноволновой тета-активности, которая ассоциирована с периоперационным ишемическим повреждением головного мозга [27]. Можно предполагать, что благоприятные эффекты физических тренировок на головной мозг позволили повысить его устойчивость к эпизодам острой, глобальной ишемии при проведении операций с применением ИК.

## Заключение

Пациенты, прошедшие короткий предоперационный курс физической преабиляции, имели лучшие показатели функционирования головного мозга, включая показатели электрической корковой активности и интегральные характеристики когнитивного статуса, в раннем послеоперационном периоде КШ по сравнению с пациентами без физической преабиляции. Применение в дооперационном периоде КШ короткого курса физической преабиляции может повысить устойчивость головного мозга к интраоперационному повреждению и позволить снизить выраженность когнитивных расстройств у кардиохирургических пациентов. Информативными маркерами эффективности такой программы кардиореабилитации могут быть показатели электрической мозговой активности.

## Литература / References:

1. Трубникова О.А., Моськин Е.Г., Гарганеева Н.П., Аргунова Ю.А. Перспективы физической преабиляции в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов при коронарном шунтировании. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4S):66-74 [Trubnikova OA, Moskin EG, Garganeeva NP, Argunova YuA. Prospects of physical prehabilitation for prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyyh zabolevanij*. 2018;7(4S):66-74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-66-74>
2. Аргунова Ю.А., Короткевич А.А., Помешкина С.А., Коков А.Н., Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):159-165 [Argunova YuA, Korotkevich AA, Pomeschkina SA, Kokov AN, Inozemtseva AA, Barbarash OL. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):159-165. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-159-165>
3. Иноземцева А.А., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Евтушенко В.В., Барбараш О.Л. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;6(114):33-42 [Inozemtseva AA, Argunova YuA, Pomeschkina SA, Evtushenko VV, Barbarash OL. Efficiency and safety of early physical trainings during rehabilitation of patients after coronary bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2018;6(114):33-42. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-6-33-42>
4. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, Szabo AN, Mailley EL, Wójcicki TR, White SM, Gothe N, McAuley E, Sutton BP, Kramer AF. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(11):2972-2985. <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>
5. Joubert C, Chainay H. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone - a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018;(13):1267-1301. <https://doi.org/10.2147/CIA.S165399>

6. Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, Ballard C; Alzheimer's Society Systematic Review group. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010;14(4):386-95. <https://doi.org/10.1080/13607860903586136>
7. Zhou XL, Wang LN, Wang J, Zhou L, Shen XH. Effects of exercise interventions for specific cognitive domains in old adults with mild cognitive impairment: A meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e20105. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013244>
8. Okonkwo OC, Schultz SA, Oh JM, Larson J, Edwards D, Cook D, Kosciak R, Gallagher CL, Dowling NM, Carlsson C.M., Bendlin B.B., La Rue A., Rowley H.A., Christian BT, Asthana S, Hermann BP, Johnson SC, Sager MA. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology*. 2014;83(19):1753-60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000964>
9. Merrill DA, Siddarth P, Raji CA, Emerson ND, Rueda F, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, Harris LM, Burggren AC, Bookheimer SY, Barrio JR, Small GW. Modifiable risk factors and brain positron emission tomography measures of amyloid and tau in nondemented adults with memory complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(9):729-37. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.007>
10. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013;8(4):e61483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061483>
11. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jacobsen S, Laugesen LP, Gergelyffy RG, Høgh P, Bjerregaard E, Andersen BB, Siersma V, Johannsen P, Cotman CW, Waldemar G, Hasselbalch SG. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):443-53. <https://doi.org/10.3233/JAD-150817>
12. Cress ME, Buchner DM, Prohaska T, Rimmer J, Brown M, Macera C, Dipietro L, Chodzko-Zajko W. Best practices for physical activity programs and behavior counseling in older adult populations. *J Aging Phys Act*. 2005;13(1):61-74. <https://doi.org/10.1123/japa.13.1.61>
13. Lauenroth A, Ioannidis AE, Teichmann B. Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16:141. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0315-1>
14. Барбараш О.Л., Трубникова О.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Сырова И.Д., Мамонтова А.С., Аргунова Ю.А. Способ реабилитации пациентов с послеоперационными когнитивными расстройствами, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Патент РФ на изобретение №2583607. С1. 10.05.2016. Бюл. №13. Доступно по: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002583607\\_20160510\\_C1\\_RU/viewer/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002583607_20160510_C1_RU/viewer/). Ссылка активна на 28 ноября 2020 [Barbarash OL, Trubnikova OA, Tarasova IV, Maleva OV, Syrova ID, Mamontova AS, Argunova JuA. Sposob reabilitacii pacientov s posleoperacionnymi kognitivnymi rasstrojstvami, perenessih koronarное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Patent RUS №2583607 C1. 10.05.2016. Byul. №34. Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002583607\\_20160510\\_C1\\_RU/viewer/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002583607_20160510_C1_RU/viewer/). Accessed: 28 Nov 2020. (In Russ.)]
15. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):57-62 [Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):57-62. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-57-62>
16. Глинчиков К.Е., Каган Е.С., Куприянова Т.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Комплексная оценка когнитивного статуса и основных его доменов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. RU 2017617368. 04.07.2017 [Glinchikov KE, Kagan ES, Kuprijanova TV, Trubnikova OA, Barbarash OL. Kompleksnaja ocenka kognitivnogo statusa i osnovnyh ego domenov u pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca. Svidetel'stvo o registracii programmy dlja JeVM RU 2017617368, 04.07.2017. (In Russ.)]
17. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крикунова З.П., Коваленко Т.В., Трубникова О.А., Кондрикова Н.В., Барбараш О.А. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2012;3:37-40 [Pomeshkina SA, Borovik IV, Krikunova ZP, Kovalenko TV, Trubnikova OA, Kondrikova NV, Barbarash OL. Efficiency of early physical rehabilitation after coronary bypass surgery. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2012;3:37-40. (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-rannej-fizicheskoj-reabilitacii-patsientov-posle-koronarnogo-shuntirovaniya>
18. Sawatzky JA, Kehler DS, Ready AE, Lerner N, Boreskie S, Lamont D, Luchik D, Arora RC, Duhamel TA. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014;28(7):648-657. <https://doi.org/10.1177/0269215513516475>
19. Kamarajah SK, Bundred J, Weblin J, Tan BHL. Critical appraisal on the impact of preoperative rehabilitation and outcomes after major abdominal and cardiothoracic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020;167(3):540-549. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.032>
20. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa Fde S, Di Lorenzo VA, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics (São Paulo)*. 2005;60(6):465-472. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322005006000007>
21. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, Franklin BA, Gordon NF, Thomas RJ, Tomaselli GF, Yancy CW. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(25):2951-2960. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823b21e2>
22. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Барбараш О.Л. Влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на нейродинамические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(2):30-36 [Argunova YA, Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, Kuhareva IN, Maleva OV, Barbarash OL. The influence of three-week aerobic exercise program on neurodynamic parameters of patients underwent coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(2):30-36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36>
23. Waite I, Deshpande R, Baghai M, Massey T, Wendler O, Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0655-8>
24. Eryomina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, Mozheyko EY, Kasakava DS, Gavriluk OA. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computer-based stimulation programs for patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *J Neurol Sci*. 2015;358:188-192. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.1535>
25. Ajtahed SS, Rezapour T, Etemadi S, Moradi H, Habibi Asgarabad

- M, Ekhtiari H. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial. *Front Psychol.* 2019;10:1759. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01759>
26. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И., Купцова С.В., Кушнир Е.М., Иксанова Е.М. Двойные задачи – индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8):46-52 [Zhavoronkova LA, Maksakova OA, Shevtsova TP, Moraresku SI, Kuptsova SV, Kushnir EM, Iksanova EM. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(8):46-52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908146>
27. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Изменения электроэнцефалограммы у пациентов с ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением. *Неврологический журнал.* 2017;22(3):136-141 [Tarasova IV, Trubnikova OA, Barbarash OL, Barbarash LS. EEG changes in patients with early and long-term postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary artery bypass surgery. *The Neurological Journal.* 2017;22(3):136-141. (In Russ)] <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-3-136-141>

## Сведения об авторах

**Трубникова Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-8260-8033

**Тарасова Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Моськин Евгений Геннадьевич**, аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-1208-1931

**Куприянова Дарья Сергеевна**, лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала, статистическая обработка.

**ORCID:** 0000-0002-9750-5536

**Сырова Ирина Даниловна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала.

**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Аргунова Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала.

**ORCID:** 0000-0002-8079-5397

**Барбараш Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 30.10.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Olga A. Trubnikova**, MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-8260-8033

**Dr. Irina V. Tarasova**, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Dr. Evgeniy G. Mos'kin**, PhD Student, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-1208-1931

**Mrs. Daria S. Kupriyanova**, Research Assistant, Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-9750-5536

**Dr. Irina D. Syrova**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Dr. Yulia A. Argunova**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collected the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-8079-5397

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Received: 30.10.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-76-83>

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛОЖЕНИЯ СТОПЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДЕКСА ПОЗИЦИИ СТОПЫ (FPI-6) С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ И БЕССИМПТОМНЫМИ ФОРМАМИ ПЛОСКОСТОПИЯ

ШАБАЛДИН Н.А.<sup>1\*</sup>, ШАБАЛДИН А.В.<sup>1</sup>, ТИТОВ Ф.В.<sup>2</sup>, КОКИНА В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Выполнить сравнительный анализ положения стопы у условно-здоровых детей разных возрастных категорий и детей, получающих консервативное и оперативное лечение по поводу уплощения продольного свода стопы.

**Материалы и методы.** Проведено обследование трех групп детей различных возрастных категорий. Первую группу составили 112 условно-здоровых детей, вторая группа состояла из 74 детей с пронационным положением, третья группа – 80 с крайним пронационным положением стопы. Для клинического обследования использован индекс позиции стопы – FPI-6. Для определения мобильности суставов стопы применялись визуальные и мануальные клинические тесты. Рентгенограмма выполнялась в стандартной боковой проекции с нагрузкой, в случае необходимости выполнялось МСКТ стопы.

**Результаты.** У условно-здоровых детей наиболее часто пронационное положение стопы встречается в первые 10 лет жизни, затем по мере роста характерна тенденция к постепенной нормализации соотношения отделов стопы. У пациентов, получающих консервативное лечение по поводу умеренного пронационного положения, также отмечается динамика норма-

лизации положения стопы, однако значительно менее выраженная, чем у условно-здоровых. Для детей с крайним пронационным положением стопы не отмечено динамики изменения положения стопы на фоне консервативной терапии ни в одной возрастной группе. Хирургическая коррекция и выведение в нейтральное положение способствовали прогрессирующему характеру формирования продольного свода.

**Заключение.** Индекс позиции стопы FPI-6 является высокочувствительным инструментом клинической диагностики. К более благоприятному течению склонны стопы в положении умеренной пронации. Положение крайней пронации не склонно к коррекции по мере роста ребенка либо на фоне получаемой консервативной терапии. Хирургическая коррекция крайнего пронационного положения стопы способствовала формированию продольного свода, купированию болевого синдрома.

**Ключевые слова:** дети, плоскостопие, индекс позиции стопы, FPI-6.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В., Титов Ф.В., Кокина В.А. Сравнительный анализ положения стопы у детей с использованием индекса позиции стопы (FPI-6) с симптоматическими и бессимптомными формами плоскостопия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 76-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-76-83>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Шабалдин Никита Андреевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а, e-mail: shabaldin.nk@yandex.ru  
© Шабалдин Н.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FOOT POSITION IN CHILDREN WITH SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC FLATFOOT USING THE FOOT POSTURE INDEX (FPI-6)

NIKITA A. SHABALDIN<sup>1\*\*</sup>, ANDREY V. SHABALDIN<sup>1</sup>, FEDOR V. TITOV<sup>2</sup>, VICTORIA A. KOKINA<sup>2</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To compare the foot position in asymptomatic children and those who received conservative or surgical because of flatfoot.

**Materials and Methods.** We consecutively recruited three patient groups: 112 healthy children, 74 children with a pronation position, and 80 children with an overpronation position of the foot. The Foot Posture Index (FPI – 6) was used for the clinical examination. Visual and manual clinical tests were used to determine the mobility of the foot joints. X-ray was performed in a standard lateral projection with a load; if necessary, multislice computed tomography of the foot was performed.

**Results.** Healthy children commonly have pronation position of the foot during the first 10 years of life, with the further normalisation of the posture. In patients receiving conservative treatment

of foot pronation, normalisation of the foot position was considerably less pronounced than in healthy children. Further, in those with overpronation position, there were no age-dependent changes in the posture and surgery was the only efficient approach to correct the flatfoot.

**Conclusion.** FPI-6 is a highly sensitive tool for clinical diagnosis of flatfoot. Moderate pronation has a more favorable prognosis than the overpronation position, which is not corrected during the body growth or by the conservative treatment. Yet, surgery is a safe and efficient approach to relieve the pain syndrome and treat the flatfoot deformity.

**Keywords:** children, flatfoot, foot position index, FPI-6

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

### For citation:

Nikita A. Shabalдин, Andrey V. Shabalдин, Fedor V. Titov, Victoria A. Kokina. Comparative analysis of the foot position in children with symptomatic and asymptomatic flatfoot using the foot posture index (FPI-6). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 76-83. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-76-83>

### \*\*Corresponding author:

Dr. Nikita A. Shabalдин, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 660056, e-mail shabalдин.nk@yandex.ru  
© Nikita A. Shabalдин et al.

## Введение

Деформация стопы является одним из наиболее частых состояний, сопровождающих рост и развитие ребенка и вызывающих беспокойство у родителей. Вместе с тем в среде специалистов остается открытым вопрос о диагностических критериях варианта нормального развития и нефизиологического плоскостопия у детей, целесообразности лечебных мероприятий, влияния уплощения свода стопы на биомеханику нижней конечности и здоровье в целом. Широкий разброс частоты встречаемости

плоскостопия у детей, по данным разных авторов, свидетельствует о трудности в диагностике патологического уплощения свода стопы [1].

Большинство исследований отображает развитие продольного свода стопы в течение первых 10 лет жизни на фоне формирования сухожильно-связочного аппарата, процессов оссификации костей, что обеспечивает большую жесткость стопы [2]. Немаловажным компонентом считается нервно-мышечное развитие, способствующее более тонкому контролю моторики дистальных групп мышц нижней конечности [3].

В настоящее время выделяют мобильное и ригидное уплощение стопы у детей. Мобильное плоскостопие в детской практике встречается гораздо чаще и характеризуется снижением подсводного пространства при вертикализации и нормальным сводом стопы при отсутствии нагрузки [4]. В большинстве случаев у детей младшего школьного возраста мобильное уплощение свода стопы не характеризуется наличием болевого синдрома, не влияет на функцию стопы и склонно к самокоррекции по мере роста ребенка.

Тем не менее у части детей с мобильной плоской стопой по мере роста сохраняется уплощение свода стопы наряду с другими анатомическими нарушениями в среднем и заднем отделах стопы, что по мере увеличения массы тела, физических нагрузок может провоцировать формирование болевого синдрома [5]. Тем самым, мобильное уплощение свода стопы принято подразделять на физиологические и не физиологические формы, однако четких диагностических критериев, распределяющих варианты нормы от патологии, на сегодняшний момент нет.

Ригидное уплощение свода стопы сохраняется как при наличии вертикальной нагрузки на стопу, так и без нее, не склонно к коррекции по мере роста. Как правило, ригидное плоскостопие является причиной стойких биомеханических нарушений действующих сил на стопу в статике и динамике, и, как следствие, развития дегенеративных изменений, в первую очередь в суставе Шопара, формирования болевого синдрома. Причинами ригидного уплощения стоп могут являться аномалии развития костей стопы, сопровождающиеся нарушениями взаимоотношений суставных поверхностей, такими как вертикальное положение таранной кости, различные варианты тарзальных коалиций, а также неврологический статус пациента, ятрогенные воздействия на стопу [6].

Этиопатогенез плоскостопия у детей активно изучается. Большинство исследователей склонны относить к ведущему этиологическому фактору увеличение нагрузки на медиальную колонну стопы, влекущее за собой снижение сводообразующей функции сухожильно-связочного аппарата стопы. При этом плоскостопие рассматривается не только с позиции статического положения стопы, но и с позиции динамического мышечного дисбаланса, ведущего к кинематическим нарушениям в различные фазы локомоции. Так, одним из возможных механизмов формирования плоскостопия у детей может являться наличие контрактуры икроножно-подошвенного комплекса,

укорочение ахиллова сухожилия, которое препятствует нормальной дорсифлексии в голеностопном суставе и переносу механического напряжения на подтаранный сустав.

Плоскостопие у детей может встречаться как изолированное состояние, так и сочетаться с широким спектром других заболеваний, такими как системная дисплазия соединительной ткани, синдром гипермобильности [7].

Тем самым плоскостопие у детей сопровождается не только снижением подсводного пространства, но и нарушением взаимоотношений всех трех анатомо-физиологических отделов стопы. В таком случае целесообразнее говорить не только об уплощении свода стопы, но и о позиции стопы в целом [8]. Исходя из этого, поставлена цель исследования.

### Цель исследования

Выполнить сравнительный анализ положения стопы у условно-здоровых детей разных возрастных категорий и детей, получающих консервативное и оперативное лечение по поводу уплощения продольного свода стопы.

### Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели проведено обследование трех групп детей различных возрастных категорий. Первую группу составили 112 условно-здоровых детей, обследование которых проведено во время профилактических осмотров в школьных учреждениях. Вторая группа состояла из 74 детей с пронационным положением стопы на фоне мобильного плоскостопия, получавших консервативное лечение на базе ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница». Третья группа – 80 больных с ригидными и мобильными симптоматическими формами с крайним пронационным положением стоп, получавших хирургическое лечение в виде подтаранного артрореза с использованием импланта и инструментария foot-doctor на базе ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница» с 2017 по 2019 года. Все дети разделены по возрасту на группы: от 7 до 10 лет; от 11 до 13; от 14 до 15; от 16 до 18 лет.

Для клинического обследования применялся индекс позиции стопы FPI-6 (Foot Posture Index). Представленная методика обладает высокой чувствительностью в диагностике плоской стопы, проста в использовании, не затратна по времени, среднее время осмотра одного пациента 6–7 минут. В результате оценивается не только высота продольного свода, но и взаимоотношение всех

отделов стопы по 6 признакам, что в совокупности дает возможность оценить положение стопы в целом как пронационное, нейтральное, супинационное.

Для определения мобильности суставов стопы применялись визуальные и мануальные клинические тесты. Визуально оценивались Jack тест и проба Штритера, мануально–пассивная эверзия, инверзия стопы, подвижность в пяточно-ладьевидном сегменте. Тест Сильвершельда применялся для выявления ретракции ахиллова сухожилия. Гипермобильный синдром диагностировался по результатам оценки по шкале Бейтона.

Рентгенограмма выполнялась в стандартной боковой проекции с нагрузкой. Рассчитывались угол продольного свода стопы, угол наклона пяточной области, таранно-пяточный угол и высота продольного свода стопы. При выявлении рентгенологических признаков тарзальной коалиции, таких как С-симптом, симптом «носа муравьеда», «симптом клюва», S-образная форма суставной щели таранно-ладьевидного сустава, для дополнительного обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография костей стопы (МСКТ). Диагноз вертикального положения таранной кости ставился после выполнения функциональных снимков стопы в положение флексии и экстензии.

С целью увеличения подсводного пространства, формирования арочного строения и восстановления демпферной функции стопы пациентам с крайним пронационным положением стопы выполнялся подтаранный артролиз с использованием инструментария footdoctor. Ис-

ключение составили дети с тарзальными коалициями.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных статистических методов, используя пакет прикладных программ «Statistica for WINDOWS 7.0». Проводили сравнение средних значений уровней метрических показателей в различных группах детей с помощью непараметрических тестов Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Количественные показатели представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей. Непараметрические количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, а параметрические – с помощью критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5%, что соответствует медицинско-биологическим исследованиям [9].

## Результаты и обсуждение

Для определения возможных физиологических изменений положения стопы у детей по мере роста и взросления выполнено исследование 112 условно-здоровых детей, составивших первую группу. Эти дети не наблюдались у ортопеда и не получали специализированного лечения. При обследовании детей первой группы использовались только клинические методы.

Анализ положения стопы в возрастных категориях от младшей к старшей отобразил тенденцию к нормализации положения стопы у условно-здоровых детей (таблица 1, столбец 1). Достоверное различие по данным индекса позиции стопы FPI-6 получено для крайних возрастных групп – 7–10 лет и 16–18 лет.

Возраст	1. Условно-здоровые дети Healthy children			2. Пронационное положение стопы Pronation foot position			3. Крайняя пронация Overpronation foot position			p1,2	p1,3	p2,3
	Me	P25	P75	Me	P25	P75	Me	P25	P75			
<b>7-10 лет</b> <b>7-10 years</b>	6,375	2,795	9,955	7,227	5,109	9,345	11,375	10,001	12,749	p>0,05	p<0,05*	p<0,01*
<b>11-13 лет</b> <b>11-13 years</b>	3,091	0,627	7,808	6,923	5,039	8,807	11,167	9,692	12,641	p<0,05*	p<0,05*	p<0,05*
<b>14-15 лет</b> <b>14-15 years</b>	1,781	0,955	5,518	6,154	3,640	8,667	11,143	9,793	12,492	p<0,05*	p<0,001*	p<0,01*
<b>16-18 лет</b> <b>16-18 years</b>	1,615	0,181	5,412	5,769	3,748	8,406	11,333	10,109	12,558	p<0,05*	p<0,001*	p<0,01*
<b>P</b> <b>7-10; 11-13</b>	p>0,05			p>0,05			p>0,05					
<b>P</b> <b>11-13;14-15</b>	p>0,05			p>0,05			p>0,05					
<b>P</b> <b>14-15;16-18</b>	p>0,05			p>0,05			p>0,05					
<b>P</b> <b>7-10;16-18</b>	p<0,05*			p>0,05			p>0,05					

Примечание: \* – значимое различие

\*p < 0.05

Таблица 1.

Анализ возрастной динамики индекса позиции стопы (FPI-6) у детей.

Table 1.

Analysis of age-dependent changes in FPI-6 in children.

Наиболее значимые изменения наблюдались между младшими возрастными категориями у детей – от 7 до 10 лет и от 11 до 13 лет. Так, пронационное положение стопы характерно для детей первых 10 лет жизни. У большинства детей раннего возраста встречались случаи мобильной плоской стопы, незначительное снижение подсводного пространства и вальгусное отклонение пяточной области. Средний балл индекса позиции стопы (FPI-6) у детей до 10 лет жизни составил 6,37, что свидетельствует о преобладании встречаемости случаев пронационного положения стопы, в то время как у детей от 11 до 13 лет этот показатель составлял уже 3,09. Недифференцированная генерализованная гипермобильность суставов встречалась в 27,3% случаев у детей от 7 до 10 лет и носила доброкачественный характер, средний балл по шкале Бейтона – 4,1.

Между возрастными группами подростков от 14 до 15 и от 16 до 18 лет значимой динамики изменения положения стопы не выявлено. В обеих возрастных категориях превалировало нейтральное положение стопы, средний балл по FPI-6 – 1,61. Частота встречаемости недифференцированной генерализованной гипермобильности суставов прогрессирующе снижалась, и у детей старше 16 лет лишь в 2 случаях выявлены малые критерии гипермобильности – 2 балла по шкале Бейтона.

Также у подростков старше 14 лет начинают встречаться случаи незначительного супинационного положения стоп (-2 балла по шкале FPI-6) (7,5%). Однако жалоб на болевой синдром, увеличение частоты травм в области голеностопного сустава представленные дети не предъявляли.

Таким образом, для условно-здоровых детей в возрастных группах от младшей к старшей характерна тенденция к постепенной нормализации соотношения отделов стопы, преобладание нейтрального положения на фоне формирования связочно-капсульного аппарата, выработки стереотипов движений во время походки. Наиболее часто пронационное положение стопы встречается у детей первых 10 лет жизни.

Во вторую группу исследуемых входили дети с умеренным пронационным положением стопы (FPI-6 от 6 до 9 баллов), мобильным плоскостопием, наблюдающиеся у ортопеда и получающие консервативную терапию. Критерием исключения являлись ригидные формы плоскостопия.

У детей второй группы (таблица 1, столбец 2) определяется слабая динамика изменения позиции стопы от младшей возрастной категории к старшей. Так, для крайних возрастных групп (7–10 лет) и (16–18 лет) статистически значимого изменения позиции стопы не выявлено.

Как и в группе условно-здоровых детей, наиболее выраженное пронационное положение стопы отмечается у детей младше 10 лет. У детей данной возрастной группы наблюдается выраженная недифференцированная генерализованная гипермобильность суставов, частота встречаемости – 31,8 %, средний балл по шкале Бейтона – 7,1. Схожая картина между условно-здоровыми детьми и наблюдающимися с уплощением свода стопы у ортопеда говорит об активных физиологических процессах формирования проприорецепции, силовых линий, сводоподдерживающих мышц до 10 лет жизни, и тем самым обуславливает необходимость базировать диагностические критерии патологии и нормы у детей с мобильным плоскостопием на результатах динамического наблюдения за образованием арочного строения стопы.

Изменения положения стопы у подростков практически не прослеживаются, так, у детей от 14 до 15 лет средний балл по шкале FPI-6 составил 6,15, старше 16 лет – 5,769. У пациентов данных возрастных категорий на фоне проводимого консервативного лечения в целом преобладает пронационное положение стопы, сохраняется незначительное и умеренное снижение подсводного пространства, вальгусное отклонение заднего отдела стопы, реже – изменение положения переднего отдела стопы.

Болевой синдром встречался не так часто у пациентов с пронационным положением стопы и составил 7,8%, характеризовался умеренной интенсивностью (3–4 балла по визуально-аналоговой шкале боли), появлялся после физической нагрузки. В результате проведенной консервативной терапии у всех больных удалось достичь купирования болевого синдрома.

Клиническое обследование с использованием FPI-6 коррелирует с рентгенологическими индексами плоскостопия. Так, наряду с нормализацией взаимоотношений анатомо-физиологических отделов стопы, уменьшения нагрузки на медиальную колонну, рентгенологические показатели также стремятся к средне-физиологическим, и если для детей от 7 до 10 лет средние показатели угла свода стоп –  $151,9^{\circ}$ , высо-

ты свода стопы – 19,1 мм, то для детей от 16 лет и старше угол свода –  $143,4^{\circ}$ , высота свода – 22,3 мм.

В 41% случаев мобильное плоскостопие носило изолированный характер. Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией являлись постуральные нарушения в виде нарушения осанки – 21,5%. В 5 случаях (9,8%) продольное плоскостопие сочеталось с другими деформациями стопы: в 4 случаях – Hallux valgus, в 1 случае – деформация Тейлора.

Третью группу составили 80 детей с крайним пронационным положением стоп (таблица 1, столбец 3). У представленных детей не отмечено динамики изменения положения стопы на фоне проведения консервативной терапии. Значимых различий между возрастными интервалами не получено. Соответственно значимые различия по FPI-6 получены для всех возрастных интервалов при сравнении этого показателя с условно-здоровыми детьми и детьми с умеренной пронацией.

У большинства детей (81,25%) уплощение носило мобильный характер. Болевой синдром наблюдался в 83,75% случаев. Недифференцированная генерализованная гипермобильность суставов встречалась во всех возрастных категориях и являлась наиболее частой встречаемой сопутствующей патологией среди детей с мобильным плоскостопием (15,3%). Гипермобильность суставов носила выраженный характер, средний балл по шкале Бейтона составил 7,6. Однако других критериев Брайтоновской

шкалы гипермобильного синдрома не определялось. Дифференцированная гипермобильность встречалась у двоих пациентов (3%) в виде синдрома Эларса-Данло. Плоскостопие в таких случаях носило крайний характер «стопы-качалки».

Ригидное плоскостопие диагностировано у 18,75% детей. Среди причин наиболее частыми являлись аномалии развития стоп. В 3 случаях диагностированы хрящевые формы таранно-пяточной коалиции. Болевой синдром у таких пациентов носил более интенсивный характер (5–6 баллов по визуально-аналоговой шкале боли), усиливался после физических нагрузок. У 3 детей обнаружено вертикальное положение таранной кости. Диагноз был поставлен впервые, и предварительного лечения в виде гипсования по Добсу дети не получали.

Укорочение ахиллова сухожилия определялось с помощью теста экстензии в голеностопном суставе при супинации переднего отдела стопы и встречалось в 6 случаях. Структура крайнего пронационного положения стопы у детей представлена на рисунке 1.

С целью коррекции положения стопы, формирования продольного свода выполнялась операция подтаранного артрореза с использованием инструментария footdostor. Основными показаниями к операции служили болевой синдром, продольное плоскостопие 3-й степени на фоне крайнего пронационного положения стопы, не изменяющегося по мере роста ребенка.



Рисунок 1.

Структура крайнего пронационного положения стопы у детей.

Figure 1.

Forms of overpronation foot position in children.

В ходе хирургической коррекции в большинстве случаев удалось достичь коррекции вальгусного положения пяточной области, эквинуса таранной кости, увеличить подсводное пространство, придать стопе нейтральное положение. Среднее значение по FPI-6 до операции составило 11,15 (P25=9,93; P75=12,54) баллов вне зависимости от возраста, после – 2,01 (P25=0,15; P75=4,97), что значимо различалось ( $p < 0,001$ ).

Коррекция положения стопы из крайней пронации в нейтральное положение способствовала перераспределению действующих силовых линий на стопу, формированию продольного свода не только в раннем послеоперационном периоде, но и по мере роста ребенка. Так, средние рентгенологические показатели соотношения в суставах стопы после выполнения подтаранного артроэреза менялись соответственно времени, прошедшему после хирургической коррекции. Коррекция эквинуса таранной кости проявлялась уменьшением таранно-пяточного угла на  $9^{\circ}$  через 3 месяца после операции и  $18,7^{\circ}$  через 1 год. Угол свода стопы при этом уменьшился в среднем на  $5^{\circ}$  через 3 месяца,  $8,7^{\circ}$  – через 1 год, высота свода стопы увеличилась на 5,3 мм через 3 месяца, 7,7 мм – через 1 год. Угол наклона пяточной кости в среднем увеличивался на  $3^{\circ}$  как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. В двух случаях наблюдалась миграция импланта, потребовавшая реимплантации.

В раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев наблюдалось нарушение походки, супинация переднего отдела стопы в стадию толчка, снижение продолжительности стадии переката. Болевой синдром умеренной интенсивности беспокоил 57,5% пациентов через 3 месяца после выполнения операции. В 96,25% удалось купировать болевой синдром полностью. Синдром подтаранного синуса наблюдался у 5 пациентов, однако в динамике по мере времени, прошедшего с момента операции, на фоне физиолечения болевой синдром купировался.

## Заключение

Индекс позиции стопы FPI-6 является высокочувствительным инструментом клинической диагностики плоскостопия у детей. Наиболее активное формирование позиции стопы в пространстве в целом, распределение силовых линий стопы присуще детям первых десяти лет жизни. К более благоприятному течению склонны стопы в положении умеренной пронации. Положение крайней пронации вызывает значительный дисбаланс действующих сил на стопу как в статике, так и в динамике, не склонно к коррекции по мере роста ребенка либо на фоне получаемой консервативной терапии. Коррекция крайнего пронационного положения стопы посредством выполнения подтаранного артроэреза способствовала перераспределению действующих силовых линий, формированию продольного свода стопы, купированию болевого синдрома.

## Литература / References:

- Sadeghi-Demneh E, Melvin JMA, Mickle K. Prevalence of pathological flatfoot in school-age children. *Foot (Edinb)*. 2018;37:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2018.05.002>
- Mosca VS. Flexible flatfoot in children and adolescents. *J Child Orthop*. 2010;4(2):107-121. <https://doi.org/10.1007/s11832-010-0239-9>
- Bauer K, Mosca VS, Zions LE. What's New in Pediatric Flatfoot? *J Pediatr Orthop*. 2016;36(8):865-869. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000582>
- Кенис В.М., Лапкин Ю.А., Хусаинов Р.Х., Сапоговский А.В. Мобильное плоскостопие у детей (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014;2(2):44-54 [Kenis VM, Lapkin YA, Husainov RK, Sapogovskiy AV. Flexible flatfoot in children (review). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2014;2(2):44-54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PTORS2244-54>
- Дохов М.М., Сертакова А.В., Рубашкин С.А., Тимаев М.Х. Качество жизни детей с плоской стопой (плосковальгусная стопа, продольное плоскостопие). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):271-274 [Dokhov MM, Sertakova AV, Rubashkin SA, Timaev MH. Quality of life in children with fat feet (planovalgus foot, longitudinal platypodia). *Saratov Journal of Medical Research*. 2019;15(2):271-274. (in Russ.)]
- Загравкина Т.Ю., Рубашкин С.А., Дохов М.М. Плоскостопие у детей: этиопатогенез и диагностика. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(3):389-395 [Zatravkina TYu, Rubashkin SA, Dokhov MM. Pediatric flatfoot: etiopathogenesis and diagnostics. *Saratov Journal of Medical Research*. 2018;14(3):389-395. (in Russ.)]
- Hawke F, Rome K, Evans AM. The relationship between foot posture, body mass, age and ankle, lower-limb and whole-body flexibility in healthy children aged 7 to 15 years. *J Foot Ankle Res*. 2016;9:14. <https://doi.org/10.1186/s13047-016-0144-7>
- Hegazy FA, Aboelnasr EA, Salem Y, Zaghoul AA. Validity and diagnostic accuracy of foot posture Index-6 using radiographic findings as the gold standard to determine paediatric flexible flatfoot between ages of 6-18 years: A cross-sectional study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2020;46:102107. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2020.102107>
- Лакин Г.Ф. *Биометрия*. Москва: Высшая школа; 1990. 352 с [Lakin GF. *Biometriya*. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. 352 p. (in Russ.)]

## Сведения об авторах

**Шабалдин Никита Андреевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских хирургических болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи, оперативное лечение, набор групп исследуемых пациентов.

**ORCID:** 0000-0001-8628-5649

**Шабалдин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи, статистическая обработка данных.

**ORCID:** 0000-0002-8785-7896

**Титов Федор Владимирович**, врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница» (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21).

**Вклад в статью:** написание статьи, оперативное лечение.

**ORCID:** 0000-0002-4758-4774

**Кокина Виктория Александровна**, заведующая амбулаторно-поликлиническим травматологическим отделением ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница» (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21).

**Вклад в статью:** написание статьи, набор групп исследуемых больных.

**ORCID:** 0000-0002-1268-9437

Статья поступила: 19.08.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Nikita A. Shabaldin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** provided the medical care; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-8628-5649

**Dr. Andrey V. Shabaldin**, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8785-7896

**Dr. Fedor V. Titov**, MD, Traumatologist/Orthopaedic Surgeon, Department of Traumatology and Orthopaedics, Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** provided the medical care; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4758-4774

**Dr. Victoria A. Kokina**, MD, Traumatologist/Orthopaedic Surgeon, Department of Traumatology and Orthopaedics, Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** provided the medical care; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-1268-9437

Received: 19.08.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-84-88>

# НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ КАК КОМПОНЕНТ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

КАЮКОВА Е.В.\* , ФЕФЕЛОВА Е.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

## Резюме

Современные представления о возникновении злокачественной опухоли рассматривают возможность канцерогенеза при возникновении мутации стволовой клетки органа и изменении опухолевого микроокружения (ОМ). Нейтрофильные ловушки (НЛ) являются частью ОМ, представляют собой сетеподобные структуры, образуемые нейтрофилами, состоящие из нуклеиновых кислот, ферментов, цитоплазматических белков и блокируемого патогена. В настоящее время сведения о патогенетической роли НЛ в развитии хронических неинфекционных заболеваний противоречивы. Имеются данные об их проканцерогенном действии.

**Цель.** Установить число нейтрофильных ловушек и состав ОМ в цервикальных мазках у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки (РШМ).

**Материалы и методы.** Объекты исследования: 1-я клиническая группа – пациентки с предраковыми заболеваниями шейки матки (n=14), 2-я – больные РШМ III стадии (n=14). Средний возраст пациенток составил 38±8,26 лет. Контрольную группу составили гинекологически здоровые женщины добровольцы (10 женщин, средний возраст - 30,0±4,4). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. В цервикальных мазках, окрашенных реактивом Шиффа, с использованием метода световой микроскопии проводился подсчёт опухолевых или диспластических клеток, здоровых клеток цервикаль-

ного эпителия, а также клеток иммунной системы (КИС) и число НЛ. Статистический анализ полученных результатов проводился методами непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при критерии достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В процессе малигнизации цервикального эпителия происходит изменение ОМ за счет снижения доли здоровых эпителиальных клеток, возрастания пула клеток иммунной системы и появления нейтрофильных ловушек. У 60% больных РШМ были визуализированы нейтрофильные ловушки в цервикальных мазках. Статистически значимых отличий по содержанию НФ в цервикальных мазках среди группы больных с предраковыми заболеваниями шейки матки и группой контроля не выявлено.

**Заключение.** Детекция НФ в цервикальных мазках может являться новым цитологическим признаком малигнизации цервикального эпителия. Выявление НФ в составе ОМ может являться признаком их участия в цервикальном канцерогенезе.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, нейтрофильные ловушки, опухолевое микроокружение, канцерогенез

## Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по научно-исследовательской работе на 2018–2020 гг.

## Для цитирования:

Каюкова Е.В., Фефелова Е.В. Нейтрофильные ловушки как компонент опухолевого микроокружения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 84-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-84-88>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Каюкова Елена Владимировна, 672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: elena\_pochta22@mail.ru  
© Каюкова Е. В. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

## THE NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AS A COMPONENT OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT

ELENA V. KAYUKOVA\*\*, ELENA V. FEFELOVA

Chita state medical academy, Chita, Russian Federation

## Abstract

The stem cell mutations and modification of the tumor microenvironment are the main causes of cancer formation. The neutrophils extracellular traps (NETs) are the components of the tumor microenvironment. NETs are web-like structures composed of nucleic acids, enzymes, cytoplasmic proteins, and bound pathogens. Currently the information on the pathogenetic role of NETs in the development of chronic noncommunicable diseases is contradictory. There is data of their carcinogenic effect.

**Aim.** To determine the amount of NETs and the composition of the tumor microenvironment in the cervical smears in patients with precancerous diseases and cervical cancer.

**Material and Methods.** The clinical group 1 - patients with precancer cervical diseases (n=10), the clinical group 2 – patients with cervical cancer III stage (n=14) were studied. The average age of patients was 38±8.26. The control group was formed of volunteers without cervical pathologies (n=10). Cervical smears were used as the material for the research. The study was compliant with the principles of WMA Declaration of Helsinki, 1964, rev. 2013 and was performed with consent of the Local Ethics Committee of Chita State Medical Academy.

Cancer or dysplastic cells, normal cells, immune cells, NETs were counted in Feulgen stained cervical smears by the optical microscope.

**Results.** There are reducing the proportion of healthy epithelial cells, increasing the pool of immune system cells and the appearance of the NETs in the cervical scraping during cervical cancerogenesis. NETs were visualized in 60% of cervical cancer patients. The statistically significant differences in the content of NF in cervical smears among the group of patients with precancerous diseases of the cervix and the control group did not determined.

**Conclusion.** Detection of the NETs in the cervical smears may be a new cytological sign of malignancy of the cervical epithelium. Detection of the NETs in the cervical tumor microenvironment smears may indicate their involvement in cervical carcinogenesis.

**Keywords:** cervical cancer, neutrophils extracellular traps, cancerogenesis.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

The study was carried out within the framework of the State Task for Research Work for 2018-2020.

◀ English

**For citation:**

Elena V. Kayukova, Elena V. Fefelova . The neutrophil extracellular traps as a component of the tumor microenvironment. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(4): 84-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-84-88>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Elena V. Kayukova, 39a, Gorkogo Street., Chita, 672000, Russian Federation  
© Dr. Elena V. Kayukova et al.

## Введение

Традиционно считалось, что основной причиной развития опухоли являются генетические изменения в стволовой клетке органа, приводящие к патологической активации сигнальных путей, провоцирующих избыточную пролиферацию, срыв дифференцировки, метаболическое перепрограммирование, избегание апоптоза и др. [1]. Этот подход привел к идентификации ключевых онкогенных сигнальных путей, предназначенных для терапевтических

вмешательств. Несмотря на возросшее понимание трансформации раковых клеток, современные методы лечения не полностью или только временно эффективны для большинства форм рака. Между тем понимание возникновения и течения онкологического процесса невозможно без установления роли опухолевого микроокружения (ОМ) [2].

Установлено, что ключевую роль в прогрессировании рака имеет ОМ, одним из компонентов которого являются нейтрофилы (НФ) [2].

Современное восприятие патофизиологической роли НФ в биологии рака крайне сложно и определяется неоднородностью их фенотипа, способностью к длительному существованию и проопухолевому действию, что потенцируют раковую прогрессию.

НФ способны образовывать нейтрофильные ловушки (нетоз), которые представляют собой сетеподобные структуры, состоящие из нуклеиновых кислот, ферментов, цитоплазматических белков и блокируемого патогена, в роли которого могут выступать бактерии, вирусы, опухолевые клетки и др. [3]. При этом, если ранее сообщалось только о суицидальном нетозе, предполагающем образование нейтрофильных ловушек (НЛ) как конечный этап гибели нейтрофилов, то в настоящее время отдельно выделяют «прижизненный» нетоз, при котором образование НЛ происходит через везикулярный экзоцитоз с сохранением целостности мембраны и жизнеспособности НФ [4].

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой «идеальную» модель длительного, стадийного развития онкопатологии для изучения участия НФ в развитии опухоли.

### Цель исследования

Установить число нейтрофильных ловушек и состав ОМ в цервикальных мазках у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки (РШМ).

### Материалы и методы

В исследование включены 24 женщины, проходившие обследование и лечение в Забайкальском краевом онкологическом диспансере, из них 10 – с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени, 14 – с верифицированным РШМ III стадии. Средний возраст пациенток –  $38 \pm 8,26$  лет. Контрольную группу составили гинекологически здоровые женщины-добровольцы (10 женщин, средний возраст –  $30,0 \pm 4,4$ ).

Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии. В качестве материала для исследования служила цервикальная слизь. Биологический материал забирался в стерильных усло-

виях щеткой, наносился на предметное стекло, после окраски реактивом Шиффа на ДНК методом световой микроскопии проводился подсчет опухолевых или диспластических клеток, здоровых клеток цервикального эпителия, а также клеток иммунной системы (КИС) и число НЛ. Статистический анализ полученных результатов проводился методами непараметрической статистики с применением критерия Манна-Уитни (Программа STATISTICA 6,0). Статистически значимыми считались различия при критерии достоверности  $p < 0,05$ .

### Результаты

У больных с предраковыми заболеваниями шейки матки качественно изменился состав цервикальной слизи. На фоне уменьшения пула здоровых эпителиальных клеток до 40% ( $p < 0,05$ ), визуализированы диспластические клетки, доля которых составила 28% ( $p < 0,05$ ) и КИС, количество которых не отличалась от величины контроля ( $p \geq 0,05$ ). Только у 1 больной с предраковым поражением шейки матки в микроматериале были выявлены 2 НЛ, что статистически значимо не отличалось от группы контроля ( $p \geq 0,05$ ) (рисунок 1).

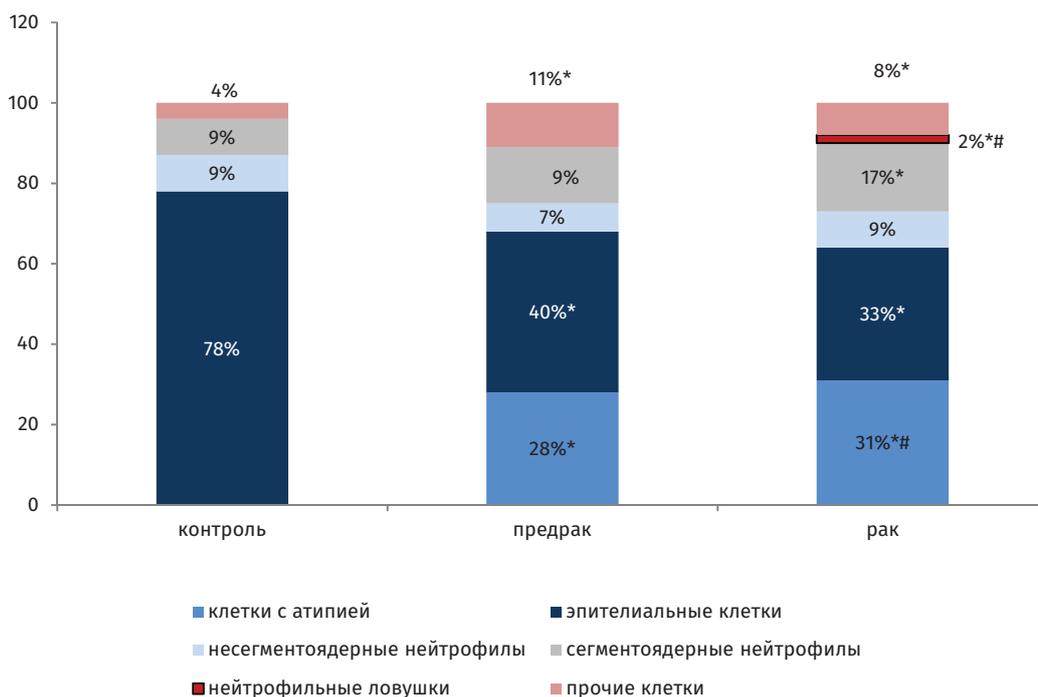
У больных, страдающих РШМ, в цервикальных мазках также зарегистрировано изменение ОМ за счет уменьшения количества здоровых эпителиальных клеток, возрастания доли КИС и появления НЛ от 1 до 17 в поле зрения ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2).

У 60 % больных РШМ были визуализированы нейтрофильные ловушки, что в 6 раз меньше от наличия таковых у больных предраковыми заболеваниями шейки матки ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3).

### Обсуждение

Согласно современным представлениям о канцерогенезе возможность инициации опухолевого процесса определяется генетической мутацией стволовой клетки органа и изменением ОМ. Последнее рассматривается как новая перспективная мишень лекарственного воздействия на опухоль за счет его взаимосвязей с иммунологическими, метаболическими, патофизиологическими звеньями канцерогенеза.

НФ представляют собой один из компонентов ОМ. Мобилизация НФ из костного мозга и инфильтрация опухоли происходят в три этапа: созревание незрелых нейтрофилов в костном мозге, интравазация в кровоток и хемотаксиче-



\* статистически значимые отличия между соответствующей группой и контролем

# статистически значимые отличия между клиническими группами

**Рисунок 1.**

Клеточный состав цервикального мазка (%) у больных с РШМ и предопухольными заболеваниями шейки матки.

**Figure 1.**

The cell composition in cervical smear of Women with cervical cancer and precancerous cervical diseases.

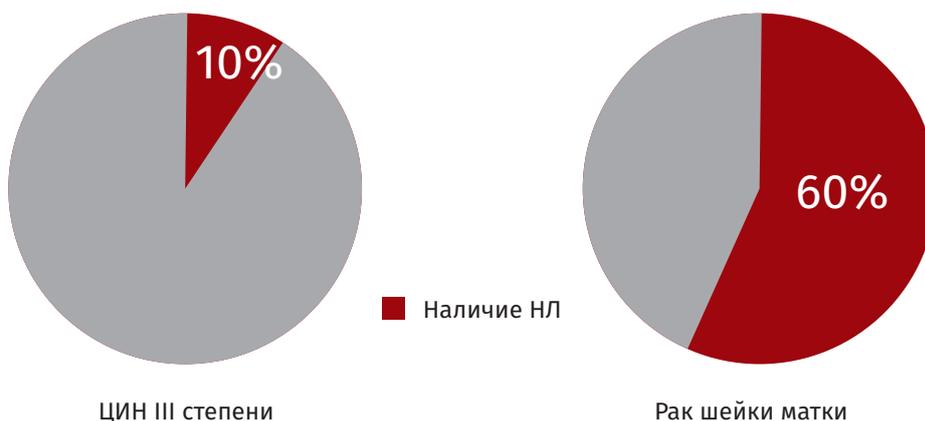


**Рисунок 2.**

Нейтрофильная ловушка в цервикальном мазке пациентки, страдающей РШМ (окраска по методу Фельгена).

**Figure 2.**

Neutrophil extracellular trap in cervical smear of the patient with cervical cancer (feulgen-stained).



**Рисунок 3.**

Процент позитивных цервикальных мазков по содержанию НЛ у обследованных лиц.

**Figure 3.**

The percentage of NL in the cervical smears of the examined patient.

ское движение нейтрофилов к опухоли. Гиперпродукция ИЛ-17 и G-CSF опухолевыми клетками, макрофагами способствует этому процессу [1]. В литературе имеются данные о возможности участия НФ в опухолевом процессе путем образования НЛ [4-7].

Анализируя полученные результаты и данные литературы, можно прийти к выводу, что НЛ являются непосредственными участниками развития опухолевого процесса. Их действие полимодально и направлено на усиление пролиферации опухолевых клеток путем дисрегуляции сигнальных путей [5], индукцию метастазирования за счет активации ряда протеиназ и усиления эпителиально-мезенхимального перехода, стимуляции ангиогенеза [6], локального иммунодефицита [6], тромбоза [1].

Полученные нами данные о проканцерогенной роли НЛ в цервикальном канцерогенезе согласуются с результатами других исследований. В частности, Ю. Фоменко и соавт. (2018) в

крови больных РШМ детектировали НЛ, образующиеся при суицидальном нетозе, и установили, что их количество варьирует после лучевой терапии [7].

С позиции клинической онкологии установление биологии опухолевого МО может являться дополнительным прогностическим фактором течения опухолевого процесса, а также новой мишенью лекарственного воздействия.

## Заключение

В процессе цервикального канцерогенеза происходит изменение опухолевого микроокружения за счет снижения доли здоровых эпителиальных клеток, возрастания пула клеток иммунной системы и появления нейтрофильных ловушек.

Выявление нейтрофильных ловушек в цервикальных мазках у больных РШМ может являться признаком их участия в цервикальном канцерогенезе.

## Литература / References:

1. Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista P, Fernandes A. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Int J Mo. Sci.* 2019;20(4):840. <https://doi.org/10.3390/ijms20040840>
2. Huang W, Luo S, Burgess R, Yi Y, Huang GF, Huang RP. New Insights into the Tumor Microenvironment Utilizing Protein Array Technology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):559. <https://doi.org/10.3390/ijms19020559>
3. Паршина А.А., Цыбиков Н.Н. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. *Успехи современной биологии.* 2018;138(5):488-502 [Parshina AA, Tsybikov NN. Neutrophil Extracellular Traps. *Uspekhi sovremennoj biologii.* 2018;138(5):488-502. (In Russ.)] <https://doi.org/10.7868/S004213241805006X>
4. Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev.* 2016;273(1):329-343. <https://doi.org/10.1111/imr.12459>
5. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):564. <https://doi.org/10.3390/cancers11040564>
6. Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev.* 2016;273(1):329-343. <https://doi.org/10.1111/imr.12459>
7. Fomenko Y, Kolesnikova Y, Beynikova I, Muravlyova L, Sirota V, Bakirova R. Influence of Combined Therapy on Generation of Neutrophil Extracellular Traps in Patients with Cervical Cancer. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2097-2100. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.483>

## Сведения об авторах

**Каюкова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

**Вклад в статью:** анализ полученных данных, написание статьи.  
**ORCID** 0000-0002-4682-1811

**Фефелова Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

**Вклад в статью:** дизайн исследования.  
**ORCID** 0000-0002-0724-0352

## Authors

**Elena V. Kayukova**, PhD, Head of the oncology Department, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo street, Chita, 672000, Russian Federation).

**Contribution:** analysis of the data, writing the article.  
**ORCID** 0000-0002-4682-1811

**Elena V. Fefelova**, PhD, docent of the pathophysiology Department, Chita State Medical Academy, (39a, Gorkogo street, Chita, 672000, Russian Federation).

**Contribution:** design of the research.  
**ORCID** 0000-0002-0724-0352

Статья поступила: 23.11.2019г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 23.11.2019

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-89-96>

## ТОП 10 ПУБЛИКАЦИЙ ЖУРНАЛА INTENSIVE CARE MEDICINE 2020 ГОДА

ГРИГОРЬЕВ Е.В.\*, ИВАНОВА О.Н., КРАСНОВ В.В., ЖДАНОВ В.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

### Резюме

В течение 2020 года и вследствие развития пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) в мире возрос интерес к методам диагностики и лечения критических пациентов как с НКИ, так и вообще любых реанимационных больных. Связано это с отсутствием достаточных доказательных положений ряда руководств, формированием пула экспертных мнений, основанных на опыте крупных центров по лечению критических пациентов, увеличением числа пациентов с потребностью в множественной органной поддержке и расширению показаний для использования ранее редких методов интенсивной терапии. Эти причины, а также большой пул информации, прежде всего и в большинстве своем публикуемый в иностранных журналах, определил цель обзора публикаций топ 10 статей, которые, по нашему мнению, дают срез наиболее актуальных исследований в области критических состояний, достойных тиражированию в практической медицине. В этих публикациях содержится доказательная информация

о принципах контроля внутрибольничного распространения инфекции, тестировании, диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии у критических пациентов взрослого возраста, гемодинамической и вентиляторной поддержки, сепсисе в отделении реанимации и интенсивной терапии, остром повреждении почек у критических пациентов с COVID-19, деэскалации антимикробной терапии у критических пациентов, эффективности и безопасности профилактики желудочно-кишечного кровотечения у критических пациентов, применении пром-позиции у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом.

**Ключевые слова:** интенсивная терапия, лучшие практики.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Исследование не имело источников финансирования.

### Для цитирования:

Григорьев Е.В., Иванова О.Н., Краснов В.В., Жданов В.В. ТОП 10 публикаций журнала Intensive Care Medicine 2020 года. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 89-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-89-96>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: grigev@kemcardio.ru  
© Григорьев Е.В. и др.

## REVIEW ARTICLES

## TOP 10 PUBLICATIONS OF INTENSIVE CARE MEDICINE JOURNAL 2020

EVGENIY V. GRIGORIEV, OKSANA N. IVANOVA, VIKTOR V. KRASNOV, VASILIIY V. ZHDANOV

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*

### For citation:

Evgeniy V. Grigoriev, Oksana N. Ivanova, Viktor V. Krasnov, Vasiliiy V. Zhdanov. TOP 10 publications of Intensive Care Medicine Journal 2020. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 89-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-89-96>

### \*\*Corresponding author:

Evgeniy V. Grigoriev, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056, e-mail: grigev@kemcardio.ru  
© Evgeniy V. Grigoriev et al.

## English ►

**Abstract**

COVID-19 pandemic provoked an increasing interest in recent advances in diagnosis and treatment of critical care patients. Among the main problems are the lack of evidence-based guidelines and a growing number of patients with multiple organ dysfunction syndrome. Therefore, indications for the use of previously uncommon intensive care approaches are expanding. These reasons, along with a large pool of non-systematic literature, dictate the need in the narrative review of top 10 recent publications which provide a snapshot of the most relevant research in critical care. These papers overview evidence-based

information on the control of acute kidney injury, ventilator-associated pneumonia and sepsis in critically ill patients including those with COVID-19, principles of proper haemodynamic and ventilatory support, timely cessation of antimicrobial therapy, efficient prevention of gastrointestinal bleeding, and the use of the prone position in patients with acute respiratory distress syndrome.

**Keywords:** intensive care, best practices.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**Введение**

В течение 2020 года и вследствие развития пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) в мире повысился интерес – как научный, так и глубоко практический – к методам диагностики, лечения и прогнозирования критических пациентов, как с НКИ, так и вообще любых реанимационных больных. Связано это с рядом причин: отсутствием достаточных доказательных положений относительно ряда руководств (например, сепсис и НКИ), формированием пула экспертных мнений, основанных на опыте крупных центров по лечению критических пациентов (антибиотикотерапия с принципами деэскалации), увеличением числа пациентов с потребностью в множественной органной поддержке и расширению показаний для использования ранее редких методов интенсивной терапии (в частности prone-позиция). Все перечисленное выше, а также большой пул информации, прежде всего и в большинстве своем публикуемый в иностранных журналах, постулировал нашу потребность выбора топ 10 статей, которые, по нашему мнению, дают срез наиболее актуальных исследований в области критических состояний, достойных тиражированию в практической медицине.

**1. Руководство по лечению новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) у критических больных, сформированное группой экспертов «Переживем сепсис» (Surviving Sepsis Campaign) [1].**

В конце 2019 года новая коронавирусная инфекция, названная SARS-CoV-2, привела к вспышке и пандемии тяжелого острого респираторного синдрома. Подкомитет кампании «Переживем сепсис» на основании международной панели экспертов сформулировал руководство для

ведения критических пациентов с НКИ, находящихся в критическом состоянии. В составе данного руководства были представлены разделы: (1) инфекционный контроль и тестирование, (2) гемодинамическая поддержка, (3) вентиляторная поддержка, (4) терапия.

В разделе инфекционного контроля экспертами обращено внимание на целесообразность защиты медицинского персонала отделений реанимации путем тщательного соблюдения мер защиты верхних дыхательных путей (респираторы N95 и аналоги), прежде всего в условиях аэрозоль-генерирующих процедур, проведение процедур в условиях отрицательного давления, целесообразность использования хирургических масок при уходе за пациентом в условиях сохранения герметичности контура ИВЛ, показанность видеоларингоскопии при интубации данных пациентов и приглашение наиболее опытного специалиста в области интубации. Тестирование у интубированных пациентов (ПЦР) рекомендуется выполнять путем взятия пробы из нижних дыхательных путей или аспирата.

В разделе коррекции гемодинамики экспертами предложены стандартные методы оценки гемодинамики и микроциркуляции (кожная температура, время наполнения капилляров, лактат, тесты на определение респондеров при инфузии жидкости). Эксперты не поддерживают рутинное использование альбумина, голосуют против любых коллоидов, рекомендуют использование кристаллоидов и отдают предпочтение сбалансированным кристаллоидам при острой жидкостной реанимации. Среднее АД 60-95 мм рт. ст. называется целевым уровнем давления, для коррекции данного параметра рекомендуется использовать норэпинефрин/вазопрессин путем клинического

титрования. Добутамин может быть использован при наличии кардиальной дисфункции как компонента расстройства гемодинамики при септическом шоке. Гидрокортизон – препарат, который выбрали эксперты для стабилизации гемодинамики и «реверсии шока» (в дозе 200 мг/день).

В разделе вентиляции эксперты предлагают использовать оксигенотерапию при уровне сатурации < 92% и рекомендуют использовать – при сатурации < 90%. Целевые цифры сатурации определяются не выше 96%. Эксперты называют метод высокопоточной кислородотерапии наиболее предпочтительным по сравнению с инсуффляцией кислорода и неинвазивной масочной вентиляцией. При невозможности использовать высокопоточный кислород и в отсутствии абсолютных показаний для интубации трахеи эксперты предлагают титровать режимы неинвазивной масочной вентиляции с тщательным мониторингом. При развитии ОРДС эксперты считают показанными: режимы инвазивной вентиляции с дыхательным объемом 4–8 мл/кг предсказанной массы тела, высокие значения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) с титрованием значений, консервативный режим инфузии, prone-позицию в течение 12–16 часов, рекрутирование альвеол, отказ от рутинной ингаляции оксида азота, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) (последнее – только в центре с опытом работы с подобными больными).

Терапия предполагает отказ от рутинного использования кортикостероидов вне ОРДС и использование – при наличии ОРДС. При наличии ОРДС у интубированных больных показана эмпирическая антибиотикотерапия по принципам дэскалации и оценки клиники и биомаркеров. Не рекомендуется использовать рутинно внутривенные иммуноглобулины, плазму реконвалесценто- и лопинавир/ритонавир.

Эксперты подчеркивают, что данное руководство будет корректироваться по мере накопления данных и проведения исследований.

## **2. Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии у критических пациентов взрослого возраста – систематический обзор и метаанализ [2]**

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – наиболее часто встречающаяся и нередко фатальная инфекция в отделении реанимации. Ранняя идентификация является критичной из-за целесообразности как можно более раннего назначения антибиотиков при верификации данного диагноза, что, в свою очередь, ведет к сни-

жению летальности. Традиционные тесты ВАП включают лихорадку, гнойную мокроту, гипоксемию, вновь возникшие или прогрессирующие инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, лейкоцитоз и положительную микробиологическую культуру эндотрахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), отдельные симптомы объединяются в клиническую рискметрическую модель (например, Клиническая Шкала Легочной Инфекции – Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)). Точность данных критериев подвергается критике, что и подвигло авторов провести систематический обзор с метаанализом для оценки диагностической значимости, чувствительности и специфичности данных тестов при сопоставлении их с гистопатологическими исследованиями ткани легкого, количественным культуральным исследованием БАЛ в качестве референсных методов. Гипотеза исследования – в изолированном виде все клинические тесты обладают плохой диагностической значимостью. Авторы использовали руководство по отбору статей PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) и руководство Кохрейновского общества для определения точности тестов. Из 1464 релевантных статей в окончательный анализ были включены 25. В ходе анализа получены данные, что все тесты (физикальные исследования, рентгенография, исследование культуры аспирата, культуры БАЛ) не обладали достаточными значениями чувствительности и специфичности, что не позволяло назначить антибиотики вовремя. Даже БАЛ, называемый в большинстве исследований референсным методом, характеризовался ложноположительными и ложноотрицательными результатами. Это позволяет клиницистам «иметь в виду» вероятность развития ВАП даже при отсутствии характерных изменений в клинике, физикальных данных и лабораторных исследований. Авторы также сомневаются, что сочетание диагностических методов может усилить чувствительность и специфичность. Авторы считают, что тяжесть состояния, по объективной оценке, может быть дополнительным критерием в пользу ВАП. Авторы подвергают критике теорию вентилятор-ассоциированных явлений как одного из предлагаемых способов ранней диагностики нозокомиальной инфекции.

## **3. Частота и летальность при госпитальном сепсисе и сепсисе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): результаты**

**расширенного систематического обзора и метаанализа [3].**

Сепсис – дисрегуляция иммунного ответа на инфекцию, ведущая к жизнеугрожающей органной дисфункции. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения провозгласила сепсис как глобальную проблему профилактики, распознавания и лечения, однако имеются противоречия в эпидемиологии сепсиса и в оценке бремени сепсиса в период наблюдения с 1990-х годов и до нашего времени. Целью исследования является компиляция цифровых данных по частоте и смертности от сепсиса на популяционном уровне, в особенности в странах со средним и низким доходами и сопоставление ожидаемой частоты сепсиса в зависимости от региона, периода наблюдения и дефиниций сепсиса. 28 статей было отобрано из 4746 работ. Остальные исследования исключены по причине дублирования, текущего характера исследований, отсутствия уровня популяционного характера исследования, отсутствия доступа к полному тексту. По тематике «госпитальный сепсис» было включено 28 статей, в которых демонстрируется 189 случаев госпитального лечения сепсиса на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал 133; 267) без региональной разницы. Частота летальности составила 26,7 % (95% доверительный интервал 22,9; 30,7). Частота сепсиса, пролеченного в отделении реанимации, была изучена на основании 34 исследований. Частота составила 58 случаев на 100 000 человеко-лет с летальностью 41,9% (95% доверительный интервал 36,2; 47,7) с наибольшей частотой летальности в африканских странах. Данные выводы по частоте сепсиса и летальности авторами интерпретируются как достоверно меньшие цифры по сравнению с ранее проведенными исследованиями, что обусловлено включением стран с разными доходами, использованием отличных от стандартных методов верификации причин смерти, расширением диагностических критериев и включением пациентов детского возраста. Авторы предполагают, что стандартизация методов учета причин реанимационной летальности, уточнение критериев включения в исследование (дети и взрослые, уточнение единых диагностических критериев сепсиса) поможет в дальнейшем получать более точные данные по эпидемиологии.

**4. Острое повреждение почек у критических пациентов с COVID-19 [4].**

Начиная с декабря 2019 года новая коронавирусная инфекция (НКИ) вызвала всемирную

вспышку респираторного заболевания, названного COVID-19 с постоянным ростом летальности. Острое повреждение почек (ОПП) – частый синдром критических пациентов, особенно у пациентов с тяжелой инфекцией. ОПП в начале пандемии не рассматривалось как значимое осложнение НКИ, однако с накоплением данных ОПП стало превалировать у данной категории пациентов. Эпидемиология ОПП в среднем составляет 11 (8–17%) у всех пациентов с НКИ, увеличиваясь до 23 % у критических пациентов. Проблема в невысоких цифрах частоты ОПП связана с отсутствием информации в исследованиях о стадиях ОПП по классификации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Как правило, ОПП развивается на 5–9-й день НКИ в ходе госпитализации и крайне редко – при поступлении пациента. ОПП у данных пациентов ассоциируется с плохим прогнозом. Авторы отмечают неспецифические изменения уринализа, такие как протеинурия, гематурия, увеличения калия мочи. Гистопатология ОПП характеризовалась наличием характерных признаков поражения почек при коморбидной патологии (диабет, гипертензия, ХСН), прямыми доказательствами инфекции паренхимы почек вследствие вирусного поражения почек с верификацией экспрессии SARS-CoV-2, агрегации эритроцитов и обструкции капилляров – микрососудистого тромбоза, гломерулярной ишемии и повреждения эндотелиоцитов. Патофизиологическими механизмами авторы называют следующие: (1) неспецифические – возраст как базис развития ОПП, препараты с нефротоксическим эффектом, тяжелая гипоксемия вследствие ОРДС, венозная гипертензия; (2) прямая инвазия вируса в почки за счет связывания шипа вируса с ACE-2 рецепторами эпителиоцитов проксимальных канальцев, дисбаланс активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, локальная активность цитокинов и эндотелиальная дисфункция капилляров клубочков и формирование микротромбозов. В плане лечения авторы отмечают отсутствие специфической терапии, направленной на вирусную этиологию ОПП. Неспецифическая терапия ОПП как компонента полиорганной недостаточности не отличается от таковой у пациентов без НКИ.

**5. Гипертонический раствор натрия хлорида для жидкостной реанимации у пациентов отделения реанимации после кардиохирургической операции (HERACLES): двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование [5].**

Пациенты во время и после операций на сердце требуют довольно больших объемов внутривенно вводимой жидкости для поддержки во время операции и при развитии системной воспалительной реакции и коррекции вазоплегии после операции, что приводит к вероятности жидкостной перегрузки. Из исследований известно, что положительный жидкостный баланс – фактор риска летальности и осложнений, что требует переоценки положительного отношения к либеральной стратегии инфузионной терапии. Также остается неясным выбор оптимальной среды для инфузии. Гипертонический раствор натрия хлорида используется для инфузионной терапии много лет, имеет ряд достоинств, прежде всего за счет перемещения жидкости в сосудистое русло, однако и ряд недостатков, обусловленных вероятным развитием синдрома рикошета на фоне повышенной сосудистой проницаемости. Авторы предположили, что 7,3% раствор натрия хлорида, используемый для начальной жидкостной реанимации, по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида может снижать потребность в жидкости и общий объем инфузии после кардиохирургических операций. Одноцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое исследование было выполнено для оценки (на момент поступления в отделение реанимации) влияния инфузии гипертонического раствора натрия хлорида против изотонического раствора натрия хлорида на общий объем жидкости в послеоперационном периоде нахождения в отделение реанимации. Включались пациенты с аортокоронарным шунтированием и/или клапанной коррекцией, исключались пациенты с низкой фракцией изгнания левого желудочка и с наличием тяжелых органических расстройств (рандомизировано 195 больных, в группу с гипертоническим раствором – 53 пациента). Анализ показал, что по первичной точке (общее количество жидкости на момент лечения в отделении реанимации) достоверно группы не отличались, равно как не отличались группы и по частоте использования вазопрессоров – кумулятивной дозе и длительности их введения, однако группы отличались большим объемом диуреза при использовании гипертонического раствора. При проведении *post hoc* анализа пациенты отличались по кумулятивному жидкостному балансу в сторону больших значений для группы с использованием физиологического раствора, что потенциально делает перспективным гипертонический раствор для базисной инфузии во время операций на сердце.

## 6. Прогнозирование плохого неврологического исхода у выживших в коме после остановки сердца: систематический обзор [6]

Более 80% пациентов, поступающих в отделение реанимации после реанимационных мероприятий при внегоспитальной остановке сердца, находятся в коме по причине гипоксически-ишемического повреждения головного мозга. Две трети из них умирают до момента выписки. Большинство пациентов проходят процедуру прерывания лечения, поддерживающего жизнь из-за неблагоприятного неврологического исхода (примечание переводчика – данная процедура не принята в РФ). В 2013 году впервые Европейский совет по реанимации и Европейское общество интенсивной медицины провели систематический обзор предикторов плохого неврологического исхода, однако данный обзор потребовал обновления из-за накопления новых данных. Авторы анализировали 94 статьи, отобранные для окончательного обзора из исходных 3790 исследований. Авторы приводят данные, что стандартизированные исследования зрачкового или корнеального рефлексов считаются весьма специфичными индексами плохого неврологического исхода, однако ложнопозитивные рефлекссы могут встречаться с частотой до 6–7% в пределах 72 часов после успешной реанимации. В данной ситуации может помочь метод автоматической количественной пупиллометрии. Отсутствие моторного ответа в любой момент постреанимационного периода обладает высокой чувствительностью, но плохой специфичностью для прогнозирования неврологического исхода. Высокий уровень нейрон-специфической енолазы в крови – очень специфический индекс в период до 7 дней после реанимационных мероприятий. Наибольшая точность данного теста наблюдается между 48 и 72 часами. Билатеральное отсутствие волны N20 на записи коротко-волновых соматосенсорных вызванных потенциалов, фиксируемое между 1–6 днями, запись электроэнцефалограммы (супрессия базального ритма и подавление-вспышка), нелокализованные судороги после остановки сердца обладают достаточным сочетанием чувствительности и специфичности в отношении неврологического прогноза. Качественный анализ компьютерной томографии для оценки отека головного мозга на 1–2 день или МРТ на 2–5 день обладают специфичностью, но точка отсечки для данных методов не определена.

## 7. Дезэскалация антимикробной терапии у критических пациентов [7].

Международные руководства рекомендуют как можно более раннюю антибиотикотерапию тяжелых инфекций антибиотиками широкого спектра действия, что ведет к снижению летальности, однако данная стратегия имеет и потенциально нежелательный эффект – рост резистентности флоры. Деэскалация как вариант антимикробной терапии (ДАТ) считается важнейшим аспектом программы управления антимикробной терапией. Экспертная панель использовала систему доказательности GRADE для оптимизации ранее существующих противоречивых руководств по ДАТ и методы дельфийского опроса для удостоверения рекомендаций. Термин «ДАТ» эксперты определили как смену антибиотиков широкого спектра действия на препарат (препараты) с суженным спектром действия против конкретных возбудителей, или отмену какого-либо препарата антибактериальной терапии (последнее проводилось или за счет исключения препарата с дублирующей антимикробной активностью, или же за счет исключения препарата, действующего на невыделенный изолят). ДАТ считается безопасной с явным эффектом на исход инфекции (летальность и длительность госпитализации). ДАТ может увеличивать длительность антимикробной терапии. ДАТ эксперты рекомендуют реализовать в пределах 24 часов с момента получения данных о микробиологической культуре и параметров чувствительности к антибиотикам. Для инфекций, вызванных разными бактериями, принципы ДАТ не меняются. ДАТ при грибковой инфекции рекомендуется после клинического и микробиологического разрешения инвазивного кандидоза. При отсутствии микробиологического подтверждения эксперты рекомендуют отказаться от антибиотиков, если клинически инфекция также не подтверждается. ДАТ может быть безопасной у нейтропенических критических пациентов. ДАТ может быть использована вне зависимости от первичного очага инфекции. Биомаркеры не могут быть использованы для начала ДАТ (точнее – эксперты не дали рекомендаций). Аналогично эксперты не дали рекомендаций относительно ДАТ и целесообразности реализации лекарственного терапевтического мониторинга.

**8. Ультразвуковое исследование дыхательных мышц: методология, базовые и расширенные принципы и клиническое применение в отделениях реанимации и неотложной помощи – аналитический обзор [8].**

Ультразвуковая визуализация становится все более популярной для диагностики прикладной

физиологии и для руководства терапией критических пациентов. Относительно новым направлением является ультразвук респираторных мышц. Сложности широкого внедрения данного метода могут быть связаны с комплексностью мышечного респираторного насоса, трудности в определении ультразвукового окна и распространенное мнение, что визуализация не ведет к коррекции терапии. Цель обзора – дать исчерпывающую информацию по ультразвуковой комплексной оценке респираторного мышечного насоса, интегрированного с легкими и сердцем у реанимационных пациентов. Авторы приводят информацию по методикам исследования диафрагмы (по средне-ключичной линии с доступом в межреберье в области прилегания диафрагмы с оценкой экскурсии и подреберным доступом с оценкой утолщения мышцы и фракции утолщения, расчет фракции). Экстрадиафрагмальные мышцы авторы рекомендуют оценивать для верификации дыхательных попыток пациента и уточнения взаимоотношения респиратор-пациент путем исследования парастернальным доступом межреберных мышц и экспираторных мышц передней брюшной стенки (исследование фракции утолщения мышц живота). Клиническими показаниями для ультразвука респираторных мышц являются: трудности отлучения от вентиляции, титрация вентиляторной поддержки, уточнение отношения вентилятор-пациент, работа дыхания, оценка вероятности ятрогенного повреждения диафрагмы, оценка причин диспноэ, диагностика и мониторинг возможного паралича диафрагмы и установка факта нарушения моторики диафрагмы при инсульте. Авторы предлагают мнемоническое правило ABCDE (А – шкала аэрации и плеврального выпота, В – ниже диафрагмы, С – сердечная патология, D – диафрагма, E – экстрадиафрагмальные мышцы) для суммарной оценки показаний для ультразвука респираторных мышц.

**9. Эффективность и безопасность профилактики желудочно-кишечного кровотечения у критических пациентов: обновленный систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных исследований [9].**

Клиницисты придают большое значение значимости стрессовых язв как источника кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у критических пациентов. Обычно для профилактики данного осложнения используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), антагонисты H<sub>2</sub> гистаминовых рецепторов (ГА) или сульфат. Противоречия в результатах медикамен-

тозной профилактики кровотечений становились обоснованием для проведения ряда рандомизированных клинических исследований. Авторы провели анализ с целью сопоставления потенциальных достоинств и недостатков в отношении профилактики кровотечения из желудочно-кишечного тракта с использованием ИПП, ГА и сукральфата у критических больных. Из 365 статей были отобраны 72 для окончательного анализа, удалены статьи по причине отсутствия полного текста, дублирования результатов и публикаций, из-за отсутствия рандомизированного характера исследования. Что касается влияния на летальность, гипотеза преваляирования эффективности какого-либо препарата в отношении данной конечной точки не была доказана, в том числе и в сравнении с группой без использования каких-либо средств профилактики вообще. Однако у тяжелых пациентов на фоне использования ИПП имелась тенденция к снижению летальности. Все препараты снижали вероятность развития жизнеугрожающих кровотечений, особенно в группах тяжелых критических пациентов (пациенты с шоком и на механической вентиляции легких). Частота пневмоний не отличалась в группах сравнения, равно как не было разницы по длительности госпитализации в реанимации, длительности госпитализации вообще и длительности механической вентиляции. Авторы приходят к выводу, что ИПП обладают большей эффективностью в отношении профилактики именно жизнеугрожающих кровотечений из ЖКТ только в группе тяжелых критических пациентов по сравнению с ГА, сукральфатом и отсутствием медикаментозной профилактики.

#### **10. Прон-позиция у пациентов с ОРДС: почему, когда, как и кому [10].**

Прон-позиция используется в течение многих лет и сегодня рекомендуется пациентам с тяжелым или умеренно-тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) на фоне инвазивной механической вентиляции легких и миоплегии. В течение текущей пандемии новой коронавирусной инфекции прон-позиция была адаптирована и используется также до момента интубации у спонтанно дышащих пациентов. Статья суммирует физиологию прон-позиции, установки вентилятора и влияние на исходы пациента. Комплайнс грудной клетки на фоне прон-позиции снижается из-за неравномерности комплайенса комплекса мышц

передней стенки грудной клетки (большой комплайнс) и комплекса мышц спины (меньший комплайнс). Однако за счет рекрутирования альвеол комплайнс легких на фоне прон-позиции увеличивается. Суммарный эффект прон-позиции при отсутствии вероятного увеличения давления плато и снижения дыхательного объема будет выглядеть как рост комплайенса «грудная клетка – легкие». Прон-позиция вызывает более равномерную инфляцию легких, также как и более равномерное распределение градиента гравитационных сил, региональных конечно-эспираторных и конечно-инспираторных величин давлений и регионального соотношения вентиляция-перфузия. Данные КТ легких подтверждают изменение распределения уплотнений ткани легких при переходе в прон-позицию и перераспределению воздуха за счет эффекта рекрутирования альвеол. Данный процесс зависит от относительного распределения массы коллабированных и расправленных альвеол и изменения кривизны диафрагмы на фоне снижения внутрибрюшного давления. Улучшение оксигенации описывается авторами как следствие увеличения количества открытых альвеол, снижения степени гомогенности вентиляции, снижения региональной неравномерности комплайенса. Также немаловажным эффектом является улучшение элиминации  $CO_2$ . С позиции гемодинамики ведущим фактом эффективности прон-позиции – комплексное воздействие на регресс острой правожелудочковой недостаточности за счет улучшения оксигенации, снижения потребности в положительном давлении в конце выдоха, снижения давления плато. Показаниями для прон-позиции называются гипоксемия при ОРДС и эскалационная респираторная поддержка, прон-позиция способствует отказу от перевода пациента на более инвазивные методы механической вентиляции. Авторы указывают ряд особенностей применения технологии, а именно: тип кровати, сама технология пронаирования – локальный протокол отделения, длительность – чем больше, тем лучше, описывают побочные эффекты – пролежни, дислокации устройств и трубок, гемодинамическая нестабильность. Точного воздействия на летальность как на конечную точку прон-позиция не оказывала, однако авторы наблюдали явное улучшение оксигенации и отказ от дальнейшей эскалации респираторной поддержки.

#### **Литература / References:**

1. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dziera A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS,

- Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, English SW, Muscedere J, Cook DJ, Torres A, Ranzani OT, Fox-Robichaud AE, Alhazzani W, Munshi L, Guyatt GH, Rochwerger B. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-1179. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>
  - Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, Allegranzi B, Reinhart K. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1552-1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
  - Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339-1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
  - Pfortmueller CA, Kindler M, Schenk N, Messmer AS, Hess B, Jakob L, Wenger S, Waskowski J, Zuercher P, Stoehr F, Jakob SM, Englberger L, Scheffold JC. Hypertonic saline for fluid resuscitation in ICU patients post-cardiac surgery (HERACLES): a double-blind randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1683-1695. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06132-0>
  - Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Kamps MJA, Oddo M, Taccone FS, Di Rocco A, Meijer FJA, Westhall E, Antonelli M, Soar J, Nolan JP, Cronberg T. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1803-1851. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>
  - Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, Roberts JA, Schouten J, Giamarellou H, Rello J, De Waele J, Shorr AF, Leone M, Poulakou G, Depuydt P, Garnacho-Montero J. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med.* 2020;46(2):245-265. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>
  - Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, de Korte C, Demoule A, Heunks L. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients—a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):594-605. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05892-8>
  - Wang Y, Ge L, Ye Z, Siemieniuk RA, Reintam Blaser A, Wang X, Perner A, Møller MH, Alhazzani W, Cook D, Guyatt GH. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):1987-2000. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06209-w>
  - Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, Munshi L, Papazian L, Pesenti A, Vieillard-Baron A, Mancebo J. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;1-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>

## Сведения об авторах

**Григорьев Евгений Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** идея исследования.

**ORCID:** 0000-0001-8370-3083

**Иванова Оксана Николаевна**, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор информации, написание текста.

**ORCID:** 0000-0001-5818-6707

**Краснов Виктор Владимирович**, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор информации, написание текста.

**ORCID:** 0000-0001-6642-3661

**Жданов Василий Васильевич**, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** сбор информации, написание текста.

**ORCID:** 0000-0002-0794-9986

Статья поступила: 05.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0001-8370-3083

**Dr. Oksana N. Ivanova**, MD, Assistant Professor, Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-5818-6707

**Dr. Viktor V. Krasnov**, MD, Assistant Professor, Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-6642-3661

**Dr. Vasily V. Zhdanov**, MD, Assistant Professor, Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-0794-9986

Received: 05.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>

# АЭРОГЕННЫЙ МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ БОЛЬНИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ

БРУСИНА Е.Б., ЧЕЗГАНОВА Е.А.\* , ДРОЗДОВА О.М.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

На протяжении десятилетий многие аспекты аэрогенной передачи больничных патогенов были и остаются предметом научных дискуссий. Пандемия COVID 19 со всей очевидностью показала необходимость обобщения современных знаний об аэрогенном механизме передачи возбудителей и поиска ответов на нерешенные вопросы.

**Цель** обзора – суммировать накопленные результаты исследований о биологических аэрозолях, медицинских технологиях, при которых возможна их генерация, особенностях распространения в больничной среде, закономерностях реализации аэрогенного механизма в зависимости от размера частиц аэрозоля, их формы, морфологического и химического состава, термо-и фотофоретического эффектов, эффекта коагуляции, особенностях распространения облака аэрозолей в больничной среде, содержащихся в нем патогенах и их концентрации.

**Заключение.** Один из наиболее важных вопросов заключается в том, почему некоторые частицы, выброшенные во время любой дыхательной деятельности, несут патогены, а некоторые – нет. Необходимо уточнить, зависит ли носительство от размера частиц, места заражения, места образования частиц (которое может отличаться от места заражения), концентрации патогена в слизи, изменений

характера слизи, вирулентности самого патогена. Более того, похожи ли частицы, несущие вирус, на частицы, переносящие бактерии и грибы? Зависит ли сохранение резервуара внутрибольничных патогенов от морфологического и химического состава пыли. Эти вопросы имеют первостепенное значение для понимания роли дополнительных резервуаров патогенов в больничной среде, влияния поллютантов внешней среды, современных материалов, применяемых в уходе за пациентами и лечебном процессе, на реализацию воздушно-пылевого пути, роли физиологических ниш, которые патогены занимают в организме человека и во время передачи болезней.

**Ключевые слова:** больничные патогены, аэрозоль, частицы, аэрогенный механизм передачи.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Субъекта РФ в рамках научного проекта № 20-415-420004 р\_а «Оценка роли пыли угольной промышленности в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в больничной среде».

## Для цитирования:

Брусина Е.Б., Чезганова Е.А., Дроздова О.М. Аэрогенный механизм передачи больничных патогенов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4):97-103. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Чезганова Евгения Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а, echezganova1994@mail.ru  
© Брусина Е.Б. и др.

## REVIEW ARTICLES

## AIRBORNE TRANSMISSION OF HOSPITAL PATHOGENS

ELENA B. BRUSINA, EVGENIA A. CHEZGANOVA\*\* , OLGA M. DROZDOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

## Abstract

For decades, there have been a number of controversial issues regarding the airborne transmission of hospital pathogens. Here we decided to perform a critical review on this topic in light of the current COVID-19 pandemic. We summarise the existing knowledge on biological aerosols including techniques of their generation, propagation of bioaerosol particles in a hospital environment, particle size-, shape- and composition-dependent airborne transmission, and microorganisms inhabiting such particles. It is still unclear which of the particles transfer the pathogens, which of the pathogens are capable of adhering to the particulate matter, and whether such adhesion affects pathogen virulence. Intriguingly, viruses, bacteria and fungi seemingly have distinct patterns of interactions with the bioaerosols. Moreover, particle formation and their colonization may be separated in time, further compli-

cating the puzzle. Apparently, pathogen interactions with the particulate matter are of paramount importance to better understand the role of bioaerosol particles as a potential pathogen reservoir in the hospital environment and to properly assess the influence of environmental pollutants, novel biomedical materials and treatment technologies on airborne transmission of hospital pathogens.

**Keywords:** hospital pathogens, aerosol, particles, airborne transmission.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research and Kemerovo Region, project number № 20-415-420004 «Coal-derived particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in a hospital environment».

**For citation:**

Elena B. Brusina, Evgenia A. Chezganova, Olga M. Drozdova. Airborne transmission of hospital pathogens. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 97-103. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>

**\*\*Corresponding author:**

Evgenia A. Chezganova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056, e-mail: echezganova1994@mail.ru  
© Elena B. Brusina et al.

На протяжении десятилетий многие аспекты аэрогенной передачи больничных патогенов были и остаются предметом научных дискуссий [1].

Возрождение интереса к проблеме обеспечения эпидемиологической безопасности воздушной среды обусловлено:

эпидемиями коронавирусных респираторных инфекций (SARS, MERS), пандемией COVID 19 (SARS-CoV-2);

эпидемиями гриппа и туберкулеза;

глобальным распространением мультирезистентных бактерий;

интенсивным развитием медицинских технологий;

технологической насыщенностью операций;

применением новых материалов, влияющих на состав и структуру пылевых частиц, ми-

кробную контаминацию воздуха [2].

Аэрогенный механизм передачи возбудителей инфекций обеспечивает сохранение паразитических видов с основной локализацией в дыхательных путях и реализуется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи в три стадии [3, 4]:

1 стадия – выделение возбудителей из зараженного организма – при дыхании, разговоре, кашле, чихании;

2 стадия – пребывание во внешней среде – в воздухе, где образуется биологический аэрозоль;

3 стадия – внедрение в восприимчивый организм при вдохе.

Аэрозоль представляет собой дисперсную систему, в которой дисперсионной (сплошной) средой является газ, в частности воздух, а дисперсной фазой – твердые или жидкие части-

цы. Различают первичный и вторичный аэрозоль. Аэрозоль имеет капельную, ядрышковую и пылевую фазу. Пыль относится к аэрозолям и представляет собой диспергированные вещества [5].

В ранних исследованиях было установлено, что аэрозольные частицы при нормальном дыхании образуются в результате процессов конденсации [6]. Теплый и влажный газ из альвеолярной области легких поступает в верхние дыхательные пути, где охлаждается до состояния жидкости. Турбулентный высокоскоростной поток воздуха выталкивает жидкость во время выдоха в виде аэрозольных частиц. При разговоре, чихании и кашле аэрозольные частицы выбрасываются с высокой скоростью [7].

Более поздние исследования показали, что образование аэрозольных частиц во время дыхания происходит также из-за повторного открывания просвета мелких бронхов при выдохе [8] и разрыва слизистых пленок, закрывающих их просвет. Во время выдоха эластичные стенки бронхов сокращаются, и слизистая жидкость в просвете образует сплошную пленку, которая может полностью заполнять дыхательные пути. Во время последующего вдоха бронхиолы расширяются, и пленка разрывается, образуя частицы, которые перемещаются в альвеолы и затем выдыхаются [9,10]. Подобный механизм, как полагают, происходит и в гортани во время речи, поскольку голосовые связки многократно смыкаются и открываются при вокализации [11]. При смыкании голосовых связок также образуются слизистые пленки, которые могут разрываться во время последующего смыкания.

Важнейшей характеристикой аэрозоля является размер частиц. В зависимости от этого параметра аэрозоль классифицируют на крупнокапельный (размер частиц 251–400 мкм), мелкокапельный (101–250 мкм), низкодисперсный (26–100 мкм), среднесперсный (6–25 мкм) и высокодисперсный (0,5–5 мкм) [5].

Парадигма различий между капельной и ядрышковой фазами (капельным и воздушным путями передачи) основана на ранних исследованиях Wells W.F., который описал осаждение выброшенных частиц как функцию размера, времени и испарения [13] и Hamburger M. et al., оценивших расстояние, пройденное частицами, выброшенными во время чихания и кашля, как функцию времени [14]. Всемирная

организация здравоохранения, чтобы разграничить передачу воздушным ( $\leq 5$  мкм) и капельным ( $> 5$  мкм) путями, применяет границу раздела 5 мкм [15,16], однако некоторые исследователи считают, что пограничным размером является размер 10 мкм [17,18,19].

Высокодисперсный аэрозоль способен проникать глубоко в дыхательные пути [6] и даже в кровоток [15], в то время как более крупные частицы задерживаются в верхних отделах дыхательных путей [5]. Акселерационной масс-спектрометрией в эксперименте на мышах показано, что при ежедневном 30-минутном вдыхании в течение пяти дней аэрозольных частиц радиоактивно меченого полистирола 14C-ПС, состоящего из смеси частиц размером 225 нм на  $1 \text{ см}^3$  и  $5 \times 10^3$  частиц размером 25 нм на  $1 \text{ см}^3$ , несколько миллионов частиц размером 225 нм откладывались в легких и медленно выводились из них в течение двух недель после контакта. Проникновение частиц вещества наблюдалось также в тканях печени, почек и мозга, но не обнаружено в миокарде [20].

Крупно- и мелкокапельный аэрозоль на выдохе испаряется и оседает на расстоянии не дальше 1,5 м, при чихании и кашле это расстояние увеличивается и может превышать 2 м. При оседании контаминированных капель возбудитель может сохраняться на поверхностях и распространяться с различными факторами передачи, прежде всего руками. Высокодисперсный аэрозоль (ядрышковая фаза) способен находиться во взвешенном состоянии неопределенно долгое время и с потоками воздуха распространяться на расстояние более 6 м [11] (**рисунок 1**).

Доказано, что даже тихая речь дает значительно больше частиц, чем нормальное дыхание, при этом частицы, генерируемые во время речи, в среднем немного больше. С увеличением громкости речи число выдыхаемых частиц возрастает [21].

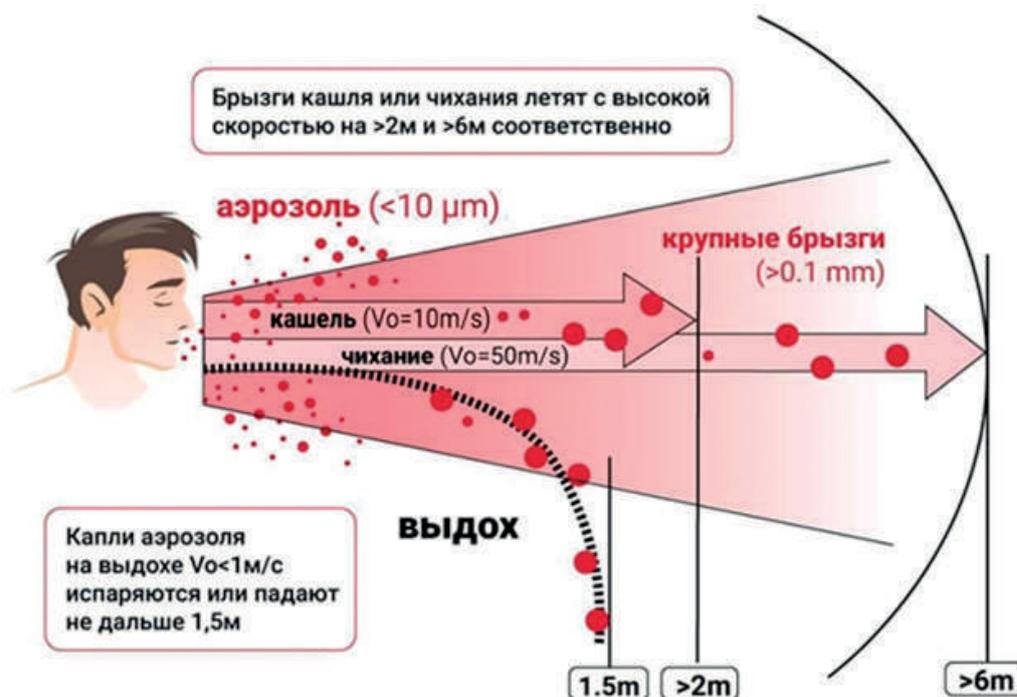
По неясным причинам некоторые люди выделяют намного больше частиц, чем другие. Известно, что неустойчивость Рэлея-Плато, которая приводит к образованию мелких капель во время «разрыва пленки», чувствительна к межфазному натяжению, плотности и вязкости жидкости [22], поэтому авторы считают, что одним из возможных объяснений является то, что слизь у разных людей имеет разные свойства и, возможно, производит больше или меньше ка-

Рисунок 1.

Динамика капельной и ядрышковой фаз аэрозоля при дыхании, кашле и чихании [12].

Figure 1.

Bioaerosol distribution during exhaling, coughing and sneezing [12].



пель. Примечательно, что различные болезненные состояния, как известно, изменяют физико-химические свойства слизи, выстилающей дыхательные пути, поэтому вполне возможно, что инфицированные люди могут генерировать количества частиц, значительно отличающиеся от тех, которые выбрасываются здоровыми людьми [23].

Чихание и кашель состоят не только из слизисто-слюнных капель, но в основном из многофазного турбулентного газового, слоевого облака, которое захватывает окружающий воздух и переносит внутри него капли с микроорганизмами. Влажная и теплая атмосфера в облаке позволяет каплям избегать испарения до нескольких минут и распространяться на расстояние до 6–8 метров. Затем ядра испарившихся капель часами могут находиться в воздухе, двигаясь в воздушном потоке, попадая в системы вентиляции или климат-контроля [24]. Кашель без маски создаст струю выдыхаемого воздуха в средней сагитальной плоскости в 68 см; ношение хирургической маски уменьшает это расстояние до 30 см.

Изучение этих механизмов играет ключевую роль в понимании явления «сверхраспространения» возбудителей. Как известно, «суперраспространитель» – это заразный человек, который заражает непропорционально большое количество восприимчивых контактов [25,26,27].

Уменьшение концентрации мелкого аэрозоля пропорционально квадрату расстояния. На рас-

стоянии 3 м концентрация аэрозоля снижается в 9 раз, 4 м – в 16 раз. Именно поэтому защита расстоянием играет важную роль в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Крупнодисперсный аэрозоль оседает со скоростью 1,0–7,5 см/сек, мелкодисперсный – 0,00075 – 0,75 см/сек [24].

Свойства аэрозолей зависят от их формы. Научные данные о волокнах, как об аэродисперсных системах, ограничены по сравнению с данными об аэрозолях с изометрическими частицами. Форма частиц зависит от их фазового состояния и механизма образования. Жидкие частицы, как правило, имеют сферическую форму, тогда как твердые – обычно неправильную форму. Частицы пыли характеризуются широкой вариабельностью структуры и формы, однако в качестве их определяющей характеристики принят аэродинамический диаметр [28].

На образование аэрозоля влияют термофоретический, фотофоретический эффекты и эффект коагуляции.

Термофоретический эффект – это самопроизвольное удаление частиц аэрозоля от источника тепла. Термофорез обусловлен тем, что молекулы воздуха перед частицей прогреваются сильнее и с большей силой ударяют о частицу, чем молекулы воздуха за ней. Термофорез сопровождается термопреципитацией – осаждением частиц на холодных участках неравномерно нагретого тела [29].

Фотофоретический эффект заключается в том, что в результате поглощения аэрозольной частицей видимого света и теплового излучения поверхность частицы неравномерно разогревается. Молекулы газа после соударения с частицей покидают её поверхность с большей скоростью там, где она разогрета сильнее, что приводит к нарушению баланса импульса, передаваемого частице молекулами газа. В результате возникает сила, которая приводит частицу в движение. Неравномерность разогрева поверхности частицы может быть обусловлена её оптическими свойствами. Освещение частицы видимым излучением только с одной стороны приводит к движению аэрозольных частиц от источника света. Однако в результате лучепреломления более разогретой может оказаться теньевая сторона частицы. В этом случае частица приходит в движение к источнику света. Фотофорез рассматривается как один из эффектов, оказывающих влияние на распространение аэрозоля в среде. В сочетании с действием на частицу силы тяжести фотофоретический эффект приводит к явлению гравитофотофореза, который ещё недостаточно хорошо изучен [29].

В аэрозольных системах хорошо известно явление коагуляции, когда в результате броуновского движения частицы сталкиваются и под действием сил адгезии объединяются в более крупную структуру – аэрозольный агломерат. Процесс коагуляции приводит к образованию аэрозольных кластеров, обладающих рядом интересных физических свойств. Аэрозоль зачастую представляет собой именно аэрозольные кластеры и частицы сложной формы [30].

Негативный эффект биологического аэрозоля главным образом обусловлен:

- характером возбудителя заболевания;
- жизнеспособностью патогенного биоагента;
- величиной ингалированной дозы, которая, в свою очередь, определяется концентрацией живых микроорганизмов во вдыхаемом воздухе (биологическая концентрация);
- продолжительностью ингаляции;
- объемом легочной вентиляции зараженного субъекта [5].

Уменьшение инфицирующих доз при эффективном заражении снижает риск заболевания и увеличивает риск носительства.

Биоаэрозоли в больничной среде образуются при разговоре, кашле, чихании, ручной вентиляции легких перед интубацией, искусственной вентиляции легких, санации трахеобронхиаль-

ного дерева, неинвазивной вентиляции легких, трахеотомии, высокопоточной кислородотерапии, манипуляциях с кислородной маской или ViPAP, бронхоскопии, инсталляции назогастрального зонда, отсасывании биологических жидкостей, компрессии грудной клетки, при работе систем вентиляции, пользовании душевыми кабинами, смывании воды в унитазе, сборе мокроты, работе высокоэнергетических инструментов, охлаждаемых водой, небулайзеров, увлажнителей, турبوустановок, ультразвуковых скалеров и др. [31, 32].

Биоаэрозоли с содержанием пылевых частиц образуются при проникновении уличной пыли, смене постельного белья, сухой уборке, активности пациента в постели, перемещении мебели или аппаратуры [31,32]. Среднее значение бактериальной нагрузки аэрозолей составляет при этом от 0,8 до 3,8 Log<sup>-10</sup> КОЕ/м<sup>3</sup>. Вирусные нагрузки в биоаэрозоле варьируются от Log 2,2 бляшкообразующих единиц/м<sup>3</sup> в воздухе с положительным результатом на риносинтициальный вирус до Log 5,5 БОЕ /м<sup>3</sup> в воздухе палаты с пациентами с положительным результатом на вирус гриппа А. Грибковая нагрузка – Log 0,8–3,5 КОЕ/м<sup>3</sup> в различных больничных палатах. Средняя бактериальная нагрузка в биоаэрозолях в стоматологических кабинетах варьировала от Log 1–3,9 КОЕ /м<sup>3</sup> [33].

Исследованиями было показано, что больничная пыль, оседающая из воздуха на вентиляционных решетках, содержит органический субстрат для размножения и накопления микроорганизмов и может быть рассмотрена в качестве дополнительного резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов. Выявленные авторами различия по элементному составу подтверждают триггерную роль угольной пыли в поддержании этого резервуара. Наличие наноразмерной фракции пыли свидетельствует о вероятности их длительного пребывания в зоне дыхания пациентов и персонала с риском инфицирования нижних дыхательных путей [34].

**Заключение.** Пандемия COVID 19 показала необходимость дополнительного изучения аэрогенного механизма передачи. Возможно, самый важный вопрос, на который нет ответа, заключается в том, почему некоторые частицы, выброшенные во время любой дыхательной деятельности, несут патогены, а некоторые – нет.

Необходимо выяснить, зависит ли носительство от размера частиц, места заражения, места

образования частиц (которое может отличаться от места заражения), концентрации патогена в слизи, изменений характера слизи, вирулентности самого патогена. Более того, похожи ли частицы, несущие вирус, на частицы, переносимые бактериями и грибки? Зависит ли сохранение резервуара внутрибольничных патогенов пыли от ее морфологического и химического состава.

Эти вопросы имеют первостепенное значение для понимания роли дополнительных резервуаров патогенов в больничной среде, влияния современных материалов, применяемых в уходе за пациентами и лечебном процессе, на реализацию воздушно-пылевого пути, физиологических ниш, которые патогены занимают в организме человека и во время передачи болезней.

## Литература / References:

1. *Surgical operations and procedures statistics*. Statistics Explained. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/>. Accessed: 10 Oct, 2020.
2. Sattar SA, Ijaz MK. The Role of Indoor Air as a Vehicle for Human Pathogens: Summary of Presentations, Knowledge Gaps, and Directions for the Future. *Am J Infect Control*. 2016;44(9):144-146. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.006>
3. Громашевский Л.В., ред. *Механизм передачи инфекции: (Учение о механизме передачи возбудителей инфекционных болезней и его значение в эпидемиологии)*. 2-е изд., пересмотр. и доп. Киев: Госмедиздат УССР; 1962 [Gromashevskij LV, editor. *Mehanizm peredachi infekcii: (Uchenie o mehanizme peredachi vozbuditelej infekcionnyh boleznej i ego znachenie v jepidemiologii)*. 2nd ed., revised and supplemented with new information. Kiev: Gosmedizdat USSR; 1962. (In Russ.).]
4. Башенин В.А. *Курс общей эпидемиологии*. 2-е изд., испр. и доп. М.; Л.: Наркомздрав СССР – Биомедгиз; 1938 (М.: 16 тип. треста «Полиграфкнига»). [Bashenin VA. *Kurs obshhej jepidemiologii*. 2nd ed., revised and supplemented with new information. Moscow; Leningrad: Narkomzdrav SSSR – Biomedgiz; 1938 (Moscow: 16 tip. tresta «Poligrafkniga»). (In Russ.).]
5. Чекман И.С., Сырочая А.О., Андреева С.В., Макаров В.А. *Аэрозоли – дисперсные системы*. Киев-Харьков; 2013 [Chekman IS, Syrovaja AO, Andreeva SV, Makarov VA. *Ajerozoli – dispersnye sistemy*. Kiev-Kharkiv; 2013. (In Russ.).]
6. Slonim NB, Chapin JL. *Respiratory Physiology*. Saint Louis: The CV Mosby Company; 1967.
7. Ross BB. Physical dynamics of the cough mechanism. *Journal of Applied Physiology*. 1955;8(3):264-268. <https://doi.org/10.1152/jappl.1955.8.3.264>
8. Gebhart J, Anselm A, Heyder J, Stalhofen W. The human lung as aerosol particle Generator. *Journal of Aerosol Medicine*. 1988;1:196-197.
9. Holmgren H, Ljungstrom E, Almstrand A-C, Bake B, Olin A-C. Size distribution of exhaled particles in the range from 0.01 to 2.0µm. *Journal of Aerosol Science*. 2010;41(5):439-446. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2010.02.011>
10. Haslbeck K, Schwarz K, Hohlfield JM, Seume JR, Koch W. Submicron droplet formation in the human lung. *Journal of Aerosol Science* 2010;41(5):429-438. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2010.02.010>
11. Morawska JG, Ristovski L, Hargreaves Z, Mengersen M., Chao K, Wan Ch, Li M-P, Xie Y, Katoshevski X, Corbett D, Shay. Modality of human expired aerosol size distributions. *Journal of Aerosol Science - J AEROSOL SCI*. 2011;42(12):839-851. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2011.07.009>
12. Sui Huang. COVID-19: Why we should all wear masks – there is new scientific rationale. Available at: <https://medium.com/@Cancerwarrior/covid-19-why-we-should-all-wear-masks-there-is-new-scientific-rationale-280e08ceee71> Accessed: 28 November, 2020.
13. Wells WF. On airborne infection: study II. Droplets and droplet nuclei. *American Journal of Hygiene*. 1934;1934:611-618. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19352700487>
14. Hamburger M, Roberston OH. Expulsion of Group A hemolytic streptococci in droplets and droplet nuclei by sneezing, coughing and talking. *Am J Med*. 1948;4(5):690-701. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(48\)90392-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(48)90392-1)
15. WHO. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO/CDS/EPR/2007.6. Available at: [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_EPR\\_2007\\_6c.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_6c.pdf) Accessed: 28 November, 2020.
16. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HICPA. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings [cited 2008 December 8]. 2007. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>. Accessed: 28 November, 2020.
17. Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. *J Occup Environ Hyg*. 2005;2(3):143-154. <https://doi.org/10.1080/15459620590918466>
18. Stilianakis NI, Drossinos Y. Dynamics of infectious disease transmission by inhalable respiratory droplets. *J R Soc Interface*. 2010;7(50):1355-1366. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0026>
19. Gralton J, Tovey E, McLaws M-L, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review. *J Infect*. 2011;62(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.010>
20. Parkhomchuk EV, Gulevich DG, Taratayko AI, Baklanov AM, Selivanova AV, Trubitsyna TA, Voronova IV, Kalinkin PN, Okunev AG, Rastigeev SA, Reznikov VA, Semeykina VS, Sashkina KA, Parkhomchuk VV. Ultrasensitive detection of inhaled organic aerosol particles by accelerator mass spectrometry. *Chemosphere*. 2016;159:80-88. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.078>
21. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep*. 2019;9(1):2348. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>
22. Eggers J. Nonlinear dynamics and breakup of free-surface flows. *Reviews of Modern Physics*. 1997;69:865-929. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.69.865>
23. Girod S, Zahm JM, Plotkowski C, Beck G, Puchelle E. Role of the physiochemical properties of mucus in the protection of the respiratory epithelium. *Eur Respir J*. 1992;5(4):477-487. PMID: 1563506
24. Bourouiba L, Dehandschoewercker E, Bush J. (2014). Violent expiratory events: On coughing and sneezing. *J Fluid Mech*. 745:537-563. <https://doi.org/10.1017/jfm.2014.88>
25. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM.

- Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438:355-359. <https://doi.org/10.1038/nature04153>
26. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host Microbe*. 2015;18(4):398-401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>
  27. Tiffany A, Riley S, Metcalf CJ, Grenfell BT. Spatial and temporal dynamics of superspreading events in the 2014-2015 West Africa Ebola epidemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(9):2337-2342. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614595114>
  28. Chauveaux D. Preventing surgical-site infections: measures other than antibiotics. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1 Suppl):S77-83. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.07.028>
  29. Черемисин А.А., Кушнарченко А.В., Кузьмин Д.А., Черников С.В., Шнипов И.С. Параллельное моделирование фотофореза аэрозольных кластеров в разреженной газовой среде. Международный симпозиум «Атмосферная Радиация и Динамика»: тез. докл. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2015:180-181 [Cheremisin AA, Kushnarenko AV, Kuz'min DA, Chernikov SV, Shnipov IS. Parallel'noe modelirovanie fotoforeza aje-rozol'nyh klasterov v razrezhennoj gazovoj srede. Mezhdun-arodnyj simpozium «Atmosfera'naja Radiacija i Dinamika»: tez. dokl. Saint Peterburg: Izd-vo SPbGU; 2015:180-181 (In Russ.).]
  30. Lee V, Waitukaitis S, Miskin M, Jaeger HM. Direct observation of particle interactions and clustering in charged granular streams. *Nature Phys*. 2015;11: 733-737. <https://doi.org/10.1038/nphys3396>
  31. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>
  32. Roberts K, Hathway A, Fletcher LA, Beggs C, Elliott M, Sleigh A. Bioaerosol production on a respiratory ward. *Indoor and Built Environment*. 2006;5:35-40. <https://doi.org/10.1177/1420326X06062562>
  33. Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178007>
  34. Чезганова Е.А., Ефимова А.Р., Сахарова В.М., Ефимова А.Р., Созинов С.А., Исмагилов З.Р., Брусина Е.Б. Оценка роли пыли в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в отделениях хирургического профиля. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1):15-25 [Chezganova EA, Efimova OS, Sakharova VM, Efimova AR, Sozinov SA, Ismagilov, ZR, Brusina EB. Particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in surgical healthcare settings. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1):15-25. (In Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-15-25>

### Сведения об авторах

**Брусина Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** концепция обзора, координация выполнения работы, текст статьи.

**ORCID:** 0000-0002-8616-3227

**Чезганова Евгения Андреевна**, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** поиск и анализ источников литературы.

**ORCID:** 0000-0003-0770-0993

**Дроздова Ольга Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** анализ источников литературы.

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

Статья поступила: 05.11.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### Authors

**Prof. Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8616-3227

**Dr. Evgenia A. Chezganova**, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-0770-0993

**Prof. Olga M. Drozdova**, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

Received: 05.11.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-104-115>

## ХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ НА КЛЕТКИ

ОЛОВЯННИКОВА Р.Я.<sup>1</sup>, МАКАРЕНКО Т.А.<sup>1</sup>, ЛЫЧКОВСКАЯ Е.В.<sup>1</sup>, ГУДКОВА Е.С.<sup>1</sup>, МУРАДЯН Г.А.<sup>1</sup>, МЕДВЕДЕВА Н.Н.<sup>1</sup>, ЧЕКИШЕВА Т.Н.<sup>1</sup>, БЕРДНИКОВ С.И.<sup>2</sup>, СЕМИЧЕВ Е.В.<sup>2</sup>, МАЛИНОВСКАЯ Н.А.<sup>1\*</sup>, САЛМИНА А.Б.<sup>1</sup>, САЛМИН В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Красноярск, Россия

### Резюме

Холодная плазма (ХП) в воздухе над поверхностью суспензий клеток или биологических тканей рассматривается как генератор активных форм кислорода и азота, ионов, сольватированных/акватированных электронов. В обзоре литературы проанализированы современные представления о реализации эффектов ХП в живых системах (с акцентом на роль свободных радикалов и других частиц, генерируемых ХП, в химической модификации биомолекул и регуляции сигнальной трансдукции в клетках). Обобщены данные о влиянии продуктов ХП на внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс, митохондриальный биогенез, а также клеточные мембраны и органеллы. Обсуждаются ключевые механизмы транспорта продуктов ХП через биологические мембраны с участием механизмов активного транспорта и диффузии. Предполагается, что экспрессия различных транспортных систем будет существенным образом отличаться в клетках на разных стадиях развития, с разным пролиферативным потенциалом, а также в условиях патологии, что определяет важность экспериментальных исследований на разнообразных модельных клеточных системах для оценки того, насколько данная популяция клеток чувствительна к эффектам продуктов, генерируемых ХП. Обсуждаются варианты распространения эффектов ХП вглубь ткани, е-

ли генерируемые ХП короткоживущие частицы действуют на клетки ткани с ее поверхности. Приведены данные о том, что воздействие ХП на ткань может быть осуществлено не только непосредственно разрядом, но и растворами, обработанными ХП (фосфатный буфер, раствор Рингера, питательная среда), состав и pH которых после обработки ХП будут существенно различаться, что определяет новые возможности применения самой ХП и растворов, обработанных ХП, в медицине. Изучение молекулярных механизмов действия ХП на биологические системы включает анализ событий, связанных с генерацией и аккумуляцией активных форм кислорода, нейтральных соединений, сольватированных электронов, идентификацию новых клеточных мишеней их действия, что обеспечит создание эффективных и безопасных протоколов применения ХП в биологии и медицине.

**Ключевые слова:** неравновесная холодная плазма, активные формы кислорода, активные формы азота, перекись водорода, редокс-баланс, митохондрии, пероксисомы

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта КК-ФПНИНТД (договор № 1/20 от 15.05.2020 г.).

### Для цитирования:

Оловяникова Р.Я., Макаренко Т.А., Лычковская Е.В., Гудкова Е.С., Мурадян Г.А., Медведева Н.Н., Чекишева Т.Н., Бердников С.И., Семичев Е.В., Малиновская Н.А., Салмина А.Б., Салмин В.В. Химические механизмы действия холодной плазмы на клетки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 104-115. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-104-115>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Малиновская Наталия Александровна, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: malinovskaya-na@mail.ru  
© Оловяникова Н.А. и др.

## REVIEW ARTICLES

# CHEMICAL MECHANISMS OF NON-THERMAL PLASMA ACTION ON CELLS

RAISA YA. OLOVYANNIKOVA<sup>1</sup>, TATIANA A. MAKARENKO<sup>1</sup>, ELENA V. LYCHKOVSKAYA<sup>1</sup>, ELIZAVETA S. GUDKOVA<sup>1</sup>, GOAR A. MURADYAN<sup>1</sup>, NADEZHDA N. MEDVEDEVA<sup>1</sup>, TATIANA N. CHEKISHEVA<sup>1</sup>, SERGEY I. BERDNIKOV<sup>2</sup>, EVGENIY V. SEMICHEV<sup>2</sup>, NATALIA A. MALINOVSKAYA<sup>1\*\*</sup>, ALLA B. SALMINA<sup>1</sup>, VLADIMIR V. SALMIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

## Abstract

Non-thermal plasma (NTP) in the air around the cell layer or biological tissues is considered as a generator of reactive oxygen and nitrogen species, ions, and solvated/aquated electrons. This review covers current understanding on the effects of NTP in living systems, with the focus on the role of free radicals and other NTP-generated particles in the chemical modification of biomacromolecules and regulation of signal transduction. We summarise recent data on the impact of NTP-originated products on intracellular redox balance, mitochondrial biogenesis, cell membranes and organelles. In addition, we discuss the transport of NTP products across the biological membranes. Since the expression of numerous transporter systems differs at various stages of development, distinct cell lines, and in pathological conditions, experiments on NTP effects should be designed in various models for the assessment of cell- and tissue-specific response. Notably, NTP effects are observed throughout the whole tissue even when particles are generated at the surface. Special attention is paid to the NTP-treated solutions (phos-

phate buffered saline, Ringer's solution, cell culture medium) as their composition and pH can be significantly altered. However, these data also suggest novel opportunities for the application of NTP and NTP-treated solutions in biomedicine. Studies on the mechanisms of NTP action on biological systems should contain analysis of events coupled to generation and accumulation of reactive oxygen and nitrogen species, neutral compounds, solvated electrons, and detection of new cellular targets of their action. This would allow developing of efficient and safe protocols for NTP applications in biology and medicine.

**Keywords:** atmospheric non-thermal plasma, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, hydrogen peroxide, redox balance, mitochondria, peroxisomes

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

The work is supported by the grant of the Krasnoyarsk Regional Foundation for Support of Research and Technical Activity (Agreement N 1/20, 15.05.2020).

◀ English

### For citation:

Raisa Ya. Olovyannikova, Tatiana A. Makarenko, Elena V. Lychkovskaya, Elizaveta S. Gudkova, Goar A. Muradyan, Nadezhda N. Medvedeva, Tatiana N. Chekischeva, Sergey I. Berdnikov, Evgeniy V. Semichev, Natalia A. Malinovskaya, Alla B. Salmina, Vladimir V. Salmin. Chemical mechanisms of non-thermal plasma action in cells. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 104-115. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-104-115>

### \*\*Corresponding author:

Dr. Natalia A. Malinovskaya, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022, e-mail: malinovskaya-na@mail.ru  
© Raisa Ya. Olovyannikova et al.

## Холодная плазма и генерируемые ею продукты

Химия свободных радикалов – большой и актуальный раздел современной биохимии. Несмотря на то, что изучение свободных радикалов имеет многолетнюю историю, а вклад свободно-радикального окисления биологических молекул в патогенез широкого круга заболева-

ний является доказанным фактом, по-прежнему сохраняется интерес к изучению продукции свободных радикалов в живых организмах, в том числе в контексте реализации ими физиологически значимых функций, сопряженных с процессами сигнальной трансдукции, метаболизма, детоксикации. Не менее интересным является изучение действия внешних факторов

физической и химической природы, которые обладают способностью индуцировать свободные радикалы в живых системах, либо сами генерируют свободные радикалы, которые затем могут быть использованы для реализации эффектов в отношении биомакромолекул в клетках и во внеклеточном пространстве.

В этом контексте значительный интерес представляет т.н. «холодная» (неравновесная) плазма (ХП) – ионизированный газ, имеющий низкую температуру нейтральных частиц и ионов, но с большой температурой электронов. Электроны имеют энергию порядка десятков электрон-вольт, что приводит к возбуждению молекул и атомов и в газовой среде, и на поверхности материала, с которым неравновесная плазма взаимодействует, не вызывая термического эффекта. Один из способов получения ХП – барьерный разряд (импульсный разряд, который происходит в воздушном промежутке между обкладками конденсатора, одна из которых или обе могут быть закрыты диэлектрическими барьерами). В случае воздействия на жидкость газовая фаза ХП электрически сопряжена с поведением электролитов водной фазы, поэтому электроны газовой фазы как основные компоненты ХП взаимодействуют с водой и, будучи в гидратированной форме, вызывают образование других химических продуктов (например,  $H_2$ ,  $OH$ ,  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ ,  $HO_2^*$ ,  $HO_2^-$ ,  $NO_2$ ,  $NO_3$  и др.) и формирование значимого градиента pH, проникая на расстояние от 2,5 до 20 нм от поверхности раздела фаз [1,2]).

Экспериментально установлено, что ХП выступает в качестве генератора активных форм кислорода – ионов кислорода, свободных радикалов, а также перекиси водорода [3]. Основными стабильными продуктами (с временем полужизни более 1 с) плазмохимических реакций в барьерном разряде в атмосферном воздухе являются озон ( $O_3$ ) и оксиды азота различной валентности ( $NO_x$ ), которые формируются в соотношении 100:1 при малых энергиях и до 10:1 – при больших. Но, главное, ХП приводит к образованию широкого спектра активных форм кислорода (АФК): короткоживущих свободных радикалов (супероксиданион радикала  $^*O_2^-$ , гидропероксидного радикала  $HO_2^*$  и гидроксильного  $HO^*$  радикала, синглетного кислорода  $^1O_2$ ), а также относительно долгоживущей перекиси водорода  $H_2O_2$ . Известно, что генерируемые ХП свободные радикалы способны легко и быстро повреждать липиды клеточных мембран,

ДНК, модифицировать структуру белков [4]. Другие продукты ХП –  $N_2O$ ,  $NO_2$ ,  $N_2O_5$ ,  $NO_3^-$  – образуются при окислении NO озоном или супероксиданион радикалом. Важным компонентом эффектов [5] ХП является озон [4,6]. Генерируемые ХП свободные радикалы и перекиси водорода предлагаются в качестве участников реакций биокатализа (биотрансформация ксенобиотиков), терапии состояний, сопровождающихся развитием воспаления и aberrantных посттрансляционных трансформаций белков [7–9], роль озона и пероксинитрита  $ONOO^-$  активно обсуждается в контексте бактерицидной активности ХП [10]. В целом установлено, что ХП может быть эффективным способом воздействия на биологические ткани для достижения различных эффектов: антибактериальный эффект и инактивация вирусов [11, 12], цитотоксическое действие в отношении трансформированных клеток и клеток с дисфункцией митохондрий [13], индукция гемолиза и изменение реологических свойств крови [14], стимуляция ангиогенеза [15], стимуляция заживления ран [16], индукция SASP (senescence-associated secretory phenotype – ассоциированного со старением секреторного фенотипа клеток) [17]. Таким образом, интерес к применению ХП в медицине и необходимость разработки эффективных и безопасных клинических протоколов [18] требуют расшифровки ключевых механизмов влияния плазмы на клетки и ткани.

### Транспорт и механизмы реализации эффектов ХП в клетках и тканях

Исследования последних двух-трех десятилетий убедительно показали, что продукция активных форм кислорода и азота является естественным биологическим феноменом, ключевой вклад в эти процессы вносят различные ферментные системы клеток (цитохромы дыхательной цепи митохондрий, НАДФН-оксидаза фагоцитов, цитохром P450-ассоциированные ферменты биотрансформации ксенобиотиков, ферменты, генерирующие эйкозаноиды), а самим свободным радикалам принадлежит важная роль в регуляции физиологических механизмов. В частности, свободные радикалы контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток (в том числе в составе клоногенных ниш), процессы апоптоза и аутофагии, участвуют в регуляции проницаемости ионных каналов клеточных мембран и внутриклеточных

кальциевых депо, контролируют активность редокс-чувствительных клеточных белков, участвуют в модуляции иммунного ответа, влияют на процессы, связанные с контролем конформации белков, стимулируют митохондриальный биогенез [19–22]. В последние годы активизировался интерес к изучению влияния свободных радикалов, в том числе формируемых при действии физических факторов, на клетки и скаффолды, используемые для решения задач регенеративной медицины: было показано, например, что развитие клеток на внеклеточном матриксе может быть существенным образом изменено при обработке матрикса ХП, что индуцирует ремоделирование матрикса и изменяет адгезию и пролиферативные свойства клеток на его поверхности при формировании хрящевой и костной ткани [23], что сообщает новые возможности в создании биосовместимых материалов, чьи свойства могут быть контролируемыми активными формами кислорода [24]. Не менее интересны работы, актуализирующие возможности ХП для модификации мембран клеток: например, обработка ХП фосфолипидного бислоя как модели искусственной биологической мембраны вызывает формирование в бислое нанопор диаметром 10–50 нм, изменение текучести мембраны, что связано с эффектами реактивных форм кислорода, но не перекиси водорода или  $\text{NO}_3^-$  [25].

В этой связи большое количество работ посвящено изучению влияния свободных радикалов, генерируемых ХП, на аминокислоты, белки, липиды, углеводы, а также клеточные мембраны и органеллы, что позволяет сформулировать несколько ключевых закономерностей реализации эффектов ХП в живых системах: 1) вклад реактивных форм кислорода и реактивных форм азота в окислительную модификацию биологических молекул может существенно отличаться, в зависимости от условий формирования разряда его типа и мощности, от того, в какой фазе образуются активные соединения (газовая фаза или раствор); 2) спектр индуцируемых ХП модификаций органических биомолекул очень широк, например, в аминокислотах ХП вызывает гидроксилирование и нитрирование ароматических групп, сульфирование и образование дисульфидных связей, что приводит к преимущественной деградации ароматических и S-содержащих аминокислот в белках, обработанных ХП; 3) влияние активных форм кислорода и азота, генерируе-

мых ХП, на структурные изменения в биомакромолекулах существенно отличаются, например, в отношении гемопротеидов наиболее актуальны эффекты активных форм кислорода и азота, тогда как образование азотной кислоты обеспечивает существенное снижение pH и тем самым косвенно облегчают реализацию эффектов активных форм кислорода и азота; 4) биологические эффекты ХП могут существенным образом изменяться в присутствии металлов с переменной валентностью, в частности, железа, что актуализирует роль свободного железа в тканях (высвобождающегося во внеклеточное пространство при разрушении клеток и усиленной деградации гемопротеидов) при действии ХП; 5) требуется различать «изолированные» эффекты каждой из активных форм кислорода и азота, генерируемых при действии ХП, в отношении какого-либо одного класса биомакромолекул, так как суммарным результатом их действия является нарушение конформации белков, индукция перекисного окисления липидов, полимеризация углеводов и окислительное повреждение нуклеиновых кислот; выяснение указанных различий необходимо для того, чтобы знать, какие сигнальные пути будет затрагивать ХП или какой компонент ХП вносит наибольший вклад в модификацию структуры той или иной биомолекулы; 6) не менее сложной проблемой является оценка вклада различных продуктов ХП в биологический ответ, например, считается, что противоопухолевая активность в большей степени определяется перекисью водорода, но не  $\text{NO}_2^-$ , тогда как бактерицидная активность связана преимущественно с  $\text{ON-OO}^-$ , а не озоном; 7) ответ клеток на действие ХП определяется сохранностью функции митохондрий: клетки с митохондриальной дисфункцией более чувствительны к эффектам свободных радикалов, образующихся в ткани при действии ХП; 8) при действии свободных радикалов, генерируемых во внеклеточной среде, клетки начинают продуцировать эндогенные активные формы кислорода и азота, что, вероятнее всего, определяет эффект ХП на клетки [5, 6, 10, 11, 13, 26–28].

Помимо изучения эффектов свободных радикалов, не остывает интерес и к перекиси водорода в контексте ее влияния как на отдельные биомакромолекулы, так и на внутриклеточные сигнальные пути [29]. Например, известно, что концентрация перекиси водорода, необходимая для того, чтобы вызвать апоптотическую

гибель клеток млекопитающих, может варьировать в 20-кратном диапазоне в зависимости от типа клеток, при низких сублетальных концентрациях перекиси водорода р53-зависимые механизмы активируют антиоксидантные гены, но когда уровни перекиси водорода значимо повышаются, то запускается экспрессия генов, кодирующих белки с прооксидантной активностью [30]. Однако насколько эти процессы задействованы в реализации эффектов ХП, остается до сих пор не выясненным.

Недостаточно изученными остаются и вопросы доставки генерируемых ХП активных форм кислорода и азота в клетки: возможности генерации широкого спектра активных молекул в газовой или водной фазе могут быть не востребованными в живых системах, если транспортные системы клеток не смогут обеспечить их эффективный захват, либо если формируемые за счет действия этих радикалов поры в мембранах клеток будут становиться триггерами массивного повреждения мембран и развития цитолиза. Для решения такого рода задач создаются новые модели, имитирующие взаимодействие клеток в ткани (например, фосфолипидные везикулы, нагруженные флуоресцентными сенсорами свободных радикалов и интегрированные в желатиновый матрикс, либо находящиеся в водной фазе), применение которых позволило установить, что доставка активных форм кислорода и азота осуществляется внутрь фосфолипидных везикул без потери целостности мембран [31] либо с очевидным «цитолитическим» эффектом, что определялось направлением действия плазмы [32]. Кроме таких модельных систем, доставка активных форм кислорода в биологические ткани (через кожу) была продемонстрирована на экспериментальных животных *in vivo* [33].

Рационален вопрос: существуют ли в клетках механизмы, позволяющие доставлять активные формы кислорода и азота из внеклеточного пространства в цитозоль без повреждения цитоплазматической мембраны, а также между компартментами клеток? Так, установлено, что хлорные каналы ClC-3 ответственны за транспорт (внутри клетки и через некоторые внутриклеточные мембраны) супероксидного радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ), в частности, в клетках эндотелия и эпителия, что обеспечивает в этих клетках митохондриальную генерацию свободных радикалов и индукцию апоптоза [34–36]. Известно, что потенциал-управляемые хлор-

ные каналы ClC-3, 4, 5 функционируют в цитоплазматических и некоторых внутриклеточных мембранах, обеспечивая процессы деполяризации [37], а также участвуя в регуляции пролиферации и апоптоза [38]. Пероксинитрит ( $ON-OO^{\cdot}$ ) диффундирует через клеточные мембраны через анионные каналы ( $HCO_3^-/Cl^-$  обменник) и путем пассивной диффузии в протонированной форме [39]. Аквапорины AQP8 могут обеспечивать транспорт перекиси водорода через биологические мембраны, тогда как пассивная диффузия для перекиси водорода практически не характерна либо проявляется при определенном характере экспрессии транспортных белков и/или изменения липидного состава мембран, например, в активно пролиферирующих клетках [40]. Другой представитель аквапоринов – AQP1 – также участвует в транспорте перекиси водорода внутрь клеток [41]. Гидропероксильный радикал ( $HO_2^{\cdot}$ ) и гидроксильный радикал ( $OH^{\cdot}$ ) могут достаточно глубоко проникать в липидный бислой мембраны, где они имеют незначительную латеральную мобильность и инициируют перекисное окисление липидов, причем  $HO_2^{\cdot}$ ; выступающий как протонированная форма супероксиданиона радикала (но не более 0,2% в условиях физиологического pH), демонстрирует значительно большую проникающую способность в липидном бислое, чем сам  $O_2^{\cdot-}$ ; и удерживается (как и гидроксильный радикал) в мембране дольше (десятки наносекунд) благодаря взаимодействию с карбонилэфирными группами [42]. Примечательно, что собственно перекисное окисление липидов не рассматривается в качестве важного механизма транспорта в клетку активных форм кислорода, генерируемых ХП, тогда как, например, аминокислоты, присутствующие во внеклеточном пространстве и обладающие большим потенциалом к перекисации (лейцин, изолейцин, пролин, валин), являются предикторами эффективности воздействия ХП на клетки [43]. Азот-содержащие продукты ХП (оксид азота, нитрит- и нитрат-анионы) способны проникать через мембрану клеток за счет активности ряда транспортных систем. В частности, NO транспортируется в клетки путем диффузии через мембрану [44] или посредством коннексинов (Cx37, Cx40, Cx43) [45]. Аквапорин AQP1 является транспортером для NO и  $NO_2$  [41], а  $NO_3^-$  переносится внутрь клетки  $NO_3^-/H^+$ -котранспортером вместе с протоном водорода, результатом чего является ацидификация ци-

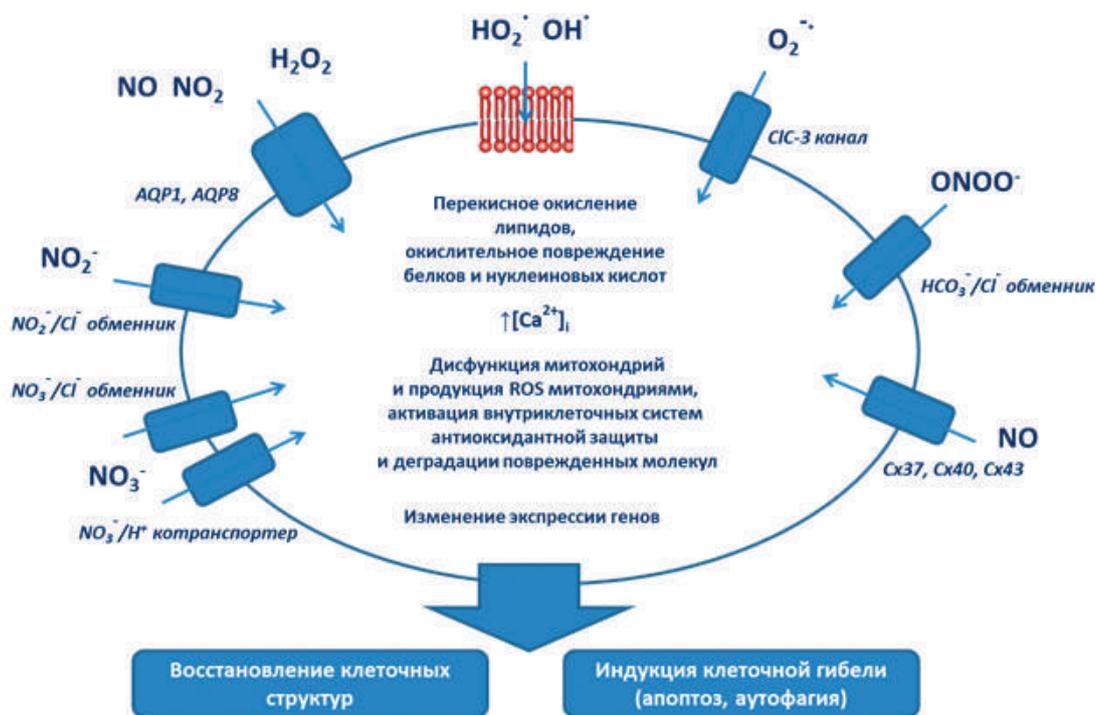


Рисунок 1.

Проникновение в клетки и реализация внутриклеточных эффектов активных форм кислорода и азота, перекиси водорода, оксидов азота и анионов, генерируемых холодной плазмой.

Figure 1.

Intracellular transport and modes of action of reactive oxygen and nitrogen species, hydrogen peroxide, nitrogen oxides and anions generated by non-thermal plasma.

Активные формы кислорода и азота, перекись водорода, оксиды азота и анионы, образующиеся при действии холодной плазмы на клетки, проникают в клетки через ионные каналы, за счет активности транспортеров, коннексины, аквапорины и путем диффузии через липидный бислой (см. в тексте). Результатом действия этих молекул является окислительное повреждение липидов, белков и нуклеиновых кислот, увеличение концентрации кальция в цитозоле (преимущественно за счет его высвобождения из внутриклеточных кальциевых депо), нарушение работы митохондрий, гиперпродукция ими активных форм кислорода (ROS), дисфункция митохондриально-пероксисомального комплекса, активация внутриклеточных систем деградации поврежденных биомакромолекул (протеасомы, лизосомы), изменение экспрессии генов, кодирующих белков с антиоксидантной активностью и/или регулирующих ответ клетки на окислительный стресс. Эти события приводят либо к восстановлению клеточных структур, либо к индукции клеточной гибели (апоптоз, аутофагия), что определяется степенью повреждения и эффективностью процессов репарации.

Reactive oxygen and nitrogen species, hydrogen peroxide, nitrogen oxides and anions, which are abundantly formed in the microenvironment upon the action of non-thermal plasma, are transported into cells through the ion channels, connexins, aquaporins and by the diffusion through the lipid bilayer (see the text). Molecular consequences induced by the non-thermal plasma include oxidation of lipids, proteins and nucleic acids, an increase in the cytosolic calcium because of its release from intracellular stores, mitochondrial dysfunction, excessive production of reactive oxygen species, activation of proteasomes and lysosomes, and changes in the expression of genes encoding proteins with antioxidant activity and/or regulating the cellular response to oxidative stress. These events lead either to the restoration of cellular structures or to the induction of cell death (intrinsic apoptosis, autophagy) that is determined by the degree of damage and by the efficiency of the repair processes.

тозоля, хотя имеются и другие  $\text{NO}_3^-$  транспортирующие системы в клетках млекопитающих (например,  $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$  и  $\text{NO}_2^-/\text{Cl}^-$  -обменник) [46]. Предполагают, что  $\text{NO}_2^-$  также вызывает закисление внутриклеточной среды, но, вероятнее всего, не самостоятельно, а за счет диффузии в клетку  $\text{HNO}_2$  [47]. Однако насколько эти механизмы вовлечены в реализацию эффектов ХП на клетки, остается не выясненным.

В целом клетки млекопитающих экипированы транспортными системами, позволяющими им достаточно эффективно захватывать из внеклеточного пространства активные формы кислорода и азота, а также генерируют собственные (эндогенные) радикалы как результат пер-

вичной активации или альтерации (рисунок 1), хотя логично предположить, что экспрессия различных транспортных систем будет существенно образом отличаться в клетках на разных стадиях развития, с разным пролиферативным потенциалом, а также в условиях патологии. Это определяет важность экспериментальных исследований на разнообразных модельных клеточных системах для оценки того, насколько данная популяция клеток чувствительна к эффектам продуктов, генерируемых ХП.

Не менее актуальным является вопрос о том, каким образом воздействие на поверхностный слой клеток ткани обеспечивает очевидный

биологический эффект в ткани в целом, особенно с учетом того, что активные формы кислорода и азота являются критически короткоживущими молекулами и не способны проникать вглубь биологического объекта. Развитие вторичной альтерации здесь весьма вероятно, и она может быть обусловлена повреждением поверхностного слоя клеток потоком свободных радикалов, высвобождением из клеток аларминов (например, негистоновых белков хроматина класса HMGB1 (high mobility group box 1 proteins), молекул РНК, поврежденных внутриклеточных белков, которые инициируют события, связанные с активацией инфламмосом, индукцией апоптоза, аутофагии, развитием иммунного ответа [48,49]. Другим вариантом распространения эффектов может быть активность межклеточных каналов, сформированных белками-коннексинами, которые обеспечивают формирование т.н. щелевых контактов и перенос между клетками низкомолекулярных соединений (например, НАД<sup>+</sup>, АТФ, лактата) и ионов (например, Ca<sup>2+</sup>), а также «полуканалов» (hemichannels), сформированных из коннексинов и обеспечивающих выход этих же соединений во внеклеточное пространство [50, 51]. Так, результаты математического моделирования показали, что при действии ХП на клетки гидроксильные (в том числе образующиеся в реакции Фентона из перекиси водорода) и гидропероксильные радикалы, а также пероксинитрит могут взаимодействовать с внеклеточными доменами коннексинов, что сопровождается индукцией внутриклеточного окислительного стресса в результате дисфункции митохондрий и, вероятно, переносом активных форм кислорода и азота в соседние клетки за счет активности каналов-коннексинов [52]. С другой стороны, направленная модуляция активности щелевых контактов способствует более выраженному цитотоксическому эффекту ХП, регистрируемому по индукции клеточной гибели и изменению инвазивности в клетках меланомы, что связывают с распространением между клетками молекул, способствующих инициации и развитию апоптоза [53]. Не менее актуальным может быть участие окислительно модифицированных белков – компонентов тесных и адгезионных контактов между клетками эпителия и эндотелия (окклюдины, клаудины, ZO1, JAM и др.) в реализации эффектов ХП, приводящих к распространению биологического ответа в ткани [54]. Подобного рода исследования позволи-

ли сформулировать предположение о том, что ХП может быть хорошим инструментом для направленной и контролируемой доставки в клетки-мишени активных форм кислорода и азота, кроме того, обсуждаются возможности применения такого подхода для индукции клеточной гибели за счет активации иммунного ответа и контроля активности митохондрий [55-57].

В этом контексте возможным механизмом индукции «вторичной» продукции свободных радикалов в клетках, подвергнутых действию продуктов ХП, является генерация плазмой гидратированных (сольватированных) электронов ( $e^-_{sol}$ ). Следует отметить, что их эффекты преимущественно описаны для действия продуктов радиолиза воды, и крайне ограничена информация о формировании сольватированных электронов в биологических тканях при действии ХП. Однако с учетом того, что экспериментально доказано образование  $e^-_{sol}$  при действии ХП на модельные растворы [2], а сами сольватированные электроны актуальны в контексте химической модификации белков и нуклеиновых кислот [58], вклад  $e^-_{sol}$  в реализацию эффектов ХП в живых клетках весьма вероятен и требует изучения. Именно поэтому возможно применять в отношении биологических объектов не только обработку непосредственно газовым разрядом, но и растворами, предварительно обработанными ХП, в частности, фосфатным буфером, раствором Рингера, водой или питательной средой [56, 59, 60], причем фосфатный буфер признается в качестве более стабильного раствора, содержащего продукты ХП, по сравнению с питательной средой [28]. Вместе с тем даже небольшие изменения условий получения обработанных ХП растворов могут существенным образом сказаться на их свойствах: например, изменение расстояния между факелом и поверхностью жидкости всего с 10 до 15 мм значительно меняет химический состав получаемого раствора (оцениваемый по соотношению перекиси водорода и NO<sub>2</sub><sup>-</sup>: высокая мощность и малое расстояние способствуют образованию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, но не NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, что, вероятно, связано с концентрацией паров воды в системе) и, соответственно, его цитотоксическую активность в отношении клеток опухоли [28]. Оценка эффектов ХП в таком случае должна производиться с учетом изменения pH раствора: показано, что в воде ХП снижает pH до 3,0, тогда как в фосфатном буфере – до 6,0 [61]. Основной вклад в ацидификацию раствора под действием ХП

вносят, по мнению разных авторов, гидроксильный радикал, перекись водорода, азотная и азотистая кислоты [28]. И хотя эффекты, вызываемые ХП, при устранении ацидификации раствора становятся менее выраженными (например, снижается амплитуда увеличения уровня  $Ca^{2+}$  в цитозоле), иные растворы с соответствующими значениями pH аналогичных биологических эффектов не вызывают, что объясняют необходимостью наличия кислой среды для обеспечения стабильности генерируемых плазмой активных продуктов. В частности, при снижении pH увеличивается образование  $NO$  из  $HNO_2$ , а также реализуются эффекты перекиси водорода в клетках [10,28,61,62].

### Влияние ХП на метаболизм клеток

Влияние ХП на клеточный метаболизм весьма разнообразно. Так, снижение внутриклеточного уровня  $НАД^+$  было зафиксировано при действии на клетки обработанной ХП бесклеточной питательной средой [63], что, с одной стороны, характерно для действия генотоксических агентов, вызывающих компенсаторную активацию поли(АДФ-рибозил)полимеразы и истощение  $НАД^+$ , с другой стороны, может свидетельствовать о нарушении синтеза или гликолитической регенерации  $НАД^+$ . Именно с нарушением последних двух процессов авторы [63] связали деплецию  $НАД^+$  под действием продуктов ХП. Действительно, подавление гликолиза и снижение уровня внутриклеточного  $НАД^+$  были зарегистрированы при действии ХП в различных клетках, что потенцировалось применением ингибиторов гликолиза [64,65].

Признанной внутриклеточной мишенью действия ХП являются митохондрии, в которых активируется продукция эндогенных активных форм кислорода и инициируются события, приводящие к развитию апоптоза [60,66]. Так, перекись водорода и свободные радикалы вызывают снижение митохондриального мембранного потенциала, высвобождение апоптоз-индуцирующего фактора в цитозоль, снижают экспрессию антиапоптотических белков в митохондриях [59,67]. Повреждение митохондрий может быть ответственно и за развитие пироптоза за счет механизмов, утилизирующих высвобождение цитохрома с, активацию каспазы-9 и каспазы-3 [68]. Кроме того, аккумуляция активных форм кислорода в митохондриях, вызванная действием бесклеточной питательной среды, обработан-

ной ХП, предшествует развитию аутофагии и митофагии в клетках [59]. Таким образом, индуцируемое ХП нарушение работы митохондрий может инициировать все основные виды регулируемой клеточной гибели (апоптоз, аутофагия, пироптоз) (рисунок 1). Не менее важной составляющей суммарного эффекта ХП в отношении митохондрий является нарушение их энергетической функции, которое было продемонстрировано как экспериментально, так и в математических моделях. В частности, применение методов вычислительной биологии позволило установить, что ХП-индуцируемые активные формы кислорода, в том числе и перекись водорода, существенно нарушают внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс: меняется характер осцилляций концентрации внутриклеточных свободных радикалов,  $НАДН$  и  $НАД^+$ , причем степень нарушения редокс-баланса в клетках определяется интрамитохондриальной динамикой активных форм кислорода, тогда как ХП-индуцируемые активные формы азота приводят к снижению трансмембранного митохондриального потенциала, открытию митохондриальных мегаканалов, торможению дыхательной цепи [66].

Примечательно, что генерируемые в некоторых клетках-мишенях под действием ХП активные формы кислорода приводят к увеличению экспрессии рецептора активаторов пероксисомных пролифераторов ( $PPAR-\alpha$ ,  $PPAR-\gamma$ ) [69], хотя такой эффект характерен не для всех клеток или режимов воздействия [70]. Известно, что лиганды  $PPAR\gamma$  (например,  $PGC1\alpha$  -  $PPAR\gamma$  коактиватор  $1\alpha$ ) стимулируют митохондриальный биогенез, координируют процессы, генерирующие энергию (гликолиз, окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование), регулируют ремоделирование пероксисом [71]. В этом контексте важно отметить, что пероксисомы, экспрессирующие каталазу, супероксиддисмутазу, глутатионтрансферазу, пероксиредоксин, ксантиноксидоредуктазу, а также низкомолекулярные антиоксиданты, выступают в качестве основных регуляторов и, отчасти, генераторов внутриклеточного метаболизма активных форм кислорода и азота, контролируют клеточную пролиферацию и рекрутинг стволовых клеток [72–74]. С другой стороны, известно, что пероксисомы тесно функционально и структурно интегрированы в клетках с митохондриями, преимущественно в участках контакта митохондрий с эндоплазм-

матическим ретикулумом [75,76]. Важно отметить, что рианодиновые рецепторы (RyR), экспрессируемые в эндоплазматическом ретикулуме и контролируемые (наряду с рецепторами инозитол-3-фосфата) высвобождение кальция в цитозоль, являются редокс-регулируемыми белками, чья активность возрастает при окислении и, вероятно, снижается при нитрозилировании [77]. Таким образом, логично предположить, что ключевой мишенью действия генерируемых ХП активных форм кислорода и азота, перекиси водорода является комплекс «митохондрия – пероксисома – эндоплазматический ретикулум», а выраженных эффектов действия ХП можно добиться в отношении процессов, утилизирующих взаимодействия в рамках такого комплекса (например, иммунный противовирусный ответ, внутриклеточный метаболизм

жирных кислот, пролиферация клеток) и, соответственно, при патологии, ассоциированной с их нарушениями (рисунок 1).

## Заключение

Изучение молекулярных механизмов действия ХП на биологические системы включает в себя не только анализ событий, связанных с генерацией и аккумуляцией активных форм кислорода, азота, нейтральных соединений, сольватированных электронов, но и идентификацию новых клеточных мишеней их действия, дерегуляция активности которых приводит к диссеминации процесса и формированию вторичного ответа ткани. Расшифровка этих механизмов обеспечит создание эффективных и безопасных протоколов применения ХП в биологии и медицине.

## Литература / References:

- Gopalakrishnan R, Kawamura E, Lichtenberg AJ, Lieberman MA, Graves D. Solvated electrons at the atmospheric pressure plasma-water anodic interface. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2016;49(29). <https://doi.org/10.1088/0022-3727/49/29/295205>
- Rumbach P, Bartels DM, Sankaran RM, Go DB. The solvation of electrons by an atmospheric-pressure plasma. *Nature communications*. 2015;6(1):7248. <https://doi.org/10.1038/ncomms8248>
- Farasat M, Arjmand S, Ranaei Siadat SO, Sefidbakht Y, Ghomi H. The effect of non-thermal atmospheric plasma on the production and activity of recombinant phytase enzyme. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16647. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34239-4>
- Attri P, Kumar N, Park JH, Yadav DK, Choi S, Uhm HS, Kim IT, Choi EH, Lee W. Influence of reactive species on the modification of biomolecules generated from the soft plasma. *Scientific Reports*. 2015;5(1):8221. <https://doi.org/10.1038/srep08221>
- Pai K, Timmons C, Roehm KD, Ngo A, Narayanan SS, Ramachandran A, Jacob JD, Ma LM, Madihally SV. Investigation of the Roles of Plasma Species Generated by Surface Dielectric Barrier Discharge. *Scientific Reports*. 2018;8(1):16674. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35166-0>
- Park JH, Kim M, Shiratani M, Cho AE, Choi EH, Attri P. Variation in structure of proteins by adjusting reactive oxygen and nitrogen species generated from dielectric barrier discharge jet. *Scientific Reports*. 2016;6(1):35883. <https://doi.org/10.1038/srep35883>
- Yayci A, Baraibar ÁG, Krewing M, Fueyo EF, Hollmann F, Alcalde M, Kourist R, Bandow JE. Plasma-Driven in Situ Production of Hydrogen Peroxide for Biocatalysis. *Chem Sus Chem*. 2020;13(8):2072-2079. <https://doi.org/10.1002/cssc.201903438>
- Rezaeinezhad A, Eslami P, Mirmiranpour H, Ghomi H. The effect of cold atmospheric plasma on diabetes-induced enzyme glycation, oxidative stress, and inflammation; in vitro and in vivo. *Scientific Reports*. 2019;9(1):19958. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56459-y>
- González-Mendoza B, López-Callejas R, Rodríguez-Méndez BG, Eguluz RP, Mercado-Cabrera A, Valencia-Alvarado R, Betancourt-Ángeles M, Reyes-Frías MdL, Reboyo-Barrios D, Chávez-Aguilar E. Healing of wounds in lower extremities employing a non-thermal plasma. *Clinical Plasma Medicine*. 2019;16:100094. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpm.2020.100094>
- Lukes P, Dolezalova E, Sisrova I, Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxyxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HNO<sub>2</sub>. *Plasma Sources Science and Technol*. 2014;23(1):015019. <https://doi.org/10.1088/0963-0252/23/1/015019>
- Joshi SG, Cooper M, Yost A, Paff M, Ercan UK, Fridman G, Friedman G, Fridman A, Brooks AD. Nonthermal Dielectric-Barrier Discharge Plasma-Induced Inactivation Involves Oxidative DNA Damage and Membrane Lipid Peroxidation in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(3):1053-1062. <https://doi.org/10.1128/aac.01002-1>
- Guo L, Xu R, Gou L, Liu Z, Zhao Y, Liu D, Zhang L, Chen H, Kong MG. Mechanism of Virus Inactivation by Cold Atmospheric-Pressure Plasma and Plasma-Activated Water. *Applied and environmental microbiology*. 2018;84(17):e00726-18. <https://doi.org/10.1128/aem.00726-18>
- Pannongom K, Baik KY, Nam MK, Han JH, Rhim H, Choi EH. Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death & Disease*. 2013;4(5):e642-e642. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.168>
- Kim J, Kim JH, Chang B, Choi EH, Park H-K. Hemorheological alterations of red blood cells induced by non-thermal dielectric barrier discharge plasma. *Applied Physics Letters*. 2016;109(19):193701. <https://doi.org/10.1063/1.4967451>
- Arjunan KP, Friedman G, Fridman A, Clyne AM. Non-thermal dielectric barrier discharge plasma induces angiogenesis through reactive oxygen species. *Journal of The Royal Society Interface*. 2012;9(66):147-157. <https://doi.org/doi:10.1098>

- rsif.2011.0220
16. Zhang J-P, Guo L, Chen Q-L, Zhang K-Y, Wang T, An G-Z, Zhang X-F, Li H-P, Ding G-R. Effects and mechanisms of cold atmospheric plasma on skin wound healing of rats. *Contributions to Plasma Physics*. 2019;59(1):92-101. <https://doi.org/10.1002/ctpp.201800025>
  17. Bourdens M, Jeanson Y, Taurand M, Juin N, Carrière A, Clément F, Casteilla L, Bulteau A-L, Planat-Bénard V. Short exposure to cold atmospheric plasma induces senescence in human skin fibroblasts and adipose mesenchymal stromal cells. *Scientific Reports*. 2019;9(1):8671-8671. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45191-2>
  18. Braný D, Dvorská D, Halašová E, Škovierová H. Cold Atmospheric Plasma: A Powerful Tool for Modern Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2932. <https://doi.org/10.3390/ijms21082932>
  19. Milkovic L, Cipak Gasparovic A, Cindric M, MOUTHUY P-A, Zarkovic N. Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy Concepts. *Cells*. 2019;8(8):793. <https://doi.org/10.3390/cells8080793>
  20. Valero T, Moschopoulou G, Mayor-Lopez L, Kintzios S. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochemistry International*. 2012;61(8):1333-1343. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.09.010>
  21. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular cell*. 2012;48(2):158-167. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.09.025>
  22. Kiselyov K, Muallem S. ROS and intracellular ion channels. *Cell Calcium*. 2016;60(2):108-114. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.004>
  23. Eisenhauer P, Chernets N, Song Y, Dobrynin D, Pleshko N, Steinbeck MJ, Freeman TA. Chemical modification of extracellular matrix by cold atmospheric plasma-generated reactive species affects chondrogenesis and bone formation. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2016;10(9):772-782. <https://doi.org/10.1002/term.2224>
  24. Mouthuy PA, Snelling SJB, Dakin SG, Milković L, Gašparović A, Carr AJ, Žarković N. Biocompatibility of implantable materials: An oxidative stress viewpoint. *Biomaterials*. 2016;109:55-68. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.09.010>
  25. Tero R, Yamashita R, Hashizume H, Suda Y, Takikawa H, Hori M, Ito M. Nanopore formation process in artificial cell membrane induced by plasma-generated reactive oxygen species. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016;605:26-33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.05.014>
  26. Takai E, Kitamura T, Kuwabara J, Ikawa S, Yoshizawa S, Shiraki K, Kawasaki H, Arakawa R, Kitano K. Chemical modification of amino acids by atmospheric-pressure cold plasma in aqueous solution. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2014;47(28):285403. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/47/28/285403>
  27. Śmiłowicz D, Kogelheide F, Stapelmann K, Awakowicz P, Metzler-Nolte N. Study on Chemical Modifications of Glutathione by Cold Atmospheric Pressure Plasma (Cap) Operated in Air in the Presence of Fe(II) and Fe(III) Complexes. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18024. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53538-y>
  28. Van Boxem W, Van der Paal J, Gorbaney Y, Vanuytsel S, Smits E, Dewilde S, Bogaerts A. Anti-cancer capacity of plasma-treated PBS: effect of chemical composition on cancer cell cytotoxicity. *Sci Rep*. 2017;7(1):16478. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16758-8>
  29. Teratani T, Tomita K, Toma-Fukai S, Nakamura Y, Itoh T, Shimizu H, Shiraishi Y, Sugihara N, Higashiyama M, Shimizu T, Inoue I, Takenaka Y, Hokari R, Adachi T, Shimizu T, Miura S, Kanai T. Redox-dependent PPAR $\gamma$ /Tnpo1 complex formation enhances PPAR $\gamma$  nuclear localization and signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;156:45-56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.005>
  30. Veal EA, Day AM, Morgan BA. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Molecular cell*. 2007;26(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.03.016>
  31. Hong S-H, Szili EJ, Jenkins ATA, Short RD. Ionized gas (plasma) delivery of reactive oxygen species (ROS) into artificial cells. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2014;47(36):362001. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/47/36/362001>
  32. Marshall SE, Jenkins ATA, Al-Bataineh SA, Short RD, Hong S-H, Thet NT, Oh J-S, Bradley JW, Szili EJ. Studying the cytolytic activity of gas plasma with self-signalling phospholipid vesicles dispersed within a gelatin matrix. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2013;46(18):185401. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/46/18/185401>
  33. Lu X, Keidar M, Laroussi M, Choi E, Szili EJ, Ostrikov K. Transcutaneous plasma stress: From soft-matter models to living tissues. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2019;138:36-59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mser.2019.04.002>
  34. Hawkins BJ, Madesh M, Kirkpatrick CJ, Fisher AB. Superoxide flux in endothelial cells via the chloride channel-3 mediates intracellular signaling. *Mol Biol Cell*. 2007;18(6):2002-2012. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-09-0830>
  35. Glassman PM, Myerson JW, Ferguson LT, Kiseleva RY, Shuvaev VV, Brenner JS, Muzykantov VR. Targeting drug delivery in the vascular system: Focus on endothelium. *Advanced drug delivery reviews*. 2020;S0169-409X(20)30059-4. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.013>
  36. Mumbengegwi DR, Li Q, Li C, Bear CE, Engelhardt JF. Evidence for a superoxide permeability pathway in endosomal membranes. *Molecular and cellular biology*. 2008;28(11):3700-3712. <https://doi.org/10.1128/mcb.02038-07>
  37. Qi Y, Mair N, Kummer KK, Leitner MG, Camprubi-Robles M, Langeslag M, Kress M. Identification of Chloride Channels CLCN3 and CLCN5 Mediating the Excitatory Cl(-) Currents Activated by Sphingosine-1-Phosphate in Sensory Neurons. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:33-33. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00033>
  38. Hong S, Bi M, Wang L, Kang Z, Ling L, Zhao C. CLC-3 channels in cancer (review). *Oncol Rep*. 2015;33(2):507-514. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3615>
  39. Denicola A, Souza JM, Radi R. Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(7):3566-3571. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3566>
  40. Bienert GP, Schjoerring JK, Jahn TP. Membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2006;1758(8):994-1003. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.02.015>
  41. Yusupov M, Razzokov J, Cordeiro RM, Bogaerts A. Transport of Reactive Oxygen and Nitrogen Species across Aquaporin: A Molecular Level Picture. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019: 2930504. <https://doi.org/10.1155/2019/2930504>
  42. Cordeiro RM. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: Distribution, mobility and permeation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2014;1838(1, Part B):438-444. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j>

- bbamem.2013.09.016
43. Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E, Torabi B, Alekseev O, Fridman A, Friedman G, Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. *PLoS One*. 2011;6(1):e16270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016270>
44. Möller MN, Cuevasanta E, Orrico F, Lopez AC, Thomson L, Denicola A. Diffusion and Transport of Reactive Species Across Cell Membranes. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:3-19. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_1)
45. Figueroa XF, Lillo MA, Gaete PS, Riquelme MA, Sáez JC. Diffusion of nitric oxide across cell membranes of the vascular wall requires specific connexin-based channels. *Neuropharmacology*. 2013;75:471-478. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.022>
46. Chow CW, Kapus A, Romanek R, Grinstein S. NO<sub>3</sub>-induced pH changes in mammalian cells. Evidence for an NO<sub>3</sub>-H<sup>+</sup> cotransporter. *The Journal of general physiology*. 1997;110(2):185-200. <https://doi.org/10.1085/jgp.110.2.185>
47. Zhao H, Xu X, Ujiie K, Star RA, Muallem S. Transport and interaction of nitrogen oxides and NO<sub>2</sub> with CO<sub>2</sub>-HCO<sub>3</sub>-transporters in pancreatic acini. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt 1):C385-393. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.267.2.C385>
48. Peeters PM, Wouters EF, Reynaert NL. Immune Homeostasis in Epithelial Cells: Evidence and Role of Inflammasome Signaling Reviewed. *Journal of immunology research*. 2015;2015:828264-828264. <https://doi.org/10.1155/2015/828264>
49. Salvador B, Arranz A, Francisco S, Córdoba L, Punzón C, Llamas M, Fresno M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors. *Pharmacol Res*. 2016;108:46-56. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.038>
50. Salmina AB, Morgun AV, Kuvacheva NV, Lopatina OL, Komleva YK, Malinovskaya NA, Pozhilenkova EA. Establishment of neurogenic microenvironment in the neurovascular unit: the connexin 43 story. *Rev Neurosci*. 2014;25(1):97-111. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0044>
51. Hoorelbeke D, Decrock E, De Smet M, De Bock M, Descamps B, Van Haver V, Delvaeye T, Krysko DV, Vanhove C, Bultynck G, Leybaert L. Cx43 channels and signaling via IP(3)/Ca(2+), ATP, and ROS/NO propagate radiation-induced DNA damage to non-irradiated brain microvascular endothelial cells. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):194. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2392-5>
52. Xu R-G, Chen Z, Keidar M, Leng Y. The impact of radicals in cold atmospheric plasma on the structural modification of gap junction: a reactive molecular dynamics study. *International Journal of Smart and Nano Materials*. 2019;10(2):44-155. <https://doi.org/10.1080/19475411.2018.1541936>
53. Zucker SN, Higley C, Koch Z, Goli H, Casey P, Francis A, Burke K, Zirnheld J. Abstract B18: Non-thermal plasma, tirapazamine, and gap junctions: A novel approach to melanoma therapy through ROS induction. *Cancer Research*. 2015;75(14 Suppl):B18-B18. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.mel2014-b18>
54. Privat-Maldonado A, Bengtson C, Razzokov J, Smits E, Bogaerts A. Modifying the Tumour Microenvironment: Challenges and Future Perspectives for Anticancer Plasma Treatments. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1920. <https://doi.org/10.3390/cancers11121920>
55. Lin A, Gorbanev Y, De Backer J, Van Loenhout J, Van Boxem W, Lemièrre F, Cos P, Dewilde S, Smits E, Bogaerts A. Non-Thermal Plasma as a Unique Delivery System of Short-Lived Reactive Oxygen and Nitrogen Species for Immunogenic Cell Death in Melanoma Cells. *Advanced Science*. 2019;6(6):1802062. <https://doi.org/10.1002/advs.201802062>
56. Zhunussova A, Vitol EA, Polyak B, Tuleukhanov S, Brooks AD, Sensenig R, Friedman G, Orynbayeva Z. Mitochondria-Mediated Anticancer Effects of Non-Thermal Atmospheric Plasma. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156818-e0156818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156818>
57. Li W, Yu KN, Ma J, Shen J, Cheng C, Zhou F, Cai Z, Han W. Non-thermal plasma induces mitochondria-mediated apoptotic signaling pathway via ROS generation in HeLa cells. *Arch Biochem Biophys*. 2017;633:68-77. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.09.005>
58. Abel B. Hydrated Interfacial Ions and Electrons. *Annual Review of Physical Chemistry*. 2013;64(1):533-552. <https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-040412-110038>
59. Zhen X, Sun H-N, Liu R, Choi HS, Lee D-S. Non-thermal Plasma-activated Medium Induces Apoptosis of Aspc1 Cells Through the ROS-dependent Autophagy Pathway. *In vivo (Athens, Greece)*. 2020;34(1):143-153. <https://doi.org/10.21873/invivo.11755>
60. Xu S, Wang Y, Que Y, Ma C, Cai S, Wang H, Yang X, Yang C, Cheng C, Zhao G, Hu Y. Cold atmospheric plasma activated Ringer's solution inhibits the proliferation of osteosarcoma cells through the mitochondrial apoptosis pathway. *Oncol Rep*. 2020;43(5):1683-1691. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7518>
61. Schneider C, Gebhardt L, Arndt S, Karrer S, Zimmermann JL, Fischer MJM, Bosserhoff A-K. Acidification is an Essential Process of Cold Atmospheric Plasma and Promotes the Anti-Cancer Effect on Malignant Melanoma Cells. *Cancers*. 2019;11(5):671. <https://doi.org/10.3390/cancers11050671>
62. Oehmigen K, Hähnel M, Brandenburg R, Wilke C, Weltmann K-D, von Woedtke T. The Role of Acidification for Antimicrobial Activity of Atmospheric Pressure Plasma in Liquids. *Plasma Processes and Polymers*. 2010;7(3-4):250-257. <https://doi.org/10.1002/ppap.200900077>
63. Nagaya M, Hara H, Kamiya T, Adachi T. Inhibition of NAMPT markedly enhances plasma-activated medium-induced cell death in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2019;676:108155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108155>
64. Kurake N, Ishikawa K, Tanaka H, Hashizume H, Nakamura K, Kajiyama H, Toyokuni S, Kikkawa F, Mizuno M, Hori M. Non-thermal plasma-activated medium modified metabolomic profiles in the glycolysis of U251SP glioblastoma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2019;662:83-92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.001>
65. Kaushik N, Lee SJ, Choi TG, Baik KY, Uhm HS, Kim CH, Kaushik NK, Choi EH. Non-thermal plasma with 2-deoxy-D-glucose synergistically induces cell death by targeting glycolysis in blood cancer cells. *Scientific Reports*. 2015;5(1):8726. <https://doi.org/10.1038/srep08726>
66. Murakami T. Numerical modelling of the effects of cold atmospheric plasma on mitochondrial redox homeostasis and energy metabolism. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17138. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53219-w>
67. Adachi T, Tanaka H, Nonomura S, Hara H, Kondo S, Hori M. Plasma-activated medium induces A549 cell injury via a spiral apoptotic cascade involving the mitochondrial-nuclear network. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:28-44. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.11.014>
68. Yang X, Chen G, Yu KN, Yang M, Peng S, Ma J, Qin F, Cao W, Cui S, Nie L, Han W. Cold atmospheric plasma induces GSDME-dependent pyroptotic signaling pathway via ROS generation in tumor cells. *Cell Death Dis*. 2020;11(4):295. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2459-3>

69. Brun P, Pathak S, Castagliuolo I, Palù G, Zuin M, Cavazzana R, Martinez E. Helium generated cold plasma finely regulates activation of human fibroblast-like primary cells. *PLoS One*. 2014;9(8):e104397-e104397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104397>
70. Park J, Lee H, Lee HJ, Kim GC, Kim S-S, Han S, Song K. Non-thermal atmospheric pressure plasma is an excellent tool to activate proliferation in various mesoderm-derived human adult stem cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;134:374-384. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.032>
71. Corona JC, Duchon MR. PPAR $\gamma$  as a therapeutic target to rescue mitochondrial function in neurological disease. *Free radical biology & medicine*. 2016;100:153-163. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.023>
72. Asare A, Levorse J, Fuchs E. Coupling organelle inheritance with mitosis to balance growth and differentiation. *Science*. 2017;355(6324):eaah4701. <https://doi.org/10.1126/science.aah4701>
73. Fransen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(9):363-1373. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.001>
74. Schrader M, Costello J, Godinho LF, Islinger M. Peroxisome-mitochondria interplay and disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(4):681-702. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9819-7>
75. Fransen M, Lismont C, Walton P. The Peroxisome-Mitochondria Connection: How and Why? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1126. <https://doi.org/10.3390/ijms18061126>
76. Schumann U, Subramani S. Special delivery from mitochondria to peroxisomes. *Trends in cell biology*. 2008;18(6):253-256. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.04.002>
77. Zima AV, Mazurek SR. Functional Impact of Ryanodine Receptor Oxidation on Intracellular Calcium Regulation in the Heart. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2016;171:39-62. [https://doi.org/10.1007/112\\_2016\\_2](https://doi.org/10.1007/112_2016_2)

## Сведения об авторах

**Оловянная Раиса Яковлевна**, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).

**Вклад в статью:** написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

**ORCID:** 0000-0002-7902-7876

**Макаренко Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой оперативной гинекологии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-2899-8103

**Лычковская Елена Викторовна**, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).

**Вклад в статью:** обсуждение материала, подготовка рисунка.

**ORCID:** 0000-0002-4017-1125

**Гудкова Елизавета Сергеевна**, лаборант лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).

**Вклад в статью:** обсуждение материала, подготовка рисунка.

**ORCID:** 0000-0002-7540-4144

**Мурадян Гоар Амаатуновна**, лаборант лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).

**Вклад в статью:** обсуждение материала, подготовка рисунка.

**ORCID:** 0000-0002-5656-4636

## Authors

**Dr. Raisa Ya. Olovyannikova**, PhD, Associate Professor, Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-7902-7876

**Dr. Tatiana A. Makarenko**, MD, DSc, Head of the Department of Operative Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-2899-8103

**Dr. Elena V. Lychkovskaya**, Senior Lecturer, Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; prepared the figure.

**ORCID:** 0000-0002-4017-1125

**Ms. Elizaveta S. Gudkova**, Research Assistant, Laboratory of Medical Cybernetics Healthcare Management, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; prepared the figure.

**ORCID:** 0000-0002-7540-4144

**Ms. Goar A. Muradyan**, Research Assistant, Laboratory of Medical Cybernetics and Healthcare Management, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** performed a literature search and analysis; prepared the figure.

**ORCID:** 0000-0002-5656-4636

**Prof. Nadezhda N. Medvedeva**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Human anatomy, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-7757-6628

**Медведева Надежда Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).  
**Вклад в статью:** написание статьи.  
**ORCID:** 0000-0002-7757-6628

**Чекишева Татьяна Николаевна**, ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).  
**Вклад в статью:** написание статьи.  
**ORCID:** 0000-0001-6905-980X

**Бердников Сергей Иванович**, врач-эндоскопист ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (660037, г. Красноярск, Коломенская ул., 26).  
**Вклад в статью:** обсуждение материалов, подбор литературы.  
**ORCID:** 0000-0002-9196-589X

**Семичев Евгений Васильевич**, доктор медицинских наук, врач-эндоскопист, руководитель научного отдела ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (660037, г. Красноярск, Коломенская ул., 26).  
**Вклад в статью:** обсуждение материалов, подбор литературы.  
**ORCID:** 0000-0003-2386-5798

**Малиновская Наталия Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).  
**Вклад в статью:** написание статьи, техническое оформление.  
**ORCID:** 0000-0002-0033-3804

**Салмина Алла Борисовна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).  
**Вклад в статью:** написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.  
**ORCID:** 0000-0003-4012-6348

**Салмин Владимир Валерьевич**, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., 1).  
**Вклад в статью:** написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.  
**ORCID:** 0000-0003-4441-9025

Статья поступила: 23.09.2020г.  
Принята в печать: 30.11.2020г.  
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Dr. Tatiana N. Chekisheva**, Assistant Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0001-6905-980X

**Dr. Sergey I. Berdnikov**, MD, Endoscopist, Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical Biological Agency (26, Kolomenskaya Street, Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation).  
**Contribution:** discussing the data, selection of papers.  
**ORCID:** 0000-0002-9196-589X

**Dr. Evgeniy V. Semichev**, MD, DSc, endoscopist, Head of the Research Department, The Federal State-Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical Biological Agency (26, Kolomenskaya Street, Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation).  
**Contribution:** performed a literature search and analysis.  
**ORCID:** 0000-0003-2386-5798

**Prof. Natalia A. Malinovskaya**, MD, DSc, Professor of the Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry; Senior Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-0033-3804

**Prof. Alla B. Salmina**, MD, DSc, Head of the Department of Biological, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0003-4012-6348

**Dr. Vladimir V. Salmin**, DSc, Head of the Department of Medical and Biological Physics, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0003-4441-9025

Received: 23.09.2020  
Accepted: 30.11.2020  
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

# РЕНАЛЬНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ. НОВАЯ ЖИЗНЬ ТЕХНОЛОГИИ

ЧИЧКОВА Т.Ю.\*, МАМЧУР С.Е., РОМАНОВА М.П., ХОМЕНКО Е.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

## Резюме

Ренальная денервация (РД) – метод модуляции тонуса автономной нервной системы, разработанный для лечения резистентных форм артериальной гипертензии (АГ). Первые сообщения о высокой эффективности РД дали толчок к развитию технологии. Однако после публикации данных первого рандомизированного контролируемого клинического исследования (РКИ) Symplicity HTN-3, не показавшего преимуществ технологии, интерес к ней значительно угас. Разработка и публикации данных новых РКИ с усовершенствованным дизайном SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED позволили методу возродиться. В исследованиях было показано, что РД приводит к снижению как офисных, так и среднесуточных значений АД, эффективна у пациентов с неконтролируемой АГ

даже в условиях отсутствия медикаментозной терапии в сравнении с ложной (sham) процедурой. Кроме того, эффект вмешательства сохраняется в течение 24 часов, характеризуется положительным влиянием на параметры суточного профиля АД и не зависит от приверженности к лечению. В настоящем обзоре представлены данные об эффективности и безопасности технологии, отражены ее органопротективные эффекты, а также обсуждается вопрос о преимуществах РД у различных групп пациентов.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Ренальная денервация. новая жизнь технологии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 117-125. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Чичкова Татьяна Юрьевна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, e-mail: chi4cova@ya.ru  
© Чичкова Т.Ю. и др.

## REVIEW ARTICLES

# RENAL DENERVATION: A NEW LIFE OF THE TECHNOLOGY

TATIANA Y. CHICHKOVA, SERGEY E. MAMCHUR, MARIA P. ROMANOVA, EGOR A. KHOMENKO

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## For citation:

Tatiana Y. Chichkova, Sergey E. Mamchur, Maria P. Romanova, Egor A. Khomenko. Renal denervation: a new life of the technology. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4):117-125. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>

## \*\*Corresponding author:

Dr. Tatiana Y. Chichkova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: chi4cova@ya.ru  
© Tatiana Y. Chichkova et al.

## Abstract

Renal denervation (RDN) is a method of the sympathetic nervous system modulation which has been specifically developed for the treatment of re-

sistant hypertension. Initial reports demonstrating high efficiency of RDN in such patients propelled the development of the technology, yet a specific randomised controlled trial Symplicity HTN-3

◀ English

did not show its benefits. Data from the subsequent RCTs SPYRAL HTN-OFF MED and SPYRAL HTN-ON MED have shown that RDN reduces both office and daily blood pressure, does not depend on the patient adherence, and is efficient in patients with uncontrolled hypertension even in the absence of drug therapy. This review summarises the data on the efficacy and safety of the technolo-

gy, its organoprotective effects, and also discusses the benefits of the RDN in different patient groups.

**Keywords:** resistant arterial hypertension, renal denervation.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

## Введение

Ренальная денервация (РД) была предложена как альтернативный симпатэктомии метод модуляции тонуса автономной нервной системы с целью лечения резистентной к терапии артериальной гипертензии (АГ). За время существования технологии отношение к ней у врачей и исследователей по всему миру претерпело кардинальные изменения. Публикации первых клинических случаев с демонстрацией высокой эффективности вмешательства, а также результаты экспериментальных и клинических исследований, дали толчок к активному развитию метода [1]. Тем не менее сложный механизм действия, отсутствие очевидных способов оценки результата и объема выполненной процедуры поддерживали неоднозначное и нередко негативное отношение к РД.

### Обзор исследований, выполненных с применением первого поколения устройств

В 2010 году были опубликованы результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования (РКИ) SYMPPLICITY HTN-2, включающего 106 пациентов с резистентной АГ. В контрольной группе пациенты получали медикаментозную терапию, в исследуемой дополнительно проводилась денервация почечных артерий. Через 6 месяцев в группе РД произошло достоверное снижение офисного систолического артериального давления (САД) на 32 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 12 мм рт. ст. В группе контроля изменений не было [2]. В 2014 году были представлены результаты РКИ SYMPPLICITY HTN-3 с включением более 500 пациентов, не выявившего преимуществ метода перед ложной (sham) процедурой [3]. Результаты данного исследования легли в основу действующих клинических рекомендаций, согласно которым РД не следует применять в рутинной практике, пока не будет доступно достаточно данных относительно ее эффективности и безопасности. Анализ результатов SYMPPLICITY HTN-3 позволил установить воз-

можную связь между эффективностью и техническими аспектами самой процедуры денервации, а также выявил ряд недостатков дизайна исследования. Следует заметить, что в исследовании в обеих группах произошло снижение показателей АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД), но эти изменения были сопоставимы между группами. Наиболее вероятной причиной таких результатов явилось отсутствие стандартизированной медикаментозной терапии и неоднократная ее коррекция в ходе наблюдения в обеих группах (до 42% исследуемой выборки). Однако важной находкой данного проекта стало отсутствие антигипертензивного эффекта денервации у афроамериканцев, что обусловлено особенностями развития АГ у представителей негроидной расы [4]. В ранних исследованиях применялись устройства для радиочастотной абляции первого поколения (Symplicity Flex; Medtronic, США), представляющего собой гибкий катетер с одним монополярным электродом. Манипулируя катетером в почечной артерии, необходимо нанести от 4 до 6 аппликаций по спирали. Общая длительность воздействия в таком случае составляет около 10–15 минут и напрямую зависит от опыта оператора. Post hoc анализ результатов SYMPPLICITY HTN-3 показал, что лишь в 6% случаев была достигнута циркулярная линия абляции [5]. В **таблице 1** приведены результаты наиболее значимых РКИ с применением первого поколения устройств.

Длительное время вопрос об оптимальном дизайне РД и выборе целевого участка артерии оставался спорным. Особенность морфологии почечного нервного сплетения состоит в неравномерном распределении нервных волокон в стенке артерии. В проксимальном сегменте плотность распределения нервных окончаний значительно больше, однако волокна их находятся на большем расстоянии от просвета почечной артерии (4 мм в проксимальном против 2 мм в дистальном сегменте). Кроме того,

Исследование (автор) <i>Trial (authors)</i>	Критерии включения <i>Inclusion criteria</i>	Период наблюдения, месяцы <i>Follow-up, months</i>	Группа РД <i>RDN group</i>		Группа контроля <i>Control group</i>		$\Delta$ САД <sub>РД-контроль</sub> мм рт. ст. $\Delta$ SBP <sub>RDN-control</sub> mmHg	p
			n*	$\Delta$ САД мм рт. ст./ $\Delta$ SBP, mmHg	n*	$\Delta$ САД мм рт. $\Delta$ SBP, mmHg		
<i>Symplicity HTN 2 (Esler et al.)</i>	Офисное САД $\geq$ 160 мм рт. ст. <i>Office SBP <math>\geq</math> 160 mmHg</i>	6	20	-11 $\pm$ 15	25	-3 $\pm$ 19	-8,0 (-17,9;-0,9)	<0,05
<i>Symplicity HTN 3 (Bhatt et al.)</i>	Офисное САД $\geq$ 160 мм рт. ст., амбулаторное САД > 135 мм рт. ст. <i>Office SBP <math>\geq</math> 160 mmHg, ambulatory SBP &gt; 135 mmHg</i>	6	329	-6,8 $\pm$ 15	162	-4,8 $\pm$ 17	-2,0 (-5,0; -1,1)	0,98
<i>DENER HTN (Azizzi et al.)</i>	Офисное САД $\geq$ 140 мм рт. ст., офисное ДАД $\geq$ 80 мм рт. ст. <i>Office SBP <math>\geq</math> 140 mmHg, office DBP <math>\geq</math> 80 mmHg</i>	6	48	-15,4 $\pm$ 13	53	-9,5 $\pm$ 13	-5,9 (-11,0; -0,8)	0,02
<i>SYMPATHY (de Jager et al.)</i>	Дневное САД $\geq$ 135 мм рт. ст. <i>Daily SBP <math>\geq</math> 135 mmHg</i>	6	83	-5,6 $\pm$ 21	41	-6,6 $\pm$ 21	(-7,1; 9,1)	0,80

\*Примечание – пациенты, которым проводилось 24-часовое СМАД

\*Note – patients with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, РД – ренальная денервация

SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, RDN – renal denervation

**Таблица 1.**

Динамика САД по данным СМАД в рандомизированных клинических исследованиях с применением устройства для РД первой генерации (Symplicity flex).

**Table 1.**

Temporal changes in systolic blood pressure in randomised controlled trials which used the first-generation systems to perform renal denervation (ambulatory blood pressure monitoring).

в направлении к дистальному сегменту происходит увеличение количества эфферентных нервных волокон с уменьшением афферентных [6]. В эксперименте было показано, что воздействие на всем протяжении почечной артерии и начальных отделов ее ветвей сопровождается максимальным снижением плотности нервных волокон и уровня почечных спиловеров норэпинефрина [7]. Эти результаты были подтверждены и в клинических исследованиях. Сегодня принято считать, что денервация должна быть осуществлена максимально полно, во всех доступных аблации артериях и проксимальных сегментах их ветвей, что особенно актуально для радиочастотного воздействия. Применение устройств для ультразвуковой аблации с большей глубиной повреждения допускает более проксимальное воздействие [8, 9].

**Обзор исследований, выполненных с применением нового поколения устройств**

Нейтральные результаты исследования Symplicity HTN-3 определили дальнейшую судьбу развития технологии – многие компании остановили продвижение и дальнейшие разработки в этом направлении. Тем не менее более ранние попытки создания устройств для одномоментного воздействия с максимальной глубиной повреждения привели к появлению новых технологий. Среди них вызывает интерес катетер баллонного типа для проведения биполярной аблации Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific, США). В исследовании REDUCE-HTN с включением 144 пациентов был продемонстрирован высокий профиль эффективности и безопасности [10]. Однако, используя данное устройство, мы столкнулись с проблемой невозможности его применения у пациентов с наличием добавочных артерий и ранним ветвлением основного ствола, а фиксированный диаметр баллона позволял осуществлять

воздействие только в проксимальной части почечной артерии [11]. В исследовании Karanosos A. et al. (2015 г.) с применением оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука были изучены повреждения сосудистой стенки, возникающие после использования устройств различных типов. При этом в группе баллонных катетеров частота развития диссекций была значительно выше, что также выступает не в пользу данной технологии [12].

Оптимальным устройством для проведения дистальной аблации оказалось второе поколение устройств Symplicity, представляющее собой гибкий катетер с 4 монополярными электродами и позволяющее осуществлять одномоментное воздействие в 4 точках почечной артерии по спирали (Symplicity Spyral, Medtronic, США). Программа клинических исследований данного устройства стартовала с 2 пилотных проектов – SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED, в которых изучался эффект снижения уровня АД после проведения РД против sham процедуры у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне отсутствия и приема антигипертензивной терапии. На основании результатов пилотных исследований программа в настоящее время продолжается с набором 300 пациентов в SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal) и 221 в SPYRAL HTN-ON MED Expansion.

В планировании исследования РД одной из сложнейших задач является исключение влияния медикаментозной терапии. Это проблема включает в себя как неучтенные или неподдающиеся контролю факты коррекции терапии, так и вопросы приверженности к лечению. Проект SPYRAL HTN-OFF MED должен был

полностью исключить влияние этого фактора и определить дальнейшую судьбу денервации почечных артерий. В исследование включались пациенты, не принимающие антигипертензивную терапию (либо терапия была отменена за 4–6 недель до рандомизации) и имеющие значения офисного САД от 150–180 мм рт. ст., ДАД – 90 мм рт. ст. и более и показатели среднего САД 140–170 мм рт. ст. Исследование SPYRAL HTN-ON MED оценивало эффективность и безопасность применения РД на фоне приема многокомпонентной антигипертензивной терапии с применением основных классов препаратов, один из которых диуретик. В исследовании проводилась оценка приверженности к терапии путем лабораторного анализа содержания метаболитов препаратов в биологических жидкостях. В исследованиях было показано, что РД приводит к снижению и офисных и среднесуточных значений АД, эффективна у пациентов с неконтролируемой АГ даже в условиях отсутствия медикаментозной терапии в сравнении с sham процедурой. Кроме того, эффект вмешательства сохраняется в течение 24 часов, характеризуется положительным влиянием на параметры суточного профиля АД и не зависит от приверженности пациента к лечению. В исследованиях не было выявлено серьезных осложнений, ассоциированных с вмешательством [13, 14]. Недавно были опубликованы данные 3-месячного периода наблюдения исследования SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal), также демонстрирующие показанные в пилотном проекте преимущества технологии [15]. Результаты исследований суммированы в **таблице 2**.

**Таблица 2.**

Динамика офисного и среднесуточного САД в рандомизированных клинических исследованиях с применением устройств второй генерации

**Table 2.**

Temporal changes in 24-hour systolic blood pressure in randomised controlled trials which used the second-generation systems to perform denervation (ambulatory blood pressure monitoring)

Исследование <i>Trial</i>	Период наблюдения, месяцы <i>Follow-up, months</i>	Группа РД <i>RDN group</i>		Группа контроля <i>Control group</i>		ΔСАД <sub>РД-контроль</sub> мм рт. ст. ΔSBP <sub>RDN-control</sub> mmHg	p
		n*	ΔСАД мм рт. ст./ ΔSBP, mmHg	n*	ΔСАД мм рт. ΔSBP, mmHg		
SPYRAL HTN-OFF MED (Pivotal)	3	140	-4,7	134	-0,8	--4 (-6,2; -1,8)	0,0005
SPYRAL HTN-ON MED	6	36	-9	36	-1,6	-7,4 (-12,5; -2,3)	0,0051
RADIANCE HTN SOLO	6	74	-7	72	-3,1	-4,1 (-7,1; -1,2)	0,006

\*Примечание – САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САМД – суточное мониторирование артериального давления, РД – ренальная денервация

\*Note – SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, ABPM – ambulatory blood pressure monitoring, RDN – renal denervation

Другим РКИ, показавшим преимущество РД, явилось многоцентровое рандомизированное слепое контролируемое исследование RADIANCE-HTN SOLO, в котором применялась ультразвуковая абляция. В исследование включались пациенты, не получающие антигипертензивную терапию (**таблица 2**) [16]. В другом анализе RADIOSOUND-HTN сравнивалась эффективность устройств для ультразвуковой и радиочастотной абляции с воздействием в основном стволе почечных артерии, дополнительно выделялась группа, в которой радиочастотное повреждение проводилось еще и в ветвях почечных артерий. Эффективность ультразвуковой абляции превосходила радиочастотное воздействие в основном стволе, но была сопоставима с радиочастотным воздействием в третьей группе [9]. Эти результаты объяснимы большей глубиной повреждения при применении ультразвуковых систем и особенностями анатомии нервного сплетения, описанными выше.

#### **Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля АД**

РД оказывает влияние не только на среднесуточные показатели АД, но и на параметры суточного профиля. Известно, что снижение АД в ранние утренние часы особенно важно из-за повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, происходящих в это время [17, 18]. По данным исследования HONEST, включающего около 21000 пациентов, при уровне САД в ранние утренние часы более 150 мм рт. ст. риск сердечно-сосудистых событий увеличивается в 5 раз по сравнению с теми, у кого САД не превышает 125 мм рт. ст. [19]. В исследованиях группы Sprual HTN в динамике оценивались не только среднесуточные показатели АД, но и параметры его суточного профиля. Величина утреннего подъема АД оценивалась как разница между средним утренним и средним ночным АД. Угол утреннего подъема характеризует скорость изменения АД в ранние утренние часы. В исследовании SPYRAL HTN-OFF MED угол утреннего подъема ДАД через 6 месяцев наблюдения значительно уменьшился (1,1 против 4,1 мм/ч;  $p=0,006$ ), и был достоверно меньше в исследуемой группе (1,1 против 3,6 мм/ч;  $p=0,029$ ). Аналогичная тенденция, однако не достигающая статистической значимости, характерна и для САД [13, 14].

С 2012 года продолжается регистровое исследование Global Symplicity Registry, целью

которого является оценка эффективности и безопасности РД в реальной клинической практике. В настоящее время в исследование включено 2237 пациентов. РД проводилось с применением катетера SYMPPLICITY Flex. Период наблюдения в 3 года прошли 1742 человека. За период наблюдения зарегистрировано достоверное умеренное снижение как офисного, так и среднесуточного САД. Значимых осложнений в отдаленном периоде не заявлено [20].

#### **Органопротективные эффекты ренальной денервации**

Нарушение нейрогуморальной регуляции играет важную роль в патогенезе не только артериальной гипертензии, но и других ССЗ, включая сердечную недостаточность и даже нарушения ритма сердца. Денервация почечных артерий как метод модуляции симпатической активности может быть одной из опций лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В одном из метаанализов, включающем 17 исследований (698 пациентов), было показано положительное влияние РД на ряд сердечно-сосудистых маркеров поражения органов-мишеней, включая индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), радиальный индекс аугментации и скорость пульсовой волны. При этом степень снижения АД и его исходные значения не влияли на органопротективный эффект РД [21].

На экспериментальной модели сердечной недостаточности после проведения ренальной денервации Sharp T.E. et al. (2018 г.) было показано снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также уменьшение конечного систолического размера левого желудочка и улучшение эхокардиографических параметров продольной деформации [22]. Результаты клинических исследований РД при сердечной недостаточности противоречивы отчасти из-за ограниченной мощности с небольшими размерами выборки. В метаанализе Fukuta H. et al. (2017 г.), включающем два контролируемых (80 пациентов) и два неконтролируемых исследования (21 пациент), через 6 месяцев после денервации наблюдалось большее увеличение фракции выброса ЛЖ и уменьшение конечного систолического размера ЛЖ.

Следует заметить, что исследования, посвященные влиянию РД на течение наджелудочковых и желудочковых аритмий, по-прежнему вызывают недоверие у научного сообщества. Недавно было опубликовано рандомизирован-

ное исследование ERADICATE-AF с включением 302 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и АГ. В группе контроля проводилась антральная изоляция легочных вен, которая дополнялась РД в изучаемой группе. Свобода от аритмии в группе РД за 1 год наблюдения составила 72,1% против 56,5% (ОШ 0,57; ДИ 95%, 0,38–0,85; P = 0,006) [24].

#### **Обоснование применения ренальной денервации в различных группах**

После громких заявлений о существенном снижении АД после денервации пилотные исследования группы SPYRAL HTN показали умеренный эффект в виде снижения среднего САД на 5–7 мм рт. ст. Хотя литературные данные о сравнении эффекта РД и медикаментозной терапии противоречивы ввиду схожего антигипертензивного эффекта у пациентов с неконтролируемой АГ, включая пациентов с низким комплаенсом, следует рассмотреть интенсификацию терапии до проведения РД. Так, Rosa J. et al. (2015 г.) не выявили различий в уровне снижения среднесуточных показателей АД в группах денервации и интенсификации терапии, хотя показатели достоверно снижались в обеих группах [25]. В аналогичном исследовании DENERV HTA терапия спиронолактоном показала преимущества перед РД [26]. Неоднократно продемонстрированный в исследованиях диапазон индивидуальной реакции пациента вполне объясним разнообразием механизмов, лежащих в основе АГ. В настоящее время предсказать долгосрочный индивидуальный ответ на вмешательство практически невозможно. Метод стимуляции почечных нервов позволил лучше понять физиологию и оценить участие почечного сплетения в регуляции АГ, а также понять необходимость проведения максимально полной денервации [27]. На практике этот метод позволял оценить объем выполненного вмешательства, но с появлением современных систем для РД утратил свое практическое значение. Малоизученными остаются вопросы анатомической и функциональной реиннервации почечных артерий. В эксперименте на овцах через 11 месяцев после денервации происходило восстановление функции почечных нервов [28].

Сегодня становится очевидным, что денервация почечных артерий может быть одним из компонентов комплексного подхода к терапии АГ, включающего коррекцию образа жизни и адекватную медикаментозную терапию.

К тому же, после публикации данных исследования SPRINT произошла переориентация медицинского сообщества на более «жесткий» контроль АД, значительно снижающий риски сердечно-сосудистых катастроф [29].

В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Германии, методом анкетирования у пациентов с АГ проводилась оценка предпочтений в выборе метода лечения. В исследовании было включено 1011 человек, средний возраст 65 лет. Среди пациентов, не получающих медикаментозную терапию (172 человека), 38,2% предпочли проведение РД, из 839 человек, находящихся на медикаментозной терапии, 28,2% предпочли проведение денервации. При анализе возрастных характеристик оказалось, что в группе моложе 50 лет до 44% отдают предпочтение интервенционному подходу, в то время как среди лиц старше 70 лет – только 21,3%. Большая часть опрошенных (58,9%) готовы рассмотреть денервацию почечных артерий в качестве варианта лечения. Среди опрошенных, отдающих предпочтение РД, лишь 47,8% указали на отсутствие в анамнезе побочных эффектов антигипертензивных лекарств, что было меньше, чем в группе выбирающих консервативный подход. При этом в структуре представленных побочных эффектов примерно 30% потребовали отмены или замены препарата (кашель, сухость во рту, эректильная дисфункция и т.д.) [30, 31].

Таким образом, можно условно выделить несколько групп пациентов, которые будут иметь потенциальные преимущества от проведения РД:

- неконтролируемая артериальная гипертензия у пациентов высокого риска в дополнение к медикаментозной терапии (включая пациентов с резистентной АГ, а также с низкой приверженностью к терапии);
- пациенты, не имеющие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, у которых требуется мягкий антигипертензивный эффект, и не желающие принимать антигипертензивную терапию, а также ситуации, когда проведение РД может значимо снизить медикаментозную нагрузку;
- побочные эффекты и непереносимость препаратов.

## **Заключение**

За время существования РД отношение к методу неоднократно изменялось. Экспери-

ментальные и клинические исследования позволили глубоко изучить физиологию регуляции сосудистого тонуса и роль почечного сплетения, а также обосновать и усовершенствовать технические и методические аспекты вмешательства. Результаты последних исследований продемонстрировали не только умеренно выраженный антигипертензивный, но и

органопротективный эффект вмешательства. Хорошо спланированные исследования группы SPYRAL HTN позволят методу РД занять свою нишу в интервенционной кардиологии и терапии АГ. На сегодняшний день необходимо продолжить поиск предикторов ответа на вмешательство, а также изучить влияние процедуры на прогноз.

## Литература / References:

- de Jager RL, de Beus E, Breeftink MM, Sanders MF, Voncken EJ, Voskuil M, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ; SYMPATHY Investigators. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension*. 2017;69(4):678-684. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818>
- Symlicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symlicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
- Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, Brown D, Brar S, Choi JW, D'Agostino R, East C, Katzen BT, Lee L, Leon MB, Mauri L, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris G; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(10):769-779. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.08.001>
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, Leon MB, Ma A, Massaro J, Mauri L, Oparil S, O'Neill WW, Patel MR, Rocha-Singh K, Sobotka PA, Svetkey L, Townsend RR, Bakris GL. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(4):219-227. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu441>
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.059>
- Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, Linz D, Davies J, Kandzari DE, Whitbourn R, Böhm M, Melder RJ. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1766-1775. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.018>
- Hutchinson BD, Keane D, Dodd JD. Renal sympathetic denervation: MDCT evaluation of the renal arteries. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):W342-346. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8560>
- Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, Petzold M, Winkler S, Höllriegel R, Desch S, Thiele H, Lurz P. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139(5):590-00. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654>
- Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cartelle J, Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1213-20. [https://doi.org/10.4244/EIJY14M12\\_01](https://doi.org/10.4244/EIJY14M12_01)
- Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):78-88 [Chichkova TYu, Mamchur SE, Romanova MP, Khomenko EA. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):78-88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88>
- Karanasos A, Van Mieghem N, Bergmann MW, Hartman E, Ligthart J, van der Heide E, Heeger CH, Ouhlous M, Zijlstra F, Regar E, Daemen J. Multimodality Intra-Arterial Imaging Assessment of the Vascular Trauma Induced by Balloon-Based and Nonballoon-Based Renal Denervation Systems. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):e002474. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002474>
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6)
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a

- randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)
15. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7)
  16. Mauri L, Kario K, Basile J, Daemen J, Davies J, Kirtane AJ, Mahfoud F, Schmieder RE, Weber M, Nanto S, Azizi M. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*. 2018;195:115-129. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.006>
  17. Wang JG, Kario K, Park JB, Chen CH. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1554-1563. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001379>. PMID: 28379890.
  18. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040-1048. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273>
  19. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1519-1527. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.037>
  20. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, Schlaich M, Williams B, Fahy M, Mancia G. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474-3482. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>
  21. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, Tsioufis C, Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(8):1614-1621. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001798>
  22. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, Spaetra P, Jenkins JS, Reilly JP, White CJ, Kapusta DR, Lefer DJ, Goodchild TT. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2609-2621. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2186>
  23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):657-664. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9629-0>
  24. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-255. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21187>
  25. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, Šomlóová Z, Tábořský M, Václavík J, Kociánová E, Branny M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65(2):407-413. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019>
  26. Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, De la Sierra A. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(9):1863-1871. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001025>
  27. de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, Smit JJ, Delnoy PP, Heeg JE, van Hasselt BA, Lau EO, Persu A, Staessen JA, Ramdat Misier AR, Steinberg JS, Elvan A. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016 Sep;68(3):707-714. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492>
  28. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, May CN. Reinnervation following catheter-based radio-frequency renal denervation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):485-490. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079871>
  29. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
  30. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C. Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1331-1342. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01468-0>
  31. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Коков А.Н., Мамчур И.Н. Эффективность и безопасность многополюсной биполярной ренальной денервации и значение стимуляции почечных нервов для прогнозирования результатов вмешательства. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):89-94 [Chichkova TY, Mamchur SE, Khomenko EA, Romanova MP, Kokov AN, Mamchur IN. Efficiency and safety of bipolar renal denervation and the role of renal nerves stimulation as a procedure results predictor. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017;6(4):89-94. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-89-94>

## Сведения об авторах

**Чичкова Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция исследования, получение данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-5011-0070

**Мамчур Сергей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** анализ данных; написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-8277-5584

**Романова Мария Петровна**, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-0598-1675

**Хоменко Егор Александрович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** анализ данных

**ORCID:** 0000-0002-1933-7768

Статья поступила: 07.09.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Tatiana Y. Chichkova**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-5011-0070

**Dr. Sergey E. Mamchur**, MD, DSc, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8277-5584

**Dr. Maria P. Romanova**, MD, Junior Researcher, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-0598-1675

**Dr. Egor A. Khomenko**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Arrhythmia Research and Cardiac Stimulation, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-1933-7768

Received: 07.09.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>

# ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АРТЫМУК Н.В.<sup>1</sup>, СУРИНА М.Н.<sup>1\*</sup>, АТАЛЯН А.В.<sup>2</sup>, АЛЬ-ДЖЕФУТ М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>Научный центр здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

<sup>3</sup>Отделение акушерства и гинекологии Медицинского колледжа и медицинской науки. Университет Объединенных Арабских Эмиратов и медицинский факультет Мута, Университет Мута, Эль-Карак, Иордания

## Резюме

Сексуальная функция играет важную роль в нормальной жизни человека, наряду со сном и едой она является одним из основных человеческих побуждений и может проявляться в любой фазе сексуальной активности или в любой период сексуальной жизни и считается важным фактором, определяющим качество жизни взрослых. Сексуальная дисфункция может резко снизить качество жизни многих женщин. Это состояние часто недооценивается и не лечится. Распространенность сексуальной дисфункции у женщин в различных странах колеблется от 25 до 63%. Частота сексуальной дисфункции у женщин в Сибири составляет 55,9–69,4%, на юге России – 45,5%. Наиболее значимыми факторами сексуальной дисфункции у российских женщин являются возраст, стресс и менопауза. Имеющиеся в настоящее время данные воздействия пандемии НКИ COVID-19 на сексуальную функцию женщин ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на отдельные позиции сексуальной функции. Результаты проведенного обзора современной литературы показали, что пандемия НКИ COVID-19, изменение привычного уклада жизни, необходимость самоизоляции, изменение доходов явились значимым стрессовым фактором и оказали существенное

влияние на репродуктивное и сексуальное здоровье женщин в различных странах мира. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на отдельные позиции сексуальной функции. Ряд исследований сообщил об усилении, а ряд других – об ослаблении либидо и сексуального возбуждения на фоне пандемии. Сексуальная активность при пандемии снижалась менее 40%, и большинство работ свидетельствовало об уменьшении оргазма и удовлетворенности пациенток. Изменения сексуальной функции на фоне пандемии НКИ COVID-19 также могут различаться в различных популяциях и этнических группах. Исследования, направленные на изучение влияния пандемии НКИ COVID-19 на сексуальное здоровье женского населения в Российской Федерации, до настоящего времени не проводились.

**Ключевые слова:** женская сексуальная дисфункция, новая коронавирусная инфекция COVID 19, диспареуния.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

## Для цитирования:

Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Аль-Джефут М. Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 126-132. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а, e-mail: masha\_surina@mail.ru

© Артымук Н.В. и др.

## REVIEW ARTICLES

## COVID-19 AND SEXUAL FUNCTION OF WOMEN: A REVIEW

NATALIA V. ARTYMUК<sup>1</sup>, MARIA N. SURINA<sup>1\*\*</sup>, ALINA V. ATALYAN<sup>3</sup>, MOAMAR AL-JEFOUT<sup>4</sup><sup>1,2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation<sup>3</sup>Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University & Mutah Medical Faculty, Mutah University, Al-Karak, Jordan**Abstract**

Along with sleep and meal, sexual function is one of the main human motivations and its impairment can drastically reduce the quality of life in women. This condition is often overlooked and untreated. The prevalence of sexual dysfunction in the female population of different countries ranges from 25 to 63%, being particularly high in Siberia (55.9-69.4%) and southern Russia (45.5%). The most significant risk factors of sexual dysfunction in Russian women are age, stress and menopause. Current data on the impact of the COVID-19 on women's sexual function are limited and contradictory. Here we discuss how COVID-19 pandemic, associated with significant changes in the lifestyle, self-isolation and reduc-

tion of income, affected reproductive and sexual health of women in various countries. Generally, sexual activity of women reduced by around 40%, and most studies showed a decrease in libido and sexual arousal. COVID-associated sexual dysfunction also had its features across different populations and social groups. However, none investigated the impact of the COVID-19 pandemic on the sexual health of the female population in the Russian Federation.

**Keywords:** females, sexual dysfunction, COVID-19, dyspareunia.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

◀ English

**For citation:**

Natalia V. Artymuk, Maria N. Surina, Alina V. Atalyan, Moamar al-Jefout. COVID-19 and sexual function of women: a review. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 126-132. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Maria N. Surina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 660056, e-mail: masha\_surina@mail.ru

© Natalia V. Artymuk et al.

Сексуальная дисфункция определяется как трудности, с которыми сталкивается человек или пара на любом этапе нормальной сексуальной активности, которая вызывает дистресс и напряженные межличностные отношения [1] и может быть разделена на четыре широкие категории: расстройства сексуального влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства и сексуальные болевые расстройства. Сексуальная функция играет важную роль в нормальной жизни человека, наряду со сном и едой она является одним из основных человеческих побуждений и может проявляться в любой фазе сексуальной активности или в любой период сексуальной жизни и считается важным фактором, определяющим качество жизни взрослых [2].

Сексуальная дисфункция может резко снизить качество жизни многих женщин. Это состояние часто недооценивается и не лечит-

ся. Терминология и системы классификации женской сексуальной дисфункции являются запутанными и сложными, что затрудняет процесс их клинической диагностики [1,2]. Сексуальная дисфункция у женщин имеет сложные физиологические и психологические составляющие, которые требуют тщательного сбора анамнеза и физикального обследования [3].

Социальная стигма в отношении женской сексуальности остается, в большей степени, в западной культуре, и в результате женщины часто избегают или стесняются обсуждать свое сексуальное здоровье с медицинскими работниками. Более того, женщины среднего возраста, как правило, не знают или имеют неправильные представления об условиях, которые могут отрицательно повлиять на их сексуальную жизнь, таких, как, например, менопаузальный генитоуренарный синдром [5].

В США, по данным исследования Clayton AN и соавт. (2017, 2019), 40% женщин предъявляют жалобы на проблемы в сексуальных отношениях [1,2].

Распространенность сексуальной дисфункции у женщин в общей популяции колеблется от 25 до 63% [8]. Однако истинная распространенность ее не известна, что продемонстрировал недавний систематический обзор глобальной распространенности сексуальных расстройств у женщин в менопаузе, проведенный McCool et al. (2016) [9]. Установлено, что основным ограничением при выявлении сексуальных расстройств является субъективный характер дисфункций. Кроме того, на трудности в диагностике также влияют межличностные отношения с партнером и социокультурные факторы [9].

Количество исследований женской сексуальной дисфункции, проводимых в России, в настоящее время ограничено [5–11].

Коган М.И. и соавт. (2008) оценили распространенность сексуальной дисфункции у женщин, проживающих на юге России. Результаты исследования показали, что 45,5% женщин юга России имеют сексуальную дисфункцию: нарушения влечения, возбуждения, увлажнения и оргазма [14].

По данным Artymuk N. et al. (2018), частота сексуальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста в Сибири достигает 55,9–69,4% [10]. В то же время авторы показали, что наиболее важным фактором риска этой проблемы являются беременность и роды, а использование через 6 недель после родов специальных устройств, в основе которых лежит механизм вибрации, значительно снижает симптомы сексуальной дисфункции [11].

Результаты Стеняевой Н.Н. и соавт. (2008) показали, что сексуальная дисфункция выявляется у 16,1% женщин с бесплодием, включая нарушение либидо (84,9%), диспареунию (30,2%) и оргазмическую дисфункцию (13,2%). У пациенток с бесплодием выявлены также скрытые формы сексуальной дисфункции [16].

В программах вспомогательных репродуктивных технологий у 18,34% пациенток выявлены сексуальные дисфункции на уровне заболевания, среди которых преобладают нарушения либидо (25,0%) [17].

Алексеев Б.Е. и соавт. (2013) показали, что наиболее частым нарушением половой функции при депрессивных расстройствах является

снижение либидо. У пациентов с биполярной и униполярной депрессией было обнаружено, что жалоба на снижение либидо является второй по частоте после нарушения сна [12].

Доброхотова Ю.Е. и соавт. (2020) изучали частоту сексуальной дисфункции у 64 пациенток с генитальным пролапсом. Хирургическое лечение проведено 32 пациенткам и 32 пациентки составили контрольную группу. Авторы показали улучшение сексуальной функции и 5-кратное снижение частоты диспареунии ( $p < 0,001$ ) после хирургического лечения пролапса [13].

Коган М.И. и соавт. (2008) определили, что возраст, стресс и менопауза были значимыми факторами риска сексуальной дисфункции у российских женщин [15].

Начало 2020 года характеризовалось пандемией COVID-19. Мировые правительства приняли ограничительные меры, чтобы уменьшить распространение инфекции. Эти меры могли повлиять на сексуальную функцию и качество жизни женщин, живущих со своим партнером [18].

Пандемия COVID-19 коренным образом изменила образ жизни во всем мире. Состояние тревоги заставило население оставаться дома, радикально изменив как межличностные, так и партнерские отношения; работа дома, социальное дистанцирование, постоянное присутствие детей дома, страх перед инфекцией и невозможность физически встречаться с другими людьми изменили сексуальные привычки большинства людей [19].

Предполагается, что на сексуальное и репродуктивное здоровье также повлияют общественные меры реагирования на пандемию, такие как локальные или национальные блокировки, которые вынуждают закрывать медицинские службы, если они не считаются необходимыми, а также последствия физического дистанцирования, ограничений на поездки и экономический спад [20].

Что касается репродуктивного здоровья женщин и COVID 19, то данные исследований и обзоров литературы свидетельствуют о том, что беременность и роды не усугубляют течение НКИ COVID-19. Однако существуют риски некоторых осложнений беременности, а также неонатальных осложнений, как во время беременности, так и в отдаленные сроки после перенесенного НКИ COVID-19, особенно его тяжелых форм. Убедительные данные о возможности вертикального пути пере-

дачи COVID-19 отсутствуют, но этот вопрос требует дальнейшего изучения, также как и вопросы реабилитации беременных, перенесших НКИ COVID-19 [29-35]. Данные по РФ в настоящее время ограничены. По результатам Артымук Н.В. и соавт., доля беременных среди заболевших НКИ COVID-19 в СФО и ДФО составляет 0,82 %. Пневмония регистрируется у 28,4 %, однако течение инфекции у беременных в целом более легкое, чем в общей популяции больных: тяжелая форма НКИ диагностирована у 3,6 % женщин, в отделение реанимации госпитализированы 1,9 % пациенток, необходимость в ИВЛ была у 0,6 % женщин. Случаев материнской и перинатальной смертности на момент публикации зарегистрировано не было, однако окончательно сделать вывод о влиянии НКИ COVID-19 на течение беременности можно будет только после завершения пандемии [20,21].

В настоящее время опубликовано мало исследований о влиянии пандемии COVID-19 на сексуальность женщин, но их результаты противоречивы [18, 19, 21–26].

Так, итальянское исследование Schiavi MC et al. (2020) показало, что эпидемия COVID-19 и ограничительные меры социального дистанцирования негативно повлияли на сексуальную функцию и качество жизни у неинфицированных женщин репродуктивного возраста, которые живут со своими половыми партнерами [18].

Однако предварительные результаты другого итальянского исследования, проведенного Soci A et al. (2020) с участием 1515 респондентов со средним возрастом 21,0 года, показали, что более 40% респондентов сообщили о повышенном сексуальном влечении во время карантина по сравнению с исходным уровнем. Однако в итоге усиление сексуального возбуждения не привело к более высокой частоте половых контактов (18,75% и 15,78% до и во время карантина, соответственно). Более того, авторы сообщают, что сексуальное удовлетворение значительно снизилось во время карантина: более половины респондентов описали полное отсутствие сексуального удовлетворения по сравнению с 7,46% людей до карантина [37].

Британское исследование Louis Jacob et al. (2020) показало, что в выборке из 868 британских взрослых, самоизолировавшихся из-за пандемии COVID-19, распространенность сексуальной активности была ниже 40%. Среди

тех, кто сообщил об особенно низком уровне сексуальной активности, были пожилые женщины, не состоящие в браке, и те, кто воздерживается от употребления алкоголя [38].

Негативное влияние пандемии на сексуальное поведение выявлено в Иране, Италии и Испании [37].

У польских женщин общий балл индекса женской сексуальной функции (FSFI) до пандемии составлял  $30,1 \pm 4,4$  и изменился до  $25,8 \pm 9,7$  во время пандемии. Обнаружена статистически значимая связь между рабочим местом и изменением показателей FSFI до и во время пандемии COVID-19 ( $p < 0,01$ ). Наибольшее снижение показателя FSFI выявлено в группе женщин, которые вообще не работали ( $5,2 \pm 9,9$ ). Более того, результаты этого исследования показали, что религия оказала статистически значимое влияние на уровень тревожности ( $p < 0,01$ ). Это проспективное исследование проводилось дважды с участием 764 пациенток с марта по апрель 2020 года – до и во время социального карантина [36].

В анализ сексуального здоровья были включены 967 участников из Китая. Результаты этого исследования показали, что из-за пандемии COVID-19 и связанных с ней мер сдерживания 22% участников сообщили о снижении сексуального влечения; 41% отметили снижение частоты половых контактов; 30% сообщили об увеличении частоты мастурбации; 20% сообщили о снижении потребления алкоголя до или во время сексуальной активности, а 31% сообщили об ухудшении партнерских отношений во время пандемии [37].

1954 респондента были набраны по рекламе в Facebook из Тайваня. По каждому аспекту своей сексуальной жизни 1,4–13,5% респондентов сообщили о снижении частоты половых контактов или удовлетворенности, а 1,6–2,9% сообщили об увеличении частоты или удовлетворенности. Восприятие риска COVID-19 было значимо и отрицательно связано с частотой сексуальной активности и частотой поиска сексуальных отношений [38].

Исследование в Турции показало: исследование с использованием данных, проведенных за 6–12 месяцев до пандемии, показало увеличение средней частоты половых контактов, тогда как количество участниц, желающих забеременеть, уменьшилось. Женская контрацепция и качество сексуальной жизни также снизились [15].

Сексуальное желание и частота половых контактов значительно увеличились во время пандемии COVID-19, тогда как качество сексуальной жизни значительно снизилось. Перед пандемией участники имели значительно лучшие результаты FSFI по сравнению с результатами во время пандемии (20,52 против 17,56,  $P = 0,001$ ). Пандемия была связана с уменьшением желания забеременеть, уменьшением женской контрацепции и увеличением частоты нарушений менструального цикла [39].

В России исследования влияния пандемии COVID-19 на сексуальную функцию женщин пока еще не проводились.

Используя исходные данные индекса сексуальной функции у случайной выборки российских женщин, изучая их восприятие и опыт социального дистанцирования до и во время пандемии НКИ COVID-19, мы сможем оценить, как воздействие COVID-19 повлияло на индекс сексуальной дисфункции и факторы риска в этот период. Это исследование предоставит новые данные о влиянии факторов, связанных с COVID-19, на сексуальную жизнь участниц и

позволит лучше понять это состояние у российских женщин, которое является довольно малоизученным населением в отношении этой проблемы со здоровьем.

## Заключение

Результаты проведенного обзора современной литературы показали, что пандемия НКИ COVID-19, изменение привычного уклада жизни, необходимость самоизоляции, изменение доходов являлись значимым стрессовым фактором и оказали существенное влияние на репродуктивное и сексуальное здоровье женщин в различных странах мира. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на отдельные позиции сексуальной функции. Изменения сексуальной функции на фоне пандемии НКИ COVID-19 также могут различаться в различных популяциях и этнических группах. Исследования, направленные на изучение влияния пандемии НКИ COVID-19 на сексуальное здоровье женского населения в Российской Федерации, до настоящего времени не проводились.

## Литература / References:

1. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):681-698. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.008>
2. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(2):267-284. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.01.004>
3. Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, Veselis C, Whitmore KE. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract.* 2017;66(12):722-728. PMID: 29202143 <https://www.mdedge.com/familymedicine/article/152848/womens-health/evaluation-and-management-female-sexual-dysfunction>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):e1-e18. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003324>
5. Kingsberg SA, Schaffir J, Faught BM, Pinkerton JV, Parish SJ, Iglesia CB, Gudeman J, Krop J, Simon JA. Female Sexual Health: Barriers to Optimal Outcomes and a Roadmap for Improved Patient-Clinician Communications. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(4):432-443. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7352>
6. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, Atalla E, Cochran SD, First MB, Cohen-Kettenis PT, Arango-de Montis I, Parish SJ, Cottler S, Briken P, Saxena S. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry.* 2016;15(3):205-221. <https://doi.org/10.1002/wps.20354>
7. Flynn KE, Lin L, Bruner DW, Cyranowski JM, Hahn EA, Jeffery DD, Reese JB, Reeve BB, Shelby RA, Weinfurt KP. Sexual Satisfaction and the Importance of Sexual Health to Quality of Life Throughout the Life Course of U.S. Adults. *J Sex Med.* 2016;13(11):1642-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.08.011>
8. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res.* 2005;17(1):39-57. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901250>
9. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev.* 2016;4(3):197-212. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2016.03.002>
10. Artymuk NV, Khapacheva SY. Device-assisted pelvic floor muscle postpartum exercise programme for the management of pelvic floor dysfunction after delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1723541>
11. Артымуков Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2018;(9):99-104 [Artymuk NV, Khapacheva SY. The prevalence of pelvic floor dysfunction symptoms in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(9):99-104. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.99-105>

12. Алексеев Б.Е., Белоус И.М. Сексуальные дисфункции у женщин с психогенными депрессиями. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2013;(1):22-24 [Aleksseev BYe, Belous IM. Sexual dysfunction in women with psychogenic depression. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(1):22-24. (in Rus.)]
13. Доброхотова Ю.Э., Камалов А.А., Слободянюк Б.А., Нагиева Т.С., Хлынова С.А., Димитрова В.И. Особенности сексуальной функции у пациенток с пролапсом гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8):112-119 [Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, vaginal relaxation syndrome – necessity of rehabilitation in the postpartum period. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(8):112-119. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.112-119>
14. Коган М.И., Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Распространенность сексуальных дисфункций у женщин в Ростове-на-Дону. *Урология*. 2008;(6):41-44 [Kogan MI, Kalinchenko SU, Avadiieva NE. [Prevalence of female sexual dysfunction in Rostov on Don]. *Urologiia*. 2008;(6):41-44. (in Rus.)] PMID: 19248598
15. Коган М.И., Калинин С.Ю., Авадиева Н.Э. Факторы риска развития сексуальных дисфункций у женщин России. *Урология*. 2009;(5):8-12 [Kogan MI, Kalinchenko SIu, Avadiieva NE. Sexual dysfunction in Russia: risk factors for women. *Urologiia*. 2009;(5):8-12. (in Rus.)] PMID: 20213909
16. Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Сухих Г.Т. Сексуальная функция и дисфункция при бесплодии у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):22-27 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chausov AA, Sukhikh GT. Seksual'naia funktsiia i disfunktsiia pri besplodii u zhenshchin [Sexual functioning and sexual dysfunction in women with infertility]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2017;117(10):22-27. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201711710122-27>
17. Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А., Григорьев В.Ю., Сухих Г.Т. Психопатологические особенности infertильных женщин с сексуальными дисфункциями, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):51-58 [Stenyaeva NN, Chritinin DF, Chausov AA, Grigoriev VY, Sukhikh GT. Psychopathological characteristics of infertile women with sexual dysfunctions in assister reproductive technologies programs. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2019;119(5):51-58. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911905151>
18. Schiavi MC, Spina V, Zullo MA, Colagiovanni V, Luffarelli P, Rago R, Palazzetti P. Love in the Time of COVID-19: Sexual Function and Quality of Life Analysis During the Social Distancing Measures in a Group of Italian Reproductive-Age Women. *J Sex Med*. 2020;17(8):1407-1413. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.06.006>
19. Ibarra FP, Mehrad M, Di Mauro M, Godoy MFP, Cruz EG, Nilforoushzadeh MA, Russo GI. Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west. *Int Braz J Urol*. 2020;46(suppl.1):104-112. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S116>
20. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;2:41-48 [Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Shifman EM. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Annals of Critical Care*. 2020;2:41-48. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-41-48>
21. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Особенности течения COVID-19 у беременных Дальнего Востока и Сибири. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3): 85-91 [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Shifman EM. Characteristics of the COVID-19 in pregnant women of the Far East and Siberia. *Problemy reproduksii / Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):85-91. (in Rus.)] <https://dx.doi.org/10.17116/repro20202603185>
22. Li G, Tang D, Song B, Wang C, Qunshan S, Xu C, Geng H, Wu H, He X, Cao Y. Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-Sectional, Online Survey Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e20961. <https://dx.doi.org/10.2196/20961>
23. Ko NY, Lu WH, Chen YL, Li DJ, Chang YP, Wu CF, Wang PW, Yen CF. Changes in Sex Life among People in Taiwan during the COVID-19 Pandemic: The Roles of Risk Perception, General Anxiety, and Demographic Characteristics. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):5822. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17165822>
24. Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):98-102. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13193>
25. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-4. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>
26. Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, YuB, Zhou R. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):564. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05274-2>:564
27. Zhang L, Dong L, Ming L, Wei M, Li J, Hu R, Yang J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1): 394. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3>
28. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon LC, Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-111.e14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
29. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100113. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>
30. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
31. Yudin MH. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:681-689. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S47235>
32. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, Ring L, Landau R, Purisch S, Friedman AM, Fuchs K, Sutton D, Andrikopoulou M, Rupley D, Sheen JJ, Aubey J, Zork N, Moroz L, Mourad M, Wapner R, Simpson LL, D'Alton ME, Goffman D. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol*

- MFM.* 2020;2(2):100118. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>
33. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *Am J Roentgenol.* 2020;215(1):127-132. <https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
34. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):819-822. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13901>
35. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, Bao L, Shi Y. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):818-820. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004>
36. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73-76. <https://dx.doi.org/10.1363/46e9020>
37. Cocci A, Giunti D, Tonioni C, Cacciamani G, Tellini R, Poloni G, Cito G, Presicce F, Di Mauro M, Minervini A, Cimino S, Russo GI. Love at the time of the Covid-19 pandemic: preliminary results of an online survey conducted during the quarantine in Italy. *Int J Impot Res.* 2020;32(5):556-557. <https://dx.doi.org/10.1038/s41443-020-0305-x>
38. Jacob L, Smith L, Butler L, Barnett Y, Grabovac I, McDermott D, Armstrong N, Yakkundi A, Tully MA. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in the United Kingdom. *J Sex Med.* 2020;17(7):1229-1236. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.05.001>
39. Fuchs A, Matonóg A, Pilarska J, Sieradzka P, Szul M, Czuba B, Drosdzol-Cop A. The Impact of COVID-19 on Female Sexual Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):E7152. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17197152>

### Сведения об авторах

**Артёмук Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** научное руководство исследованием, определение концепции статьи.

**ORCID:** 0000-0001-7014-6492

**Сурина Мария Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** анализ зарубежных литературных источников, обзор литературы, написание текста.

**ORCID:** 0000-0002-4756-6680

**Аталян Алина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель функциональной группы информационных систем и биостатистики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** обзор литературы.

**ORCID:** 0000-0002-3407-9365

**Моамар Аль-Джефут**, MD, JBO & G, MMed (HR&HG), Ph.D, доцент кафедры репродуктивной медицины и эндоскопической хирургии, отделение акушерства и гинекологии медицинского колледжа и медицинской науки. Университет Объединенных Арабских Эмиратов и медицинский факультет Мута, Университет Мута, Иордания.

**Вклад в статью:** анализ зарубежных источников литературы

**ORCID:** 0000-0002-3720-3237

Статья поступила: 23.10.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

### Authors

**Prof. Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0001-7014-6492

**Dr. Maria N. Surina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4756-6680

**Dr. Alina V. Atalyan**, PhD, Senior Researcher, Head of the Group for Information Systems and Biostatistics, Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk State University, (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** performed the literature search and analysis.

**ORCID:** 0000-0002-3407-9365

**Dr. Moamar Al-Jefout**, MD, JBO&G, MMed (HR&HG), PhD, Associate Professor in Reproductive Medicine & Endoscopic Surgery, Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University & Mutah Medical Faculty, Mutah University, Al-Karak, Jordan.

**Contribution:** performed the literature search and analysis.

**ORCID:** 0000-0002-3720-3237

Received: 23.10.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ I: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ

ВОЛКОВ А.Н.\*, НАЧЕВА Л.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

Молекулярно-генетические методы являются неотъемлемой частью многих современных медико-биологических исследований. Среди них наибольшую распространенность получили технологии, основанные на использовании полимеразной цепной реакции. Данный подход воспроизводит естественный механизм репликации нуклеиновых кислот *in vitro*, ограниченный интересующим исследователя участком генома. ПЦР позволяет быстро и с высокой специфичностью амплифицировать фрагмент генома любого биологического объекта. Это определяет широкие возможности ПЦР-диагностики: от выявления возбудителей инфекционных заболеваний человека до установления генетических причин наследственных и мультифакториальных болезней и идентификации личности в судебной медицине. Предлагаемый цикл лекций посвящен описанию важнейших направлений использования ПЦР и сопутствующих методов в практике медицинских и био-

логических исследований. В данной части речь пойдет о теоретических основах ПЦР-диагностики. Рассматриваются ключевые биологические концепции, положенные в основу данного метода, обсуждаются свойства нуклеиновых кислот как объекта изучения. Особое внимание уделяется манипуляциям и техническим решениям, позволяющим осуществить ПЦР на практике. Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, а также молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности молекулярно-генетические методы исследований.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетические методы, ДНК, ПЦР, электрофорез.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Собственные средства.

### Для цитирования:

Волков А.Н., Начева Л.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. часть I: теоретические основы ПЦР-диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(4): 133-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: volkov\_alex@rambler.ru  
© Волков А.Н. и др.

## LECTURES

# MOLECULAR GENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART I: THEORETICAL BASIS OF PCR DIAGNOSTICS

ALEXEY N. VOLKOV\*\*, LYUBOV V. NACHEVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

Molecular genetic techniques represent an essential part of current biomedical research. Among them, polymerase chain reaction (PCR) is the most widespread. This approach reproduces the natural mechanism of nucleic acid replication *in vitro*, specifically restricted to the region of interest. PCR permits fast and highly specific amplification of the genome fragments belonging to any organism. Therefore, the applications of PCR diagnostics vary from identifying infectious agents to establishing causes of hereditary and multifactorial diseases and to personal identification in forensic medicine. The proposed lecture course discusses the PCR prin-

ciples and cases of its application in biomedical research. Here we describe theoretical concepts and molecular basis of PCR diagnostics as well as chemical features of the nucleic acids. Particular attention is paid to the technical solutions extending the applicability of PCR and to the manipulations for its successful use. The lecture is primarily aimed at biomedical students and junior researchers.

**Keywords:** molecular genetic methods, DNA, PCR, electrophoresis

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part I: Theoretical basis of PCR diagnostics. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(4): 133-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-133-140>

**\*\*Corresponding author:**

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: [volkov\\_alex@rambler.ru](mailto:volkov_alex@rambler.ru)

© Alexey N. Volkov et al.

**Введение**

В одном из сентябрьских номеров 1998 года авторитетное издание «The New York Times» опубликовало примечательную статью под заголовком «Scientist at Work / Kary Mullis; After the 'Eureka,' a Nobelist Drops Out». Статья была посвящена пятилетию вручения Нобелевской премии американскому биохимику Кэри Муллису (Kary Banks Mullis; 28.12.1944 — 07.08.2019). Не вдаваясь в детали публикации, хочется обратить внимание на характеристику, данную инновации автором: «Его изобретение высоко оригинально и значимо, оно фактически разделило биологию на две эпохи: до ПЦР и после ПЦР»<sup>1</sup> (перев. — В.А.Н.).

Трудно себе представить, что после разработки эволюционной теории Ч. Р. Дарвином и открытием законов наследственности Г. И. Менделем в биологии могло произойти что-то не менее грандиозное, способное стать рубежной линией в развитии науки. Изобретение ПЦР (полимеразной цепной реакции) само по себе не обогатило нас новыми знаниями и не подвело теоретическую основу под уже имеющиеся массивы данных, но открыло доселе недостижимые практические возможности для

исследований в различных медико-биологических направлениях. За прошедшие десятилетия ПЦР-исследования настолько прочно вошли в обиход прикладной медицины, что стали одним из незаменимых диагностических методов. Зачастую – едва ли не единственным. Область применения ПЦР-диагностики охватывает широкий спектр исследований от выявления возбудителей инфекционных заболеваний человека до установления генетических причин наследственных и мультифакториальных болезней и идентификации личности в судебной медицине [1–7].

Существует достаточно много учебной и специальной литературы, рассматривающей различные аспекты молекулярно-генетических исследований. Она ориентирована, прежде всего, на подготовленных читателей. Предлагаемый цикл лекций предназначен для учащихся медико-биологических направлений и специалистов, имеющих базовые знания в области биологии. Задача автора – лаконично и без излишней детализации изложить основные концепции и принципы, положенные в основу молекулярно-генетических исследований, осветить важнейшие научно-практические направления их применения, получившие реальное воплощение в повседневной деятельности работника здравоохранения.

Следует оговориться, что молекулярно-генети-

<sup>1</sup> Wade, N. Scientist at Work / Kary Mullis; After the 'Eureka', a Nobelist Drops Out / N. Wade // The New York Times. – 1998. – 15 Sept.

ческие исследования в широком смысле подразумевают использование разнообразных и зачастую чрезвычайно сложных методов изучения генетического материала живых объектов. Далеко не все они стали рутинными и практически значимыми. Так, секвенирование нуклеиновых кислот (НК) чрезвычайно важно для установления нуклеотидной структуры ДНК и РНК и может быть использовано в медицинской практике, например, для выявления новых мутаций, ассоциированных с заболеваниями человека. При этом применение секвенирования для массовой диагностики таких мутаций делает процедуру длительной и/или дорогостоящей [8].

Полимеразная цепная реакция также подразумевает манипуляции с нуклеиновыми кислотами. Однако в данном случае исследователь обычно ограничивается идентификацией специфического участка генома без детального его изучения, что обеспечивает необходимую скорость выполнения анализа в сочетании с простотой и низкой себестоимостью. При этом технологический уровень лабораторного оборудования и требуемая квалификация персонала таковы, что ПЦР-диагностика может быть успешно развернута на базе любого медицинского, образовательного или исследовательского учреждения.

События, связанные с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19, в очередной раз показали, что потенциал использования молекулярно-генетической диагностики в медицине далек от исчерпания. Более того, как и в ряде предшествовавших инцидентов, именно ПЦР-диагностика становится «золотым стандартом» при выявлении патогенных микроорганизмов, несмотря на наличие ряда альтернативных исследовательских методов [9–11].

**Биологические источники и методы получения нуклеиновых кислот для ПЦР-диагностики**

Одним из наименее технологичных, но чрезвычайно важных этапов молекулярно-генетического исследования является получение препаратов нуклеиновых кислот из биологических образцов. К настоящему времени разработаны методики выделения НК практически из любых материалов – от свежих фрагментов тканей до фиксированных препаратов и высушенных образцов [12–17]. Столь же разнообразны и сами способы экстракции НК. Вне зависимости от типа используемого материала универсальным является этап разрушения (лизиса) клеток и клеточных ядер для высвобождения в раствор нуклеиновых кислот. Для этой цели используют мощные детергенты, разрушающие липидный компонент биомембран (например, додецилсульфат натрия), и денатурирующие вещества для дезактивации мембранных и цитоплазматических белков (например, гуанидин тиоцианат).

Дальнейшие манипуляции при выделении НК определяются текущими требованиями к скорости выполнения методики и качеству получаемого препарата. Классическая хлороформ-фенольная экстракция, до сих пор используемая в большинстве научных лабораторий, позволяет получить продукт с высокой концентрацией и степенью очистки НК от примесей (**таблица 1**). При этом большое количество манипуляций увеличивает длительность процедуры и вероятность загрязнения (контаминации) конечного продукта посторонними веществами, в том числе нуклеиновыми кислотами, из других образцов и окружающей среды. Использование летучих и токсичных веществ делает процедуру небезопасной для оператора [16].

Термокоагуляционная экстракция, объединяющая ряд так называемых «экспресс-методов», фактически ограничивается стадией термического лизиса исходного образца и осаждением коагулирующих примесей в присутствии вспомога-

Метод/ Method	Критерий/ Criterion	Производительность/ Throughput	Качество продукта/ Product quality	Риск контаминации/ Risk of contamination	Опасность для здоровья/ Health hazard
Хлороформ-фенольная экстракция Phenol-chloroform extraction		Низкая Low	Высокое High	Высокий High	Высокая High
Термокоагуляционная экстракция Thermocoagulation extraction		Высокая High	Низкое Low	Низкий Low	Низкая Low
Сорбентная экстракция Silica adsorption extraction		Низкая Low	Высокое High	Высокий High	Низкая Low

**Таблица 1.**

Некоторые методы извлечения нуклеиновых кислот из биологических образцов и критерии их эффективности [15–17].

**Table 2.**

Techniques of nucleic acid extraction and criteria defining their efficiency [15–17].

тельных реагентов. Преимущества метода – простота и высокая скорость исполнения, что определяется минимумом манипуляций и снижает вероятность контаминации образца. При этом конечный раствор содержит помимо НК различные продукты распада клеток, а также компоненты реакционной смеси. Некоторые из этих веществ являются потенциальными ингибиторами ПЦР, что может повлиять на результат дальнейшего исследования.

Сорбентная экстракция основана на явлении избирательного осаждения нуклеиновых кислот на частицах диоксида кремния, что облегчает удаление прочих примесей в ходе дальнейшей промывки образца. При высоком качестве получаемого продукта выполняется условие безопасности процедуры для оператора и окружающей среды благодаря отсутствию в протоколе токсичных веществ [15–17]. Недостатки методики (значительное количество манипуляций и сопутствующие этому длительность процедуры и высокая вероятность контаминации) в настоящее время удалось преодолеть путем разработки автоматических станций для выделения НК.

#### Нуклеиновые кислоты – объект изучения при молекулярно-генетическом исследовании

Как следует из определения, молекулярно-генетические исследования подразумевают изучение генетических свойств биологического объекта на молекулярном уровне. Альтернативное название – «генодиагностика» указывает на возможность идентификации и исследования с помощью данных методов отдельных генов (а так-

же некодирующих участков геномов). Таким образом, объектом изучения являются специфические участки ДНК и РНК или целые геномы. Поскольку нуклеиновые кислоты содержат видоспецифическую информацию о каждом живом объекте, в некоторых случаях обнаружение и видовая идентификация нуклеиновой кислоты являются целью исследования, например, при генодиагностике возбудителей инфекционных заболеваний человека [2, 9–11].

Особенностью нуклеиновых кислот, в отличие от белков и некоторых других макромолекул, является отсутствие «узнаваемой» пространственной структуры, присущей только данному биологическому объекту. В задачи генодиагностики входит «прочтение» изучаемого участка НК. Прямое определение нуклеотидной последовательности НК-мишени возможно с помощью ранее упомянутого секвенирования, однако в большинстве случаев приемлемы более простые методы косвенного изучения физико-химических свойств интересующего участка ДНК или РНК.

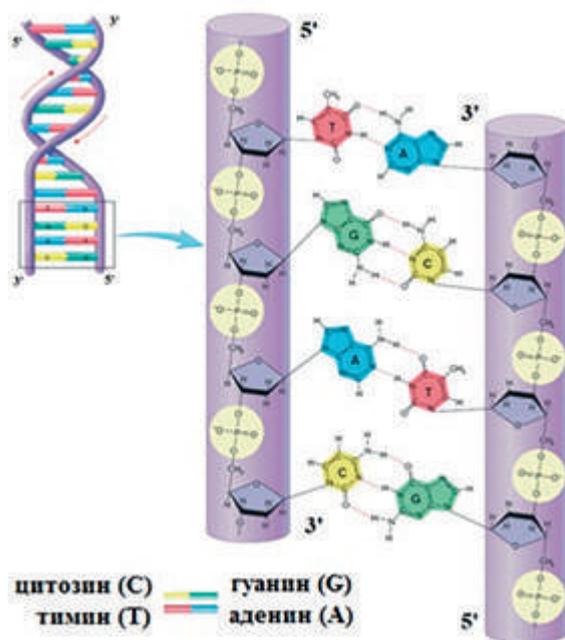
Для того чтобы понять основные принципы такого анализа, прежде всего, следует рассмотреть строение нуклеиновой кислоты (**рисунок 1**).

Как ДНК, так и РНК, являются полинуклеотидами. Каждый нуклеотид, в свою очередь, состоит из трех частей: циклического моносахарида-пентозы (дезоксирибозы или рибозы); азотистого основания, присоединенного к 1'-атому углерода пентозы, и остатка фосфорной кислоты, присоединенного к 5'-атому углерода пентозы. Взаимодействие между нуклеотидами в одной цепи НК осуществляется путем образования фосфодиэфирной связи между 5'-фосфатом предшествующего нуклеотида и одной из ОН-групп пентозы (3'-ОН группой) следующего нуклеотида. Очевидно, что крайние нуклеотиды одной цепи будут нести либо свободную 5'-Ф группу (это 5'-конец НК), либо свободную 3'-ОН группу (это 3'-конец НК) [18].

В отличие от РНК, ДНК образует регулярную двунитевую структуру, образованную антипараллельными полинуклеотидными нитями таким образом, что 5'-конец одной из них располагается напротив 3'-конца другой. Такая конфигурация позволяет компенсировать естественную «скошенность» каждой из нитей ДНК при их сближении, но даже и в этом случае для повышения стабильности ДНК вынуждена принять структуру спирали. При максимальном сближении двух нитей ДНК становится возможным формирование поперечных водородных связей между азо-

**Рисунок 1.**  
Структура ДНК (из [18]).

**Figure 1.**  
DNA structure (from [18]).



тистыми основаниями противолежащих участков. Хотя единичная водородная связь является слабой, большое их количество способно прочно удерживать вместе комплементарные нити ДНК. Обязательным условием эффективного взаимодействия двух цепей является комплементарность оснований. Несоответствие оснований – «мисматч» (от англ. *mismatch* – несоответствие), возникающее например, вследствие мутаций, приводит к локальному снижению стабильности двунитевой структуры [18].

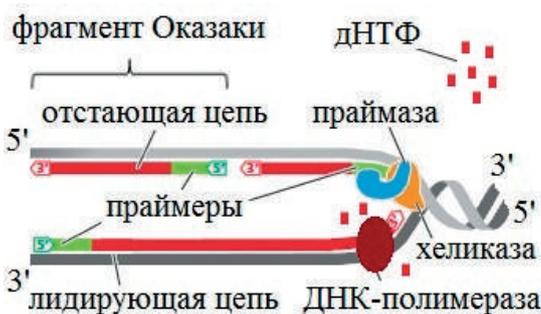
**ПЦР как модель естественного механизма репликации ДНК in vitro**

Строго говоря, ПЦР не является «изобретением», скорее, это «открытие» природного механизма репликации ДНК, который позднее удалось реализовать вне клетки. В естественных условиях для удвоения ДНК включается целый ансамбль клеточных ферментов и вспомогательных веществ [19–21]. Прежде всего, двунитевая ДНК должна быть разделена на одиночные нити, что осуществляется хеликазой (рисунок 2).

В дальнейшем одиночные нити поддерживаются в свободном состоянии дестабилизирующими белками. В это же время в области расплетения ДНК (репликационная вилка) другой фермент – праймаза на однострессовой ДНК-матрице синтезирует короткую олигонуклеотидную заправку (праймер) для будущей дочерней цепи.

ДНК-полимераза распознает свободную 3'-ОН группу праймера и начинает последовательно присоединять к ней нуклеотиды, комплементарные матрице. Предшественниками нуклеотидов являются дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (дНТФ) четырех типов (дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ), которые одновременно являются и строительным материалом для дочерней цепи, и макроэргами благодаря наличию в своем составе трех фосфатных групп. Направление синтеза дочерней цепи ДНК всегда одно – от 5'-конца к 3'-концу. Для синтеза лидирующей цепи достаточно одного праймера, она образуется непрерывно, следуя за хеликазой. Для построения отстающей цепи требуется множество праймеров, поэтому она синтезируется в виде фрагментов Оказаки, которые позднее будут соединены вместе еще одним ферментом – ДНК-лигазой [19–21].

В ходе ПЦР также осуществляется процесс репликации НК, однако он повторяется многократно, приводит к образованию многочисленных копий целевого участка и потому называется амплификацией. Для генодиагностики обычно выбирается один или несколько относительно



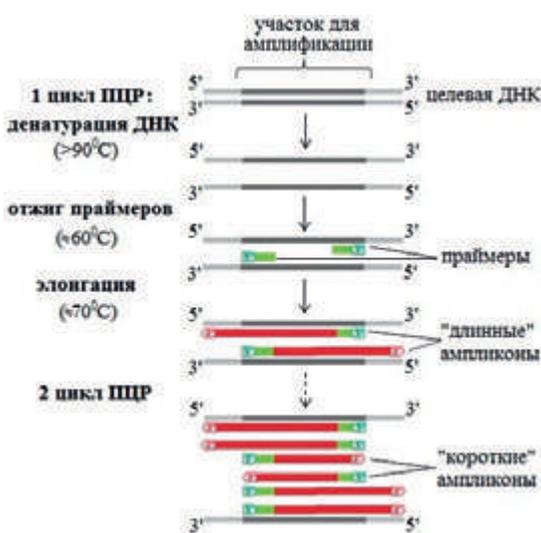
**Рисунок 2.**  
Схема репликации фрагмента ДНК.

**Figure 2.**  
Replication of a DNA fragment.

коротких участков НК, а не весь геном. В систему вводятся искусственные праймеры, комплементарные концам изучаемой области, что автоматически ограничивает участок амплификации (рисунок 3). При этом отпадает необходимость в праймазе. Становится очевидным, что для разработки любой ПЦР-системы необходимы знания о нуклеотидной последовательности НК-мишени.

По этой причине созданию протокола для ПЦР предшествует секвенирование, по крайней мере, концевых частей области НК, которую предполагается амплифицировать [19, 22].

В искусственных условиях довольно сложно обеспечить условия для согласованной работы всех элементов клеточного репликационного ансамбля, поэтому основной задачей при создании ПЦР стало упрощение системы с сохранением ее работоспособности и эффективности. Установлено, что ДНК можно многократно нагревать до температуры более 90°C, что приводит к разрушению водородных связей и разделению нитей (денатурация, или плавление). Последующее охлаждение сопровождается восстановлением двунитевой спирали (ренатурация). Контролируемое



**Рисунок 3.**  
Этапы ПЦР.

**Figure 3.**  
PCR stages.

нагревание-охлаждение системы позволяет избавиться от хеликазы и дестабилизирующих белков на стадии образования однострессовой матрицы. Однако остается еще один элемент системы, заменить или устранить который невозможно, – это ДНК-полимераза.

В условиях постоянного нагревания этот фермент будет подвергаться тепловой денатурации и «выключать» ПЦР. Прошло достаточно много времени с момента открытия ПЦР, прежде чем ученым удалось обнаружить в природе и научиться получать в достаточном количестве термостабильную ДНК-полимеразу. В настоящее время большинство протоколов ПЦР основаны на использовании ДНК-полимеразы из термофильной бактерии *Thermus aquaticus* – Taq-полимеразы, проявляющей максимальную активность при температуре более 70°C и относительно стабильную при более высоких температурах [23, 24].

Таким образом, стандартная ПЦР-система включает единственный фермент – Taq-полимеразу или аналогичный, помещенный в буфер с оптимальными физико-химическими свойствами. Пара искусственных праймеров обеспечивает узнавание и амплификацию специфического участка НК, а дНТФ, как и в клеточной системе, служат материалом будущих копий НК-мишени [19–22].

ПЦР является циклическим процессом. На первом этапе система нагревается до температуры плавления ДНК для образования однострессовой матрицы. Затем ПЦР-смесь охлаждается до 50–60°C. На этом этапе становится возможным формирование водородных связей и присоединение (отжиг) праймеров к комплементарным участкам ДНК. Наконец, на стадии элонгации при температуре около 70°C Taq-полимераза наращивает праймеры до более длинных полинуклеотидов в направлении 5' → 3'. При этом расходуются присутствующие в системе дНТФ.

Продукты амплификации называются ампликонами. В ходе первого цикла ПЦР образуются «длинные» ампликоны, превышающие длину изучаемого участка. Это объясняется отсутствием ограничителя для работы Taq-полимеразы в области образующегося 3'-конца ампликона. В последующих циклах, которые включают те же стадии, что и первый, «длинные» ампликоны, наряду с исходной ДНК, сами становятся матрицами для амплификации. При этом уже со второго цикла в системе появляются «короткие» ампликоны, соответствующие по длине изучаемому участку ДНК. Именно они в дальнейшем будут накапли-

ваться экспоненциально, обеспечивая «цепной» характер ПЦР [19–22].

Остается добавить, что весь процесс ПЦР осуществляется без участия человека. Предварительно подготовленная в микропробирке ПЦР-смесь с внесенным раствором НК (или без нее – на данном этапе это может быть не известно) помещается в амплификатор (термоциклер). Амплификатор по заданной программе осуществляет циклическое изменение температурного режима на протяжении 30–40 циклов, при этом в системе накапливается достаточное для идентификации и исследования количество ампликонов. Современные форматы ПЦР обладают чрезвычайно высокой чувствительностью и способны успешно амплифицировать даже единичные копии исходной НК. Однако коммерческие тест-системы, предназначенные для выявления патогенных микроорганизмов, обычно обладают аналитической чувствительностью от 1000 копий НК в 1 мл исходного клинического образца.

#### **Анализ результата ПЦР – этап детекции**

Проведение ПЦР в рамках генодиагностики означает выполнение ключевого, но не завершающего этапа исследования. В ходе процесса в реакционной смеси не происходит видимых изменений, свидетельствующих о накоплении ампликонов. С другой стороны, ампликоны (а также неизрасходованные праймеры) аналогичны небольшим фрагментам двунитевой ДНК, которая могла присутствовать в растворе с момента приготовления смеси. Например, при выявлении микроорганизмов в исходном биологическом образце всегда присутствуют и клетки носителя – человека. На стадии выделения нуклеиновых кислот ДНК человека экстрагируется наряду с НК паразита и неизбежно оказывается в ПЦР-смеси. Таким образом, после проведения ПЦР заключительной задачей является отличить образовавшиеся целевые ампликоны от прочих НК, что и обозначается термином «детекция» [22].

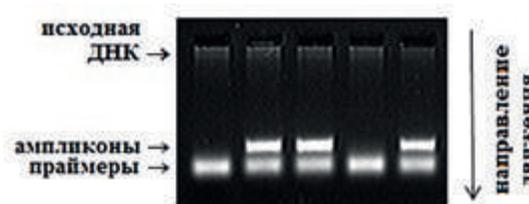
Исторически наиболее ранним и все еще распространенным способом детекции является электрофоретическое разделение НК. Оно базируется на двух основных принципах. Во-первых, НК обладают отрицательным зарядом (за счет фосфатных групп) и потому способны в постоянном электрическом поле двигаться в сторону анода [18]. Во-вторых, подвижность НК в электрическом поле обратно пропорциональна длине (или массе) фрагмента НК. Электрофорез проводят в полужидкой среде (геле) с агарозой или полиакриламидом в качестве связующего вещества, их

концентрация подбирается с учетом предполагаемого размера ампликонов и должна обеспечивать хорошие сортирующие свойства геля [25].

Результат электрофоретического разделения НК оценивается визуально, поэтому необходимо специфическое окрашивание этих макромолекул. Традиционно нуклеиновые кислоты идентифицируют с помощью интеркалирующих красителей, способных связываться почти исключительно с ними за счет встраивания между нуклеотидами параллельно плоскости азотистых оснований. Наиболее распространенными интеркалирующими красителями являются бромистый этидий и SYBR Green, в комплексе с ДНК они дают соответственно красно-оранжевую и зеленую флуоресценцию при УФ-возбуждении. Краситель обычно вводится в состав электрофоретического геля на стадии его приготовления. В процессе движения НК не только разделяются по размеру, но и связываются с красителем. Визуализация результата разделения происходит после завершения процесса путем помещением пластинки геля на трансиллюминатор, содержащий УФ-облучатель [25].

Геномная ДНК обладает достаточно большим размером, чтобы задержаться в стартовых ячейках и обладает небольшой подвижностью (**рисунок 4**).

При наличии в составе исходного образца ДНК-мишени, комплементарной праймерам, продуктом ПЦР становятся ампликоны. Яркость полос ампликонов на электрофореграмме обычно пропорциональна концентрации исходных ДНК-матриц, но для точной количественной оценки этого параметра используются альтерна-



**Рисунок 4.**

Фрагмент электрофореграммы при детекции результатов ПЦР

**Figure 4.**

Electrophoretic detection of PCR results

тивные методы анализа, например ПЦР с детекцией «в реальном времени». Наконец, праймеры также способны связываться с красителем и являются как фракция наиболее коротких и наиболее подвижных ДНК-фрагментов.

Завершая анализ теоретических основ проведения генодиагностики, основанной на ПЦР, можно заключить, что данная группа методов направлена, прежде всего, на выявлении искомой последовательности в ДНК или РНК. Для осуществления исследования необходимы знания о нуклеотидном составе данной НК-мишени, на основании которых разрабатываются праймеры для осуществления собственно ПЦР. При ПЦР-амплификации происходит размножение данного участка с использованием в качестве матрицы минимального количества НК, что определяется «цепным» характером ПЦР. При этом достигается высокая специфичность реакции за счет избирательного связывания праймеров с уникальными участками мишени. Идентификация ампликонов в ПЦР-смеси является завершающей стадией генодиагностики. Причем современные модификации ПЦР-анализа позволяют провести как качественный анализ образца с целью выяснения наличия или отсутствия искомой НК, так и количественный анализ для установления ее концентрации.

## Литература / References:

- Zhu H, Zhang H, Xu Y, Laššáková S, Korabečná M, Neužil P. PCR past, present and future. *BioTechniques*. 2020;69(4):317-325. <https://dx.doi.org/10.2144/btn-2020-0057>
- Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8:108. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.00108>
- Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю., Ларионов А.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(3):186-192 [Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EYu, Larionov AV. The genetic diagnostics of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(3):186-192. (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>
- Tong Y, Shen S, Jiang H, Chen Z. Application of digital PCR in detecting human diseases associated gene mutation. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(4):1718-1730. <https://dx.doi.org/10.1159/000484035>
- Волков А.Н., Лошакова Л.Ю. Значение полиморфизма генов человека, участвующих в амелогенезе и формировании микросреды ротовой полости, для развития кариеса зубов. *Медицинская генетика*. 2011;10(2):12-16 [Volkov AN, Loshakova LJ. Polymorphism of human genes involved in amelogenesis and formation of microenvironment in mouth for the development of dental caries. *Medical Genetics*. 2011;10(2):12-16. (In Russ.)]
- Дружинин В.Г., Волков А.Н., Глушков А.Н., Головина Т.А., Минина В.И., Ингель Ф.И., Ларионов А.В., Мейер А.В., Лунина А.А., Толочко Т.А., Ахальцева Л.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Юрченко В.В. Роль полиморфизма генов репарации в оценке чувствительности генома человека к воздействию сверхнормативных концентраций радона. *Гигиена и санитария*. 2011;5:26-30 [Druzhinin VG, Volkov AN, Glushkov AN, Golovina TA, Minina VI, Ingel FI, Larionov AV, Meyer AV, Lunina AA, Tolochko TA, Akhaltseva LV, Krivtso-

- va EK, Yurtseva NA, Yurchenko VV. Role of repair gene polymorphism in estimating the sensitivity of human genome to excess radon concentrations. *Hygiene & Sanitation* (Russian Journal). 2011;5:26-30. (In Russ.).]
7. Cavanaugh SE, Bathrick AS Direct PCR amplification of forensic touch and other challenging DNA samples: A review. *Forensic Sci Int Genet*. 2018;32:40-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2017.10.005>
  8. Petersen B, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet*. 2017;18(1). <https://dx.doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>
  9. Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, Hope M. Diagnostic tools for Coronavirus disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR viral nucleic acid testing. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215. <https://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23418>
  10. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, Zeng B, Li Z, Li X, Li H. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*. 2020;126:108961. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>
  11. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-3835. <https://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
  12. Ghatak S, Muthukumar RB, Nachimuthu SK. A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis. *J Biomol Tech*. 2013;24:224-231. <https://dx.doi.org/10.7171/jbt.13-2404-001>
  13. Hue NT, Chan NDH, Phong PT, Linh NTT, Giang NDT. Extraction of human genomic DNA from dried blood spots and hair roots. *Int J Biosci Biochem Bioinforma*. 2012;2(1):21-26.
  14. Khare P, Raj V, Chandra S, Agarwal S. Quantitative and qualitative assessment of DNA extracted from saliva for its use in forensic identification. *J Forensic Dent Sci*. 2014;6(2):81-85.
  15. Волков А.Н. Фиксированные лимфоциты человека как источник ДНК для ПЦР-диагностики. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(12):819-821 [Volkov AN. The fixed human lymphocytes as a source of DNA for polymerase chain reaction diagnostic. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(12):819-821. (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-819-821>
  16. Green MR, Sambrook J. Isolation and quantification of DNA. *Cold Spring Harb Protoc*; 2018. <https://dx.doi.org/10.1101/pdb.top093336>
  17. Katevatis C, Fan A, Klapperich CM. Low concentration DNA extraction and recovery using a silica solid phase. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176848. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176848>
  18. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. 6th ed. New York-London: Garland Science Publishing; 2015.
  19. Pierce BA. *Genetics: A conceptual approach*. New York: WH Freeman and Company; 2012.
  20. Браун Т.А. *Геномы*. М.–Ижевск: Институт компьютерных исследований; 2011. [Brown TA. *Genoms 3*. Moscow-Izhevsk : Institut komp'yuternyh issledovaniy; 2007. (In Russ.).]
  21. Кребс Дж., Голдштейн Э, Килпатрик С. *Гены по Льюину*. М.: Лаборатория знаний; 2017 [Krebs JE, Goldstein ES, Kilpatrick ST. *Lewin's Genes X Boston*. Moscow: Laboratorija znaniy; 2011. (In Russ.).]
  22. Li D, Zhang J, Li J. Primer design for quantitative real-time PCR for the emerging Coronavirus SARS-CoV-2. *Theranostics*. 2020;10(16):7150-7162. <https://dx.doi.org/10.7150/thno.47649>
  23. Potapov V, Ong JL. Examining sources of error in PCR by single-molecule sequencing. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169774. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169774>
  24. Chen S, Zheng X, Cao H, Jiang L, Liu F, Sun X. A simple and efficient method for extraction of Taq DNA polymerase. *Electronic Journal of Biotechnology*. 2015;18:355-358. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejbt.2015.08.001>
  25. Green MR, Sambrook J. Analysis of DNA by agarose gel electrophoresis. *Cold Spring Harb Protoc*; 2019(1). <https://dx.doi.org/10.1101/pdb.top100388>

## Сведения об авторах

**Волков Алексей Николаевич**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

**Начева Любовь Васильевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-3148-8788

Статья поступила: 23.09.2020г.

Принята в печать: 30.11.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Alexey N. Volkov**, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

**Prof. Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-3148-8788

Received: 23.09.2020

Accepted: 30.11.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.