

# МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Вероника Скворцова, д. м. н., профессор, член-корр. РАН

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА** Игорь Берзин, д. м. н., профессор;

Дарья Крючко, д. м. н., доцент

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ** Всеволод Белоусов, д. б. н., профессор, член-корр. РАН;

Антон Кескинов, к. м. н.;

Валентина Гейдебрехт, к. б. н.

**ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР** Евгений Лукьянов

**ПЕРЕВОДЧИКИ** Надежда Тихомирова, Вячеслав Витюк

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА** Марины Дорониной

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**В. К. Агапов**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**А. В. Богомолов**, д. т. н., профессор (Москва, Россия)

**А. Н. Бойко**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**В. Н. Болехан**, д. м. н., доцент (Москва, Россия)

**И. В. Борисевич**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**А. Ю. Бушманов**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**Р. Валента**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**С. Э. Восканян**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**Н. А. Дайхес**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**С. В. Дударенко**, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)

**К. А. Зыков**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**Л. А. Ильин**, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Н. Н. Каркищенко**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**Р. Р. Каспранский**, к. м. н. (Москва, Россия)

**М. А. Лагарькова**, д. б. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**Ю. В. Лобзин**, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**В. В. Никифоров**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**В. Н. Олесова**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**Р. В. Петров**, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Б. А. Поляев**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**А. С. Радилов**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**В. Л. Рейнюк**, д. м. н., доцент (Москва, Россия)

**В. Р. Рембовский**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**А. С. Самойлов**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**С. В. Сидоренко**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**В. И. Сергиенко**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**С. В. Сидоркевич**, д. м. н. (Москва, Россия)

**К. К. Стяжкин**, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

**А. В. Троицкий**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**А. Н. Усков**, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)

**И. Б. Ушаков**, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**М. Р. Хаитов**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**С. М. Юдин**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**А. В. Аклев**, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)

**С. А. Аракелов**, к. б. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**В. П. Баклашев**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**М. О. Дегтева**, к. т. н. (Челябинск, Россия)

**Н. В. Ефименко**, д. м. н., профессор (Пятигорск, Россия)

**Е. В. Казакевич**, д. м. н., профессор (Архангельск, Россия)

**В. П. Катунцев**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**В. А. Климанов**, д. ф.-м. н., профессор (Москва, Россия)

**Д. В. Клинов**, к. ф.-м. н. (Москва, Россия)

**Н. А. Кошурникова**, д. м. н., профессор (Озерск, Россия)

**И. П. Миннуллин**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**И. Г. Мосягин**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**О. М. Панасенко**, д. б. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**В. А. Рогожников**, д. м. н. (Москва, Россия)

**С. А. Романов**, к. б. н. (Озерск, Россия)

**С. А. Сотниченко**, д. м. н. (Владивосток, Россия)

**Т. Г. Суранова**, к. м. н., доцент (Москва, Россия)

**Р. М. Тахауов**, д. м. н., профессор (Северск, Россия)

**Н. К. Шандала**, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

**С. М. Шинкарев**, д. т. н. (Москва, Россия)

**Г. А. Шипулин**, к. м. н. (Москва, Россия)

**Т. В. Яковлева**, д. м. н. (Москва, Россия)

**ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ** editor@fmba.press

**ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ** editor@fmba.press

**СОТРУДНИЧЕСТВО** manager@fmba.press

**АДРЕС РЕДАКЦИИ** Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1, г. Москва, 123182, Россия

Журнал включен в Scopus в 2022 г.

Журнал включен в РИНЦ, IF 2018: 0,570

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 1292)

Здесь находится открытый архив журнала



ВЫСШАЯ  
АТТЕСТАЦИОННАЯ  
КОМИССИЯ (ВАК)



DOI выпуска: 10.47183/mes.2023-02

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № ФС77-25124 от 27 июля 2006 года

Учредитель и издатель: Федеральное медико-биологическое агентство fmba.gov.ru

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 30.06.2023

Тираж 500 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula  
www.print-formula.ru

# EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

**EDITOR-IN-CHIEF** Veronika Skvortsova, DSc, professor, RAS corresponding member

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** Igor Berzin, DSc, professor;

Daria Kryuchko, DSc

**EDITORS** Vsevolod Belousov, DSc, professor, RAS corresponding member;

Anton Keskinov, PhD;

Valentina Geidebrekht, PhD

**TECHNICAL EDITOR** Evgeny Lukyanov

**TRANSLATORS** Nadezda Tikhomirova, Vyacheslav Vityuk

**DESIGN AND LAYOUT** Marina Doronina

## EDITORIAL BOARD

**Agapov VK**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Bogomolov AV**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Boyko AN**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Bolekhan WN**, DSc, docent (Moscow, Russia)

**Borisevich IV**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Bushmanov AY**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Valenta R**, PhD, professor (Moscow, Russia)

**Voskanyan S**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Daikhes NA**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Dudarenko SV**, DSc (Saint-Petersburg, Russia)

**Zykov KA**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Ilyin LA**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Karkischenko NN**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Kaspranskiy RR**, PhD (Moscow, Russia)

**Lagarkova MA**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Lobzin YV**, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Nikiforov VV**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Olesova VN**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Petrov RV**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Polyaev BA**, DSc (Moscow, Russia)

**Sadilov AS**, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Rejniuk VL**, DSc, docent (Moscow, Russia)

**Rembovsky VR**, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Samoilov AS**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Sergienko VI**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Sidorenko SV**, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Sidorkevich SV**, DSc (Moscow, Russia)

**Styazhkin KK**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Troitsky AV**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Uskov AN**, DSc, docent (Saint-Petersburg, Russia)

**Ushakov IB**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Khaitov MR**, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Yudin SM**, DSc, professor (Moscow, Russia)

## ADVISORY BOARD

**Akleev AV**, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia)

**Arakelov SA**, PhD, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Baklaushev VP**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Degteva MO**, PhD (Chelyabinsk, Russia)

**Efimenko NV**, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)

**Kazakevich EV**, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)

**Katuntsev VP**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Klimanov VA**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Klinov DV**, PhD (Moscow, Russia)

**Koshurnikova NA**, DSc, professor (Ozersk, Russia)

**Minnullin IP**, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Mosyagin IG**, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

**Panasenko OM**, DSc, member of RAS, professor (Moscow, Russia)

**Rogozhnikov VA**, DSc, (Moscow, Russia)

**Romanov SA**, PhD (Ozersk, Russia)

**Sotnichenko SA**, DSc (Vladivostok, Russia)

**Suranova TG**, PhD, docent (Moscow, Russia)

**Takhauov RM**, DSc, professor (Seversk, Russia)

**Shandala NK**, DSc, professor (Moscow, Russia)

**Shinkarev SM**, DSc (Moscow, Russia)

**Shipulin GA**, PhD (Moscow, Russia)

**Yakovleva TV**, DSc (Moscow, Russia)

**SUBMISSION** editor@fmba.press

**CORRESPONDENCE** editor@fmba.press

**COLLABORATION** manager@fmba.press

**ADDRESS** Volokolamskoe shosse, 30, str. 1, Moscow, 123182, Russia

Indexed in Scopus in 2022

Indexed in RSCI. IF 2018: 0,570

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 1292)

Open access to archive

Scopus®

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
LIBRARY.RU



ВЫСШАЯ  
АТТЕСТАЦИОННАЯ  
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.47183/mes.2023-02

The mass media registration certificate № 25124 issued on July 27, 2006

Founder and publisher: Federal medical-biological agency fmba.gov.ru

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License [www.creativecommons.org](http://www.creativecommons.org)



Approved for print 30.06.2023

Circulation: 500 copies. Printed by Print.Formula  
[www.print-formula.ru](http://www.print-formula.ru)

<b>ОБЗОР</b>	<b>5</b>
<b>Подходы к разработке дендритноклеточных и неоантигенных противоопухолевых вакцин</b> Н. А. Бугаев-Макаровский, П. В. Ершов, А. Г. Волкова, А. С. Макарова, А. А. Кескинов	
<b>Approaches to the development of the dendritic cell and neoantigen-based antitumor vaccines</b> Bugaev-Makarovskiy NA, Ershov PV, Volkova AG, Makarova AS, Keskinov AA	
<b>ОБЗОР</b>	<b>16</b>
<b>Проблемы оценки риска здоровью при химическом загрязнении окружающей среды</b> М. М. Салтыкова	
<b>Health risk assessment problems in the setting of chemical pollution of the environment</b> Saltykova MM	
<b>ОБЗОР</b>	<b>21</b>
<b>Роль радиологических методик и гибридного метода ПЭТ-МРТ в диагностике фармакорезистентной эпилепсии</b> М. Б. Долгушин, Т. М. Ростовцева, А. В. Дуюнова, Р. В. Надеяев, М. М. Берегов	
<b>Role of radiology techniques and hybrid PET-MRI technique in the diagnosis of pharmacoresistant epilepsy</b> Dolgushin MB, Rostovtseva TM, Duyunova AV, Nadelyaev RV, Beregov MM	
<b>ОБЗОР</b>	<b>33</b>
<b>Метаболический синдром: риски в детско-юношеском спорте</b> А. А. Павлова, С. О. Ключников, М. С. Тарасова, В. С. Фещенко, А. В. Жолинский, С. А. Парастаев	
<b>Metabolic syndrome: risks in youth sports</b> Pavlova AA, Klyuchnikov SO, Tarasova MS, Feshchenko VS, Zholinsky AV, Parastayev SA	
<b>ОБЗОР</b>	<b>41</b>
<b>Особенности курации спортсменов при затяжных вариантах течения COVID-19</b> Л. А. Балькова, А. В. Жолинский, М. С. Тарасова, С. А. Ивянский, С. А. Базанович, М. В. Ширманкина, Р. А. Беспалов, П. В. Ефимов, Ж. В. Гришина, С. А. Парастаев	
<b>Particularities of curation of athletes with protracted course of COVID-19</b> Balykova LA, Zholinsky AV, Tarasova MS, Ivyanskiy SA, Bazanovich SA, Shirmankina MV, Bespalov RA, Efimov PV, Grishina ZhV, Parastaev SA	
<b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>	<b>51</b>
<b>Сиблинговая позиция как условие формирования некоторых формально-динамических особенностей спортсменов</b> С. В. Горнов, О. В. Ракитина, Т. В. Богун	
<b>Sibling position as a condition for the formation of some formal and dynamic features of athletes</b> Gornov SV, Rakitina OV, Bogun TV	
<b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>	<b>58</b>
<b>Взаимосвязь вариантов иммунного реагирования с уровнем кортизола и адреналина при охлаждении</b> В. П. Патракеева, Е. В. Контиевская	
<b>The relationship between the variants of immune response and the cortisol and adrenaline levels associated with cooling</b> Patrakeeva VP, Kontievskaya EV	
<b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>	<b>63</b>
<b>Оценка обеспеченности витамином D, кальцием и фосфором лиц, проходящих службу в условиях Арктики</b> Р. С. Рахманов, Д. А. Нарутдинов, Е. С. Богомолова, С. А. Разгулин, Г. Г. Бахмудов, Л. Л. Зайцев	
<b>Assessment of the vitamin D, calcium and phosphorus sufficiency in individuals deployed in Arctic</b> Rakhmanov RS, Narutdinov DA, Bogomolova ES, Razgulin SA, Bakhmudov GG, Zaitsev LL	

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

69

**Нейрофизиологический метод исследования изменения активности сети пассивной работы головного мозга**

С. А. Гуляев, Л. М. Ханухова, А. А. Гармаш

**Neurophysiological method for studying changes in the brain's default mode network activity**

Gulyaev SA, Khanukhova LM, Garmash AA

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

77

**Иммунные реакции при лимфоме Ходжкина**

В. П. Патракеева, Л. К. Добродеева

**Immune responses associated with Hodgkin lymphoma**

Patrakeeva VP, Dobrodeeva LK

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

85

**Оценка влияния хронического облучения на преждевременное старение Т-лимфоцитов человека на основе нестабильных хромосомных aberrаций**

А. В. Возилова

**Assessment of the effect of chronic exposure on premature aging of human T-lymphocytes based on unstable chromosome aberrations**

Vozilova AV

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

91

**Лечебная эффективность N-холинолитика N,N-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламина на моделях некардиогенного отека легких**

М. В. Мелихова, К. А. Краснов, М. А. Рожко, Н. В. Лапина, А. А. Краснова

**Therapeutic efficacy of N-cholinolytic drug N,N-diethyl-5,5-diphenyl-2-pentynylamine in models of non-cardiogenic pulmonary edema**

Melikhova MV, Krasnov KA, Rozhko MA, Lapina NV, Krasnova AA

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

98

**Влияние гидрокарбоната натрия на формирование гастростаза у крыс при моделировании миелоабляционной химиотерапии циклофосфаном**

О. А. Вакуненко, Ю. Ю. Ивницкий, О. Н. Гайкова, А. А. Козлов, Т. В. Шеффер

**Effect of sodium bicarbonate on the development of gastric stasis in the rat model of myeloablative chemotherapy with cyclophosphamide**

Vakunenkova OA, Ivnitsky JuJu, Gaykova ON, Kozlov AA, Schäfer TV

**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

105

**Изучение возможности взаимодействия различных металлов с альфа-2-макроглобулином и другими белками крови человека *in vitro***

В. Н. Зорина, Е. А. Евдокимова, В. Л. Рейнюк

**Assessing the possibility of interactions of various metals with alpha-2-macroglobulin and other human blood proteins *in vitro***

Zorina VN, Evdokimova EA, Rejniuk VL

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

112

**Трансмитральная миозектомия и протезирование митрального клапана из минидоступа при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии**

И. Д. Земляничков, А. В. Царегородцев, Х. Н. Нгуен, Р. Ферзалиева, А. А. Дрождина

**Mini-invasive transmitral myectomy and mitral valve replacement in obstructive hypertrophic cardiomyopathy case**

Zemlyannikov ID, Tsaregorodtsev AV, Nguyen HN, Ferzalieva ZR, Drozhkina AA

## ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНЫХ И НЕОАНТИГЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН

Н. А. Бугаев-Макаровский, П. В. Ершов <sup>✉</sup>, А. Г. Волкова, А. С. Макарова, А. А. Кескинов

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Среди неинфекционных заболеваний одной из ведущих патологий по количеству пациентов и показателям летальности являются злокачественные новообразования (ЗНО). Для терапии ЗНО есть несколько принципиальных подходов, однако ни один из них не является универсальным и не обладает высоким уровнем клинического ответа. Кроме того, для всех подходов характерно большое количество нежелательных побочных явлений. Наиболее перспективным в настоящее время считают применение иммунотерапии — как самостоятельный подход либо в комбинации с другими видами терапии. Иммунотерапия обычно представляет собой использование специфических антител (ингибиторов иммунных контрольных точек) либо применение специальных биопродуктов, таких как дендритные клетки (ДК) и искусственно синтезированные пептиды, например, неоантигены (НА). В обзоре рассмотрены стратегии разработки противоопухолевых вакцин на основе ДК и НА, возможности их усовершенствования и эффективность комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Представлена также сводка актуальных в настоящее время клинических испытаний ДК- и НА-вакцин с кратким анализом базовых стратегий, достижений и трудностей, с которыми сталкиваются разработчики данного вида вакцин.

**Ключевые слова:** дендритные клетки, дендритноклеточная вакцина, неоантигены, неоантигенные вакцины, терапия онкологических заболеваний, таргетная терапия, клеточные технологии

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в создание, написание и корректировку данной обзорной статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Павел Викторович Ершов  
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, г. Москва, 119121, Россия; pershov@cspfmba.ru

**Статья получена:** 10.05.2023 **Статья принята к печати:** 29.05.2023 **Опубликована онлайн:** 28.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.019

## APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE DENDRITIC CELL AND NEOANTIGEN-BASED ANTITUMOR VACCINES

Bugaev-Makarovskiy NA, Ershov PV <sup>✉</sup>, Volkova AG, Makarova AS, Keskinov AA

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Malignant neoplasms occupy a leading place among non-communicable diseases based on the number of patients and mortality rate. There are several fundamental approaches to cancer therapy, however, none of them are universal or show a high level of clinical response. Furthermore, all the approaches are characterized by a large number of adverse side effects. Today, immunotherapy used alone or in combination with other therapies is considered to be the most promising. Immunotherapy is usually the use of specific antibodies (immune checkpoint inhibitors) or special bioproducts, such as dendritic cells and artificially synthesized peptides, such as neoantigens. The review considers strategies for development of the dendritic cell- and neoantigen-based anticancer vaccines, the possibilities of their improvement and the efficacy of combining with other anticancer drugs. The summary of current trials of the dendritic cell- and neoantigen-based vaccines is provided along with a brief analysis of the basic strategies, achievements and challenges faced by the developers of such vaccines.

**Keywords:** dendritic cells, dendritic cell vaccine, neoantigens, neoantigen vaccines, anticancer therapy, targeted therapy, cell technology

**Author contribution:** all authors made equal contributions to the review preparation, writing, and editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel V. Ershov  
Pogodinskaya, 10, d. 1, Moscow, 119121, Russia; pershov@cspfmba.ru

**Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 29.05.2023 **Published online:** 28.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.019

Онкологические заболевания остаются одной из основных неинфекционных причин смертности взрослого населения и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, лидируют по показателям летальности в возрасте до 70 лет в 112 странах мира [1]. Среди наиболее распространенных типов злокачественных новообразований (ЗНО) по частоте выявления можно выделить рак молочной железы (РМЖ), мелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (нМРЛ и мРЛ, соответственно), колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ), рак печени (РП), рак простаты (РПЖ), рак шейки матки (РШМ), рак щитовидной железы (РЩЖ) и рак мочевого пузыря (РМП). К наиболее агрессивным по течению ЗНО можно отнести меланому, различные типы первичных опухолей ЦНС (нейробластомы, глиобластомы) и онкогематологические заболевания. К ЗНО с наибольшим числом летальных исходов относят РЛ, КРР, РП, РЖ, РМЖ, РПЖ, РШМ, рак пищевода, рак поджелудочной железы, и лейкемии [1]. ЗНО встречаются у людей разного возраста и пола, разных национальностей и профессий,

однако значительные роли в онкогенезе играют факторы наследственной предрасположенности, вредные привычки (например, табакокурение), а также факторы окружающей среды, такие как неблагоприятные производственные условия, существенно увеличивающие риск возникновения ЗНО [2]. Поэтому важное значение имеют мероприятия по раннему выявлению ЗНО в группах профессионального риска, адекватному выбору и реализации своевременного противоопухолевого лечения.

Для солидных типов ЗНО стадий I–III основной схемой лечения является хирургическая резекция опухоли с проведением адъювантной и/или неоадъювантной терапии [3]. Часто применяют комбинированную терапию: сочетание хирургического лечения с лучевой или химиолучевой терапией [3], равно как и сочетание с иммунотерапией, например, с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) [3, 4]. В частности, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по состоянию на

2022 г. одобрило применение семи ингибиторов ИКТ для каскада рецептора программируемой клеточной гибели PD-1/PD-L1: пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, цемиплимаб, достарлимаб [4].

Другим вариантом иммунотерапии ЗНО является применение так называемых дендритноклеточных вакцин (ДК-вакцин) [5, 6]. Считается, что клиническая эффективность ДК-вакцин связана с нацеливанием на иммуносупрессорные популяции клеток в опухолевом микроокружении с последующей индукцией иммуногенной гибели опухолевых клеток [7].

ДК участвуют в презентации антигенов, регуляции иммунного ответа, подавлении иммуносупрессорных Т-лимфоцитов и могут сенсibilизировать другие клетки-эффекторы врожденного противоопухолевого иммунитета [5, 6]. Среди ДК выделяют несколько субпопуляций, в зависимости от происхождения и рецепторов антигенов: миелоидные ДК, лимфоидные ДК, плазмоцитоидные ДК, клетки Лангерганса и ДК, полученные из моноцитов [5, 6]. ДК как звено противоопухолевого иммунного ответа участвуют в распознавании и презентации иммунокомпетентным клеткам НА — появившихся *de novo* в клетках ЗНО антигенов [5, 6]. Эту способность ДК, нагруженных *ex vivo* опухолевыми антигенами, рационально использовать далее для активации в организме человека CD4<sup>+</sup>-Т-хелперных и CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и определять таким образом направленность иммунных реакций [8]. На сегодняшний день только препарат PROvenge, аутологичный клеточный продукт, состоящий из антигенпрезентирующих клеток, активированных рекомбинантным химерным белком PA2024, был одобрен FDA в 2010 г. для лечения РПЖ по результатам клинических исследований (КИ) фазы III (NCT00779402).

Поскольку опухолевые НА стимулируют специфический противоопухолевый иммунный ответ в организме пациента, в последние годы ведут разработку новых персонализированных терапевтических подходов в области создания неоантигенных вакцин (НА-вакцины) [9]. НА (наиболее специфичные для опухолевых клеток антигены) можно разделить на общие (образованные широко распространенными мутациями в онкогенах) и персонализированные (уникальные для опухоли конкретного пациента) [10]. Активно развиваются два подхода в иммунотерапии опухолей с помощью НА: пептидные вакцины и РНК-вакцины. Так, пептидные вакцины могут содержать смеси синтетических пептидов с адъювантами или дендритные клетки, нагруженные пептидами [11, 12].

Ограничения применения ДК-вакцин связаны с длительностью и ресурсоемкостью процесса их препаративного получения. Иногда по этой причине происходит прогрессирование заболевания, что снижает клиническую пользу от терапии, а кроме того, часть пациентов может не дожить до завершения курса [5, 13]. Высокая стоимость биологических стимуляторов, которые критически важны для корректной дифференцировки ДК и нагрузки их антигенами, тоже препятствует своевременному получению вакцин и их внедрению в клиническую практику [5, 9, 13]. Еще уместно отметить, что несмотря на достижение патоморфологических ответов и стабилизации заболевания в ответ на введение ДК-вакцин и фармакологическую безопасность для организма человека, существует объективная задача повышения их эффективности, которая может быть решена путем различных модификаций существующих

вариантов вакцин и комбинированного применения с другими препаратами [5, 6].

Целью обзора — систематизация литературных данных о подходах в разработке кандидатных противоопухолевых препаратов на основе ДК- и НА-вакцин с точки зрения оптимизации методических и отдельных технологических аспектов их получения для преодоления вышеупомянутых ограничений. В настоящем обзоре рассмотрены также особенности взаимодействия ДК-вакцин с иммунными клетками человека и наиболее перспективные разработки на основе данных доклинических и клинических исследований (ДКИ и КИ соответственно).

### Клинические испытания ДК- и НА-вакцин для терапии ЗНО

По состоянию на декабрь 2022 г. в системе Clinical Trials [14] было найдено 410 и 96 записей о клинических исследованиях ДК- и НА-вакцин соответственно. Из всех КИ по изучению ДК-вакцин 191 КИ (46,58%) имело статус «завершено» (*англ.* completed), 45 КИ (10,97%) — «остановлено» (*англ.* terminated), 24 КИ (5,85%) — «временно приостановлено» (*англ.* withdrawn или suspended). Среди ста продолжающихся (*англ.* active) КИ, 32 КИ (7,80%) имели статус «набор пациентов завершен», 57 КИ (13,90%) — «идет набор участников», 11 КИ (2,68%) — «без набора участников». Для остальных 50 КИ (12,20%) статус неизвестен.

Среди успешно завершенных КИ противоопухолевых ДК-вакцин было проанализировано 29 исследований (86% КИ фазы II и 14% КИ фазы III). В табл. 1 представлены основные сведения о проведенных КИ (номер, название, фаза, статус, нозология, группы пациентов, схема применения ДК-вакцины, препараты в комбинации с ДК-вакцинами и т. д.). Распределение КИ, посвященных изучению безопасности, переносимости и клинической эффективности ДК-вакцин для терапии различных онкологических заболеваний, было следующим. К группе ЗНО стадии III можно отнести два КИ по изучению ДК-вакцин в монорежиме для лечения РПЖ. Еще в двух КИ изучали ДК-вакцины в комбинации с дазатинибом для лечения метастатической меланомы стадии III или глиомы на фоне темозоломида. К группе ЗНО стадии II можно отнести десять КИ ДК-вакцин, изученных в монорежиме, и 15 КИ, в которых ДК-вакцины применяли в комбинации с другими препаратами (чаще всего это было сочетание с IL2, темозоломидом или INF $\alpha$ ). Распределение по частоте встречаемости ЗНО было следующим: глиома (пять КИ), меланома (три КИ), саркома (три КИ), рак простаты (три КИ), рак яичников и РМЖ — два КИ. Следует констатировать, что наибольшая доля исследований приходилась на комбинированное применение ДК-вакцин и ингибиторов ИКТ. Сведения о продолжающихся КИ фазы II и III представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Число КИ, зарегистрированных в системе ClinicalTrials и посвященных изучению НА-вакцин, было примерно в четыре раза меньше, чем ДК-вакцин. Из 96 КИ 11 были завершены, восемь остановлены, три временно приостановлены, 60 продолжаются и 14 имеют неизвестный статус. По аналогии с ДК-вакцинами, клиническую оценку НА-вакцин проводили, в основном, на фоне приема ингибиторов ИКТ, а охват ЗНО в КИ был практически идентичным. В единственном КИ фазы II (NCT03633110) была подтверждена безопасность и противоопухолевая эффективность НА-вакцины

**Таблица 1.** Основные результаты завершённых клинических испытаний ДК-вакцин. АБ — андрогенная блокада; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДК — дендритные клетки; ДК-вакцина — вакцина на основе дендритных клеток; КРР — колоректальный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОВ — общая выживаемость; РЛ — рак легкого; РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; ЧОО — частота объективного ответа

Название клинического испытания (КИ)	Фаза	Нозология	Число групп	Схема применения	Препараты в комбинации	Результаты КИ	Идентификатор КИ в ClinicalTrials.gov
Vaccine therapy in treating patients with metastatic prostate cancer that has not responded to hormone therapy	III	Рак простаты	2	127 участников. Опытная группа: 3 инфузии Sipuleucel-T с интервалом в 2 недели. Контрольная группа: ДК-вакцина, без активации PA2024	Нет	Медианы ОВ в опытной группе 25,9 месяцев vs 21,4 в группе плацебо. Было достигнуто 8-кратное превышение числа стимулированных Т-клеток в ответ на ДК-вакцину в сравнении с контролем (16,9 vs 1,99; $p < 0,001$ )	NCT00005947
Provenge treatment and early cancer treatment (PROTECT)	III	Рак простаты	2	176 участников. Опытная группа: 3 инфузии Sipuleucel-T с интервалом в две недели. Контрольная группа: ДК-вакцина, без активации PA2024	Нет	Не выявлено различия параметров качества жизни в опытной и контрольной группах. 50-й перцентиль уровня ПСА выше 3нг/мл составил 15 vs 12 месяцев в опытной и контрольной группах	NCT00779402
Dendritic cell vaccines + dasatinib for metastatic melanoma	III	Метастатическая меланома	2	15 участников. Внутривенные инъекции препарата (доза $1 \times 10^6$ клеток) вблизи лимфатических узлов на 1 и 15 день цикла. Когорта А — препарат ДК + дасатиниб (с первого дня цикла), когорта Б — препарат ДК + дасатиниб (с первого дня второго цикла — через 5 недель)	Дасатиниб	Из 13 участников КИ у 6 был достигнут специфический ответ Т-клеток на введение вакцины. Достигнуто 4 частичных ответа и две стабилизации заболевания. Остальные 7 участников не ответили на вакцинацию (прогрессирование заболевания). Когорта А vs когорта Б: ЧОО 66,7% против 28,6%, ОВ 15,45 vs 3,47 месяцев и выживаемость без прогрессирования (ВБП) 7,87 vs 1,97 месяцев	NCT01876212
Study of a drug [DCVax <sup>®</sup> -L] to treat newly diagnosed gbm brain cancer (GBM)	III	Глиома	2	Контрольная группа (темозолomid + подкожные инъекции DCVax-L). Опытная группа (темозолomid + аутологичные РВМС (плацебо). Инъекции (0, 10, 20, и 8, 16, 32, 48, 72, 96 и 120 недель)	Темозоломид	Подтверждена безопасность применения. Разница по выживаемости пациентов в группах пока не раскрыта	NCT00045968
A study of ICT-107 immunotherapy in glioblastoma multiforme (GBM)	II-III	Глиома	2	124 участника: от 18 до 80 лет. Первая группа (81) — терапия аутологичными ДК, вторая группа (43) — плацебо	Нет	Медиана ОВ: ДК-вакцина — 18 месяцев, плацебо — 16,7 месяцев. Медиана ВБП: ДК-вакцина — 11,2 месяцев, плацебо — 9 месяцев	NCT01280552
Dendritic cell vaccine study (DC/PC3) for prostate cancer	II	Рак простаты	1	13 участников. Внутривенная инъекция ДК-вакцины в монорежиме	Нет	Увеличение пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на введение ДК-вакцины	NCT00345293
Vaccine therapy in treating patients with stage i, stage ii, or stage iii non-small cell lung cancer	II	НМРЛ	1	32 участника. Пациенты с гистологически подтвержденным НМРЛ I-IIIВ стадии. 16 внутривенных инъекций, 1 раз в месяц	Нет	Оценка иммуногенности: у 40% пациентов зафиксирован антиген-специфичный ответ на ДК-вакцину, у 40% — неспецифичный ответ	NCT00103116
Ovarian cancer vaccine for patients in remission	II	РЯ	3	63 участника. 6-8 внутривенных инъекций в (предплечье и бедро) (доза $60 \times 10^6$ клеток). Группы: контроль, рандомизация, без рандомизации	Нет	ВБП 13 vs 5 месяцев и ОВ 42 vs 26 месяцев в когортах ДК-вакцина vs контроль соответственно	NCT01068509
Safety and effectiveness of a vaccine for prostate cancer that uses each patients' own immune cell	II	Рак простаты	2	24 участника. Подкожное введение вакцины. Когорта 1: плацебо в течение 8 недель, затем ДК свыше 8 недель. Когорта 2: ДК свыше 8 недель	Нет	Способ приготовления ДК-вакцин влиял на эффективность активации Т-клеток при введении ДК-вакцин	NCT00289341
Vaccine therapy in treating patients with liver or lung metastases from colorectal cancer	II	КРР	2	13 участников. Когорта 1: внутривенное или подкожное введение ДК-вакцины. Когорта 2: ДК-вакцина + GM-CSF	Нет	Двухгодичная ВБП слабо отличалась в когортах (47% и 55%). Скорость и величина иммунных ответов Т-клеток не различались статистически в когортах	NCT00103142
Ovarian cancer vaccine for patients who have progressed during the CAN-003 study (CAN-003X)	II	РЯ	1	9 участников. Три дозы ДК вводили в течение 4 недель, еще 3 дозы в течение последующих 12 недель, остальные 6 доз в течение последующих 44 недель	Нет	Данных по эффективности не представлено	NCT01617629
Vaccine for patients with newly diagnosed or recurrent low-grade glioma	II	Глиома	1	5 участников. Введение препарата на 0, 14, 28 день	Нет	Данных по эффективности не представлено	NCT01635283
Therapy to treat ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma or neuroblastoma	II	Саркома	2	44 участника. Когорта А — фон: введение истощенных по CD25 и 8H9 аутологичных лимфоцитов + ДК-вакцина. Когорта В — фон + рекомбинатный IL7 (введение на 0, 14, 28, 42 день)	Нет	У 57% пациентов были зафиксированы иммунные ответы при приеме IL7. Медианы ОВ составили 2,4 и 4,3 месяца в когортах А и В, соответственно	NCT00923351
A phase II feasibility study of adjuvant intra-nodal autologous dendritic cell vaccination for newly diagnosed glioblastoma multiforme	II	Глиома	1	11 участников. Три дозы вакцины вводили в шейный лимфатический узел в двухнедельный интервал	Темозоломид, лучевая терапия	Активация CD4 <sup>+</sup> -клеток коррелировала с выживаемостью пациентов. Медиана ВБП составила 9,5 (от 5 до 41) месяцев	NCT00323115
A pilot study of autologous t-cell transplantation with vaccine driven expansion of anti-tumor effectors after cytoreductive therapy in metastatic pediatric sarcomas	II	Саркома	1	42 участника. Внутримышечные инъекции ДК вакцины в дозе $1 \times 10^6$ клеток каждые 6 недель	Индинавир (перорально), инфузии IL2, IL7	Т-клеточные ответы на уровне 60%, общая выживаемость в два раза выше при приеме ДК (73% vs 37%)	NCT00001566
DC vaccine combined with IL2 and IFN $\alpha$ -2a in treating patients with mRCC	II	Метастатический рак почки	1	18 участников. Индукционная терапия: инъекции в лимфатические узлы ДК-вакцины — день 0 и 14 на фоне IL2 (дни 1-5 и 15-19) и интерферона альфа (дни 1, 3, 5, 15, 17, и 19). Поддерживающая терапия: ДК-вакцина (дни 42, 70, и 98); IL2 — дни 43-47, 71-75, и 99-103; IFN- $\alpha$ дни 43, 45, 47, 71, 73, 75, 99, 101 и 103	IL2, интерферон альфа	Из 18 пациентов, общий ответ составил 50% с тремя полными ответами. Уровень циркулирующих CD4 <sup>+</sup> -Т-регуляторных клеток имел сильную связь с исходом	NCT00085436
Vaccine therapy, tretinoin, and cyclophosphamide in treating patients with metastatic lung cancer	II	РЛ	1	24 участника. Трехкратное внутривенное введение ДК вакцины каждые 14 дней, затем ежемесячно вводили остальные три дозы	Циклофосфамид, третиноин	Медиана общей выживаемости 8 месяцев. Медиана ВБП составила 1,7 месяцев. Из 14 пациентов у 5 была достигнута активация CD8 <sup>+</sup> -Т-клеток на фоне вакцинации	NCT00601796
Vaccine therapy plus interleukin-2 in treating patients with stage III or stage IV melanoma	II	Меланома	2	40 участников. Когорта 1: ДК-вакцина. Когорта 2: пептиды, вводимые в виде эмульсии с GM-CSF и адьювантом Montanide ISA-51	IL2	Т-клеточные иммунные ответы в когорте 1 были у 11-13% пациентов, в когорте 2 — у 42-80%. ЧОО наблюдалась в когортах у 10% пациентов	NCT00003222

Таблица 1. Продолжение

External beam radiation with intratumoral injection of dendritic cells as neo-adjuvant treatment for sarcoma	II	Саркома	1	17 участников. Три дозы ДК-вакцины ( $10^7$ клеток) вводили интратуморально в течение курса лучевой терапии	Лучевая терапия 50 Гр, 25 сеансов	Выживаемость 67% пациентов без системных рецидивов в течение 2-8 лет. В некоторых случаях иммунологический ответ на введение ДК-вакцины коррелировал с клиническим ответом	NCT00365872
Vaccine therapy, trastuzumab, and vinorelbine in treating patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	II	РМЖ	1	17 участников. ДК + GM-CSF	Винорелбин, Трастузумаб	Увеличение на 36% доли CD8 <sup>+</sup> -клеток, продуцирующих цитокины	NCT00266110
Dendritic cell (DC)-based vaccines loaded with allogeneic prostate cell lines in combination with androgen ablation in patients with prostate cancer	II	Рак простаты	2	Когорта А. 3 месяца АБ, затем 3 месяца комбинации АБ + ДК-вакцина. Когорта Б: 3 месяца комбинации АБ + ДК вакцина, затем 3 месяца АБ	Андрогенная блокада	Данных по эффективности не представлено	NCT00970203
Dendritic cell/myeloma fusion vaccine for multiple myeloma	II	Множественная миелома	3	203 участника. Подкожное введение ДК-вакцины ( $3 \times 10^6$ клеток) в верхнюю треть бедра в первый день каждого из 4 циклов поддерживающей терапии леналидомидом	Леналидомид, GM-CSF, мелфалан	В когорте с ДК вакциной + Леналидомид + GM-CSF (68 пациентов): 16% полный ответ, 54% частичный ответ	NCT02728102
DC migration study for newly-diagnosed GBM (ELEVATE)	II	Глиома	3	64 участника. Курс лечения: 10 доз активированной ДК-вакцины ( $2 \times 10^6$ клеток) вводили внутрикочно в паховую область	Темозоломид, Базиксимаб	Увеличение медианы ОВ пациентов 16,5 vs 23,8 месяцев при применении ДК-вакцины с адьювантом (дифтерийный анатоксин) в сравнении с ДК-вакциной без адьюванта. ВБП существенно не менялась	NCT02366728
Study of gene modified immune cells in patients with advanced melanoma (F5)	II	Метастатическая меланома	1	14 участников. После курса химиотерапии, пациентам внутрикочно вводили $1 \times 10^6$ трансгенных цитолитических Т-лимфоцитов и $1 \times 10^7$ ДК, а также IL2 500,000 IU/m <sup>2</sup> дважды в день в течение 14 дней	IL2	Данных по эффективности не представлено	NCT00910650
A vaccine (CDX-1401) with or without a biologic drug (CDX-301) for the treatment of patients with stage IIB-IV melanoma	II	Меланома	2	60 участников. Опытная группа: (CDX-301, CDX-1401, poly-I:CLC). Контрольная группа: (CDX-1401, poly-I:CLC)	Poly-I:CLC, Flt3L, цитокин	В опытной группе стимуляция иммунного ответа была у 53% пациентов против 38% в контрольной. Средний срок появления рецидива опухоли значимо не менялся (диапазон 360–390 дней)	NCT02129075
Vaccine therapy and 1-MT in treating patients with metastatic breast cancer	I-II	Метастатический РМЖ	1	44 участника. Внутрикочное введение 6 доз Ад.р53-DC на 1, 3, 5 и 10 неделе, и затем каждые 3 недели	1-метил-D-триптофан	Из 21 пациента на фоне ДК-вакцины были достигнуты 1 полный, 7 частичных ответов, и 2 — стабилизация заболевания	NCT01042535
αDC1 vaccine + chemokine modulatory regimen (CKM) as adjuvant treatment of peritoneal surface malignancies	I-II	Мезотелиома	1	64 участника. ДК-вакцину вводили в лимфатические узлы один раз за цикл в дозе $3 \times 10^6$ клеток + внутрикочная инъекция в такой же дозе	Целекоксиб, INFα-2b, ринтатолимод	Среднее время до прогрессирования заболевания — 16 месяцев, ОВ — 52 месяца. Была зафиксирована продукция хемокинов на фоне лечения	NCT02151448
Vaccination-dendritic cells with peptides for recurrent malignant gliomas	I-II	Глиома	1	22 участника. Схема лечения ДК-вакциной: первичное введение в лимфоузлы (1-я неделя), 1-я бустерная фаза (13-я неделя) + poly-I:CLC. 2-я бустерная фаза (33-я неделя) + poly-I:CLC	Poly-I:CLC	Общая выживаемость: доза ДК ( $1 \times 10^7$ ) + Poly-I:CLC — (33 ДИ 14-37 месяцев), доза ДК ( $3 \times 10^7$ ) + Poly-I:CLC — (13 ДИ 6-37 месяцев)	NCT00766753

на фоне приема пембролизумаба и ниволумаба. Из восьми прекращенных КИ три были прекращены из-за продолжительного времени разработки, а остальные пять — по причинам недостаточного финансирования.

Анализ сведений о КИ ДК-вакцин фазы I и II позволил выявить ряд проблемных моментов. Во-первых, основным фактором прекращения КИ является небольшое число включенных в него участников (обычно не более 20). Во-вторых, сложность интерпретации полученных результатов обусловлена наличием разных схем противоопухолевой терапии в одном и том же КИ. В-третьих, специфический дизайн КИ, заключающийся в наличии одной когорты пациентов либо отсутствию рандомизации. Несмотря на достижение конечных точек безопасности и переносимости противоопухолевых вакцинных препаратов, следует отметить общую тенденцию умеренной эффективности ДК- и НА-вакцин в монорежиме, что определяет актуальность комбинированного применения с другими препаратами. Хотя есть исключения. Например, препарат для внутриопухолевого введения на основе ДК, полученный в присутствии интерферона — (IFNα) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), даже в отсутствие опухоли-ассоциированного антигена обеспечил высокие иммунологические ответы, а у некоторых субъектов на фоне низких доз ритуксимаба обеспечил полную регрессию фолликулярной лимфомы [15]. Важно, что комбинации ДК-вакцин с таргетными или иммунотерапевтическими препаратами продемонстрировали более высокие уровни эффективности, чем ДК-вакцины в монорежиме. Частота

объективных ответов (ЧОО) достигала 50%, а разница выживаемости без прогрессирования (ВБП) и/или общей выживаемости пациентов (ОВ) составляла до 100% в зависимости от схемы лечения.

Таким образом, ДК-вакцины обладают выраженным противоопухолевым эффектом, позволяющим достичь более высоких показателей общей выживаемости. Другая тенденция, которую можно выявить из анализа результатов КИ, заключается в позиционировании ДК- и НА-вакцин в качестве терапии «последнего выбора», что может быть причиной их низкой эффективности в КИ при лечении ЗНО поздних стадий. Альтернативно, стимуляция инфильтрирующих опухоль иммунных клеток и локального иммунного ответа имеет все причины оказаться не менее эффективной опцией и на ранних стадиях заболевания, когда необходимо предотвратить метастазирование.

### Оптимизация процессов получения и применения биотерапевтических противоопухолевых вакцин

*Возможности ускорения, снижения стоимости и упрощения процедуры получения ДК-вакцин*

#### 1. Варианты ускорения процедуры получения ДК-вакцин

Первым подходом к ускорению получения ДК-вакцин является использование нуклеиновых кислот (НК) для нагрузки дендритных клеток [9]. Нарботка НК — менее длительный процесс по сравнению с синтезом целевых пептидов, а процедура очистки НК менее трудоемкий



процесс по сравнению с очисткой пептидов или полипептидов. НК отличаются большей стабильностью по сравнению с пептидами и сами являются адьювантами, способными активировать провоспалительные молекулярные пути с участием toll-подобных рецепторов (TLR), ассоциированных с активацией врожденного иммунитета [16].

Второй подход — модификация условий культивирования клеток. Например, перенос клеток-предшественников костного мозга мышей в монослой мышечных стромальных клеток OP9, экспрессирующих дельта-подобный лиганд Notch-1 (OP9-DL1), после трех дней культивирования с лигандом FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) привел к тому, что клетки экспрессировали мышечные маркеры (CD103, CD24, DEC205 и CD8 $\alpha$ ) миелоидных ДК — популяцию, которая не возникала только при культивировании с FLT3L. Транскрипционный профиль экспрессии генов в таких ДК был наиболее близок к аутологичным ДК селезенки, при этом увеличивалась выживаемость животных, что могло быть связано с усилением миграции лимфоцитов к ЗНО [6]. Совместное культивирование человеческих гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток (HSPC) и OP9-DL1 позволило увеличить в 20 раз выход ДК всех типов по сравнению с классическими методами культивирования [17].

Третий подход заключается в стимуляции клеточной культуры различными цитокинами, например, ГМ-КСФ [17, 18]. Транскрипционные профили полученных ДК были практически идентичны первичным ДК, а сами клетки демонстрировали нормальные цитокиновые реакции на агонисты TLR, в том числе секрецию IL12, TNF и IFN $\gamma$ , и эффективно индуцировали пролиферацию CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -Т-лимфоцитов [17, 18].

Четвертый подход реализован путем применения технологий генетического редактирования. Так, для создания ДК-вакцин использовали методы вирусной трансдукции [19], РНК-интерференции [20] и систему редактирования генома CRISPR/CRISPR-Cas9 [21]. Все методы показали свою высокую эффективность в ДКИ и, теоретически, могут быть масштабированы для препаративного получения ДК-вакцин.

Также описан подход для ускорения производства ДК-вакцин с использованием безвекторного метода по технологии Cell Squeeze<sup>®</sup>, которая основана на продавливании целевых молекул через поры в мембране, вызванные временным нарушением ее целостности [22]. Показано, что данная технология нагрузки ДК применима *ex vivo* и подходит для транспортировки различных антигенов в цитозоль [23].

## 2. Варианты снижения стоимости процедуры получения ДК-вакцин

Среди возможных подходов в снижении расходов на получение ДК-вакцин можно выделить вариант на основе экзосом, полученных из ДК (DEX). Получение DEX оценивают как более технологически доступную и менее затратную процедуру по сравнению с получением классических ДК-вакцин. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали способность DEX активировать CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -Т-клетки и стимулировать эффективные антиген-специфичные ответы цитотоксических лимфоцитов. Однако в нескольких КИ не был достигнут требуемый уровень противоопухолевой эффективности, что ставит под вопрос перспективы применения DEX [24]. Возможным

вариантом повышения эффективности DEX является предварительная обработка ДК клеток интерфероном — (IFN $\gamma$ ), что приводит к повышению уровня экспрессии CD40, CD80, CD86 и CD54. Однако данный подход, зарекомендовавший себя в ДКИ [25], не был столь же эффективным в КИ фазы II [26].

## 3. Варианты упрощения процедуры получения ДК-вакцин

Создание ДК-вакцин на основе выделенных первичных ДК из периферической крови пациента существенно проще генерации ДК *ex vivo*, однако применимость такого подхода ограничена низким содержанием ДК во фракции моноцитов периферической крови (менее 1%) [27]. Невысокое содержание циркулирующих в крови ДК было обнаружено у пациентов с меланомой [28] и РМЖ [29], в то время как нарушения в дифференцировке ДК отмечены в моделях РМЖ и рака поджелудочной железы [30] — соответственно, у пациентов с данными типами ЗНО низкая эффективность выделения ДК из периферической крови. Поскольку успешное применение данного подхода пока продемонстрировано только *in vivo* на моделях мышей с ксенотрансплантацией клеток В16/F10 (меланома), В16-OVA (меланома), МС38 (рак толстой кишки) и В16-Flt3L (меланома) [31], то перспективы разработки вакцины из ДК типа I для большинства опухолей пока представляются мало реализуемыми.

## Возможности комбинированного применения противоопухолевых вакцин

### Факторы роста

Комбинация ДК-вакцин и факторов роста призвана усилить антиген-специфичный ответ. ГМ-КСФ наиболее часто используют в комбинации с ДК-вакцинами ввиду его функций ростового фактора кроветворения и иммуномодулятора. ГМ-КСФ применяли в качестве низкотоксичного адьюванта при терапии ДК- или НА-вакцинами, содержащими пептиды [32]. Описан еще один подход, основанный на применении ДК-вакцин и фактора роста FLT3L. Так, в присутствии FLT3L на моделях мышей было выявлено существенное увеличение генерации аутологичных ДК, в том числе плазмотицидных ДК. Предполагают, что повышение функциональной активности зрелых ДК в присутствии FLT3L опосредовано сигнальными путями с участием фосфоинозитид-3-киназы PI3K и киназы mTOR [33].

### ИКТ

Комбинированное применение ингибиторов ИКТ и ДК-вакцин приводит к активации Т-лимфоцитов и НК-клеток и снижению иммуносупрессивной активности регуляторных Т-клеток [5, 34], и, таким образом, к повышению эффективности ДК-вакцин. ДК-опосредованная активация НК-клеток и  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов [35, 36] может, в свою очередь, повышать эффективность ингибиторов ИКТ. Синергетический противоопухолевый эффект комбинированного применения ниволумаба и ДК-вакцины был установлен в отношении РМЖ, миеломы, меланомы, рака легких, лимфомы и глиобластомы [37], при этом доказана безопасность ДК-вакцины для пациентов и отмечено небольшое число побочных эффектов, связанных с приемом ниволумаба [37].

**Таблица 2.** Открытые клинические испытания эффективности ДК-вакцин и НА-вакцин (с завершённым набором пациентов). Серым цветом отмечены КИ комбинированных вакцин (ДК- и НА-вакцин). АТ — адьювантная терапия; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ДК — дендритные клетки; ДК-вакцина — вакцина на основе дендритных клеток; Ж — женщины; КРР — колоректальный рак; л.у. — лимфатические узлы; М — мужчины; МРЛ — мелкоклеточный рак легкого; НА — неоантигены; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОГиШ — опухоль головы и шеи; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз

Название вакцины	Состав вакцины	Фаза	Нозология	Набор пациентов	Схема применения вакцины	Препараты в комбинации	Идентификатор КИ в ClinicalTrials.gov
нет	ДК + РНК	III	Уvealная меланома	200 человек, (18–75), М и Ж	Группа А — 8 порций вакцины в течение 2 лет, группа Б — контроль	нет	NCT01983748
ADCTA-SSI-G1	ДК + опухолевые клетки	III	Мультиформная глиобластома	118 человек (18–70), М и Ж	10 доз: 2–4 × 10 <sup>7</sup> клеток для 1-й дозы (двойная доза) и 1–2 × 10 <sup>7</sup> клеток для 2–10-й дозы, 3 вакцины 2 раза в неделю	нет	NCT04277221
DEN-STEM	ДК + мРНК опухолевых стволовых клеток, сурвивина или hTERT	III	Глиобластома	60 человек, (18–70), М и Ж	Внутрикожная инъекция ДК, через 4 недели до 6 циклов темозоломида	Адьювантный темозоломид	NCT03548571
GIMI-IRB-19006	ДК	II	Солидные типы опухолей	100 человек, (18–80), М и Ж	Подробно не представлено	нет	NCT04085159
CCRG12-001	ДК	II	ОМЛ	130 человек, (18+), М и Ж	Вакцинация ДК, возможно сочетание с химиотерапией (если она была назначена ранее)	нет	NCT01686334
нет	ДК	II	ОМЛ	75 человек, (18+), М и Ж	Подробно не представлено	нет	NCT03059485
ADCV01	ДК	II	Глиобластома	24 человека, (20–75), М и Ж	Всего 10 доз (1 мл/доз; 2 ± 0,5 × 10 <sup>7</sup> клеток/доз) ADCV01 будут вводить пациентам, отнесенным к исследовательской группе. ADCV01 будет вводиться в двусторонние подкожные регионарные л.у. (половина объема примерно 0,5 мл ADCV01) один раз в неделю для первых 4 доз, а следующие 2 процедуры будут вводиться раз в две недели. Последние 4 процедуры будут проводиться каждые 4 недели	нет	NCT04115761
нет	ДК с опухолевым лизатом (в концентрации 1 × 10 <sup>9</sup> /или белки WT1 и MUC1 (для тех пациентов, у кого определен тип HLA (HLA-A2)) + незрелые ДК (в нагрузке с белком-носителем — гемоцианин лимфы улитки (KLH))	II	РЯ	36 человек, (18+), Ж	Три инъекции в паховые области с двухнедельными интервалами (6 недель)	нет	NCT00703105
DENDR1	ДК + опухолевый лизат	II	Глиобластома	76 человек, (18–70), М и Ж	4 вакцины каждую вторую неделю (вакцины I, II, III, IV), еще 2 ежемесячные вакцины (вакцины V, VI) и заключительная вакцина (вакцина VII) через 2 месяца после шестой. Инъекции I, V, VI и VII будут содержать 10 млн ДК + опухолевый лизат, в то время как другие инъекции будут состоять только из 5 млн клеток	нет	NCT04801147
IRST153.04	ДК + опухолевый гомогенат	II	мКРР	19 человек, (19+), М и Ж	Каждая доза вакцины состоит из 1 × 10 <sup>7</sup> ДК + опухолевый гомогенат	нет	NCT02919644
IRST100.42	ДК + опухолевый гомогенат	II	ОГиШ, нейроэндокринные опухоли, саркома мягких тканей	51 человек, (18+), М и Ж	7–14 × 10 <sup>6</sup> ДК + опухолевый гомогенат, введенные внутрикожной инъекцией (день 1)	нет	NCT04166006
HER2 DC1	HER2-сенситизированные ДК	II	РМЖ, HER2+ РМЖ	60 человек, (18+), Ж	Интранодальные инъекции под УЗ контролем, каждая доза будет состоять из 1,0–2,0 × 10 <sup>7</sup> клеток и будет вводиться в 1 правый и 1 левый паховые л.у.	нет	NCT03630809
CSTI571ADE60	ДК + пептиды из bcr/abl, WT-1 + протеиназа-3	II	ХМЛ	30 человек, (18–80), М и Ж	Десять вакцинаций в течение 26 недель с использованием 10 × 10 <sup>6</sup> свежеразмороженных ДК, внутрикожные инъекции (объем 1–2 мл)	нет	NCT02543749
IOR-IISML42037	ДК	II	МРЛ	20 человек, (18+), М и Ж	Внутрикожно (максимум 6 доз) на 1, 3, 6, 9, 21, 33 неделях	Атезолизумаб, Карбоплатин	NCT04487756
DC1	ДК	II	РМЖ (I–III стадии), HER2+ РМЖ	110 человек, (18+), Ж	Еженедельно путем интранодальных инъекций с 1 по 6 недели (оно 8–21 день между вакцинами). Бустерные вакцины будут вводиться с интервалом примерно в 3 месяца на 6, 9 и 12 месяц (с интервалом +/- 1 месяц)	WOKVAC vaccine	NCT03384914
MSDCV	ДК	II	ГЦР	600 человек, (18–70), М и Ж	1 раз в 4 недели в течение 0–20 недель, около 5 × 10 <sup>7</sup> клеток за раз, внутривенно, всего 6 раз	Циклофосфамид (Эндоксан)	NCT04317248
MC1685	ДК	II	Лимфома	44 человек, (18+), М и Ж	Терапия дендритными клетками на 2-й, 8-й и 15-й дни 2-го и 3-го циклов и на 2-й день 4-го и 5-го циклов	Пембролизумаб, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина	NCT03035331
CA209-7R9	ДК + НА	II	ГЦР, КРР с метастазами в печени	60 человек, (21+), М и Ж	10 доз вакцины будут вводиться внутрикожно одновременно с АТ ниволумабом	Ниволумаб (Опдиво)	NCT04912765
IRST172.02	ДК + опухолевый лизат/гомогенат	II	Злокачественная меланома кожи III и IV стадии	24 человек, (18–70), М и Ж	Внутрикожная вакцина на 1, 4, 6 и 8 неделях во время индукционной фазы и каждые 4 недели во время поддерживающей фазы, максимум до 14 доз вакцины (за каждой дозой следует введение IL2 3 MU в день)	IFN-α	NCT01973322
CCRG13-002	ДК + мРНК WT1	II	Злокачественная мезотелиома плевры	20 человек, (18+), М и Ж	4 внутрикожных введения 8–10 × 10 <sup>6</sup> ДК+ мРНК WT1; на 14-й день +/- 3 дня после начала каждого цикла химиотерапии	Препараты платины/ Пеметрексед	NCT02649829
нет	ДК + стволовые клетки A2B5+	II	Глиома, мультиформная глиобластома	100 человек, (18–70), М и Ж	8–10 × 10 <sup>6</sup> ДК вводятся внутрикожными инъекциями в 0,5 мл фосфатно-солевого буфера в области плеч возле задней части шеи для облегчения транспорта ДК в шейные л.у.	Темозоломид	NCT01567202

Таблица 2. Продолжение

MG-7-DC	ДК + антиген MG-7	II	Рак желудка	45 человек, (18–80), М и Ж	В 1, 8, 15, 21, 28, 35 дни будет сделано шесть подкожных инъекций ДК-вакцины; 1–3 × 10 <sup>6</sup> клеток	Синтилимаб	NCT04567069
CCRG14-001	ДК + мРНК WT1	II	Мультиформная глиобластома	20 человек, (18+), М и Ж	Внутрикожная вакцинация ДК + мРНК WT1, еженедельно (+/- 1 день) в течение 3 недель	Темозоломид	NCT02649582
GlioVax	ДК + опухолевый лизат	II	Глиобластома	136 человек, (18+), М и Ж	Вакцинация ДК + опухолевый лизат (7х, 2–10 × 10 <sup>6</sup> ДК каждая, внутрикожная инъекция, еженедельно 11–14, 17, 21, 25 недели)	Темозоломид	NCT03395587
нет	ДК + IL-12	II	Глиобластома	10 человек, (18–75), М и Ж	Внутрикожно рядом с шейным л. у. после хирургического вмешательства с последующей лучевой терапией (2 ГР в сутки в течение 30 дней)	Темозоломид	NCT04388033
pp65 DC	ДК + мРНК pp65-shLAMP + GM-CSF	II	Глиома, мультиформная глиобластома	175 человек, (18+), М и Ж	Вводят под кожу на 22–24 день после первого курса темозоломида, затем с интервалом в 2 недели. Дозы 4–10 будут вводиться на 22–24 день каждого цикла темозоломида. Дозы будут продолжать до тех пор, пока в общей сложности не будет 10 или до прогрессирования или неприемлемой токсичности	Анатоксин дифтерийно-столбнячный	NCT02465268
PDC*lung01	ДК + синтетический пептид (NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGEA4, Multi-MAGE, SURVIVIN, MUC1) или + пептид, полученный из антигена Melan-A	II	НМРЛ	64 человек, (18+), М и Ж	В когортах А1 (когорта с низкой дозой) и А2 (когорта с высокой дозой) пациентов с НМРЛ будут лечить низкой дозой/высокой дозой PDC*lung01, вводимой последовательно подкожно, а затем внутривенно. В когортах В1 и В2 первая инъекция PDC*lung01 начнется в течение 48 ч после первой инфузии анти-PD-1. Четвертая инъекция PDC*lung01 будет произведена в течение 48 ч после инфузии второго цикла анти-PD-1	Алимта, китруда	NCT03970746
нет	Fit3L/CDX-301 + Poly-ICLC	II	Неходжкинская лимфома, метастатический РМЖ, плоскоклеточная ОГИШ	56 человек, (18+), М и Ж	200 мг внутривенной инфузии в течение 30 мин пембролизумаб (Китруда), затем ДК совместно с Fit3L	Китруда, хилтонол	NCT03789097
нет	ДК + опухолевый лизат	II	Детская глиобластома	25 человек, (3–21), М и Ж	4 еженедельных внутрикожных инъекции ДК + опухолевый лизат, с последующими 3 ежемесячными бустер-вакцинами с опухолевым лизатом и дополнительными бустер-вакцинами каждые три месяца	Циклофосфамид (Эндоксан), ниволумаб, ипилиумаб	NCT03879512
Pro00082570	ДК + мРНК CMV pp65-LAMP	II	Глиобластома	112 человек, (18+), М и Ж	2 × 10 <sup>7</sup> ДК вводят внутрикожно и билатерально в паховую область (поровну делая на обе паховые области). Пациенты получают в общей сложности до 10 доз ДК-вакцины	Темозоломид, анатоксин дифтерийно-столбнячный, варлиумаб	NCT03688178
нет	ДК + мРНК WT1	II	Глиома высокой степени злокачественности, диффузная внутренняя глиома моста	10 человек, (1–17), М и Ж	1) Индукционная иммунотерапия: внутрикожная вакцинация ДК + мРНК WT1, еженедельно (-1 день, +2 дня) в течение 3 недель, начиная с ≥ 1 недели после лучевой терапии. 2) Индукционная иммунотерапия: внутрикожная вакцинация ДК+мРНК WT1, еженедельно (-1 день, +2 дня) в течение 3 недель, начиная с ≥ 4 недель после афереза	Темозоломид	NCT04911621
нет	ДК + GSC-DCV	II	Глиобластома	40 человек, (18–70), М и Ж	Каждые 3 недели при отсутствии прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности	Камрелизумаб	NCT04888611
GCO 13-1347	Fit3L + Poly-ICLC	II	В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности	21 человек (18+), М и Ж	Внутриопухолевые инъекции на 1–5 и 8–11 день, и внутриопухолевая инъекция Poly-ICLC еженедельно, неделя 2–8	Хилтонол	NCT01976585

### NK-клетки

Еще одним многообещающим подходом является комбинированное применение противоопухолевых ДК-вакцин и препаратов на основе NK-клеток. В микроокружении опухоли NK-клетки могут продуцировать ряд хемокинов, которые положительно влияют на активность ДК, а также фактор роста FLT3L, увеличивающий генерацию аутологических ДК [38]. Помимо этого, активированные NK-клетки могут уничтожать незрелые ДК и индуцировать адаптивный иммунный ответ во вторичных лимфоидных органах. Зрелые ДК выделяют цитокины (прежде всего IL2, IL12, IL18), которые стимулируют NK-клетки продуцировать IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  либо GM-CSF, что ускоряет созревание ДК [39].

### Модификации ДК- и НА-вакцин

#### ДК-вакцины

Современное направление разработки противоопухолевых вакцин — использование таргетированного подхода на основе опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА). Среди них можно выделить гиперэкспрессированные антигены,

антигены нормальной дифференцировки и антигены опухолевых стволовых клеток, а также НА. В качестве действующего компонента в подобной вакцине может выступать пептид, химерный белок, ДНК или РНК [16].

Один из подходов в модификации ДК-вакцин заключается в использовании наночастиц, которые легко поглощаются ДК путем эндоцитоза и могут выступать как носитель для НК либо пептидов [32]. В этом контексте, наночастицы обладают определенными преимуществами: иммуногенностью и способностью перемещаться по лимфатическим сосудам, если их размер составляет менее 200 нм. Опухолевые антигены могут быть конъюгированы с наночастицами путем адсорбции, инкапсуляции, химической конъюгации и самосборки [32].

Другой перспективный подход в модификации ДК-вакцин — применение технологии генетического перепрограммирования соматических клеток путем индукции экспрессии ключевых факторов клеточной дифференцировки. Более других для данной методики подходят моноцитарные ДК (мДК). Например, технология «SmartDC» позволяет перепрограммировать аутологичные CD14<sup>+</sup>-моноциты с помощью лентивирусного вектора, несущего гены, которые кодируют GM-CSF, IL4 и TRP2

**Таблица 3.** Открытые клинические испытания эффективности ДК-вакцин (незавершенный набор пациентов). *Серым цветом* отмечены КИ комбинированных вакцин (ДК- и НА-вакцин). ДК — дендритные клетки; ДК-вакцина — вакцина на основе дендритных клеток; Ж — женщины; КРР — колоректальный рак; л.у. — лимфатические узлы; М — мужчины; МРЛ — мелкоклеточный рак легкого; НА — неоантигены; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников

Название вакцины	Состав вакцины	Фаза КИ	Нозология	Пациенты	Схема применения вакцины	Препараты в комбинации	Идентификатор КИ в ClinicalTrials.gov
NL55823.000.15	ДК + НА	III	Меланома	210 человек, (18+), М и Ж	Максимум 3 цикла, каждый из которых состоит из 3 интранодальных инъекций ДК (3-8 × 10 <sup>6</sup> )	нет	NCT02993315
DCP-001	ДК	II	ОМЛ	20 человек, (18+), М и Ж	Низкая доза — пациенты, получающие 4 двухнедельные вакцины клетками 25Е6/вакцинация DCP-001 и 2 ревакцинации клетками 10Е6/вакцинация. Высокая доза — пациенты, получающие 4 двухнедельные вакцины клетками 50Е6/вакцинация DCP-001 и 2 ревакцинации клетками 10Е6/вакцинация	нет	NCT03697707
нет	ДК	II	ОМЛ	63 человека, (18+), М и Ж	2-3 дозы вакцины с интервалом в 4 недели	нет	NCT01096602
DC-005	ДК + мРНК опухолевых клеток, сурвивина или hTERT	II	Рак простаты	30 человек, (18-75), М	Подробно не представлено	нет	NCT01197625
нет	ДК + пептид TARP	II	Рак простаты	40 на 2015 год (фактически, на 2020 год 14) человек, (18+), М	20 × 10 <sup>6</sup> жизнеспособных клеток/доза, вводили внутривожно на 3, 6, 9, 12, 15 и 24 неделе	нет	NCT02362464
нет	ДК + total tumor RNA (tRNA)	II	Медуллобластома	26 человек, до 30 (дети и взрослые), М и Ж	1 × 10 <sup>7</sup> внутривожной инъекцией каждые 2 недели, всего 3 дозы	нет	NCT01326104
AV-GBM-1	ДК + опухоль-ассоциированные антигены (AV-GBM-1)	II	Глиобластома	55 человек, (18-70), М и Ж	Подробно не представлено	нет	NCT03400917
нет	ДК + GM-CSF	II	Рак почки	38 человек, (18+), М и Ж	3 вакцины с интервалом в 3 недели	нет	NCT00458536
нет	ДК + НА	II	КРР	25 человек, (18-75), М и Ж	Подробно не представлено	нет	NCT011885702
TLPLDC	ДК + частицы клеточной стенки дрожжей + опухолевый лизат	II	Меланома	184 человек, (18-99), М и Ж	6 флаконов с разовой дозой для внутривожных инъекций х 3 ежемесячно с последующими бустерными инъекциями через 6, 12 и 18 месяцев в одну и ту же область дренирования л.у. (предпочтительно в переднюю поверхность бедра)	нет	NCT02301611
нет	ДК + мРНК WT1	II	ОМЛ	5 человек, (18-70), М и Ж	4 дозы, раз в 2 недели	нет	NCT03083054
нет	ДК + GM-CSF	II	РЯ, Первичный рак брюшины, рак маточной трубы	23 человека, (18+), Ж	Вводится подкожно 1 раз в 3 недели	Имиквимод	NCT00799110
нет	ДК + белок NY-ESO-1	II	ЗНО без уточнений	6 человек, (16+), М и Ж	Пациенты могут получить 3 дополнительные дозы пептидной вакцины на основе дендритных клеток NY-ESO-1 (157-165) после 90-го дня терапии	Флударабин фосфат, Циклофосфамид	NCT01697527
нет	ДК + опухолевый лизат	II	Глиомы, глиобластома	60 человек, (18-70), М и Ж	Внутримышечная инъекция ДК-вакцины вместе с опухолевым лизатом (у всех). В 1 когорте — дополнительно нанесение плацебо-крема, в вакцине дополнительно физ. раствор, в 2 когорте — в вакцине дополнительно резиквимод, в 3 когорте — в вакцине дополнительно хилтонол	Резиквимод, Хилтонол	NCT01204684
Ad.p53-DC	ДК + p53	II	МРЛ	14 человек, (18+), М и Ж	4 цикла по 21 день: участники получают вакцину p53 в дни 1 и 15 цикла 1, а затем еще раз в день 8 цикла 2. Поддерживающая иммунотерапия, начинающаяся в день 1 цикла 5: вакцина p53 три дополнительных раза (каждые 4 недели в течение 12 недель)	Ниволумаб, Ипилимумаб	NCT03406715
нет	ДК + CT-011	II	Множественная миелома	35 человек, (18+), М и Ж	Вакцинация ДК/миеломы проводится через 1-3 месяца после аутологичной трансплантации. Вакцинация проводится с интервалом в 6 недель	CT-011	NCT01067287
нет	ДК + цитокины	II	РМЖ	400 человек, (18-75), М	4 цикла лечения DC-CIK (каждый год)	Капецитабин	NCT02491697
нет	Точный состав не указан	II	Рак простаты	19 человек, (18+), М	Внутрикожная инъекция 6 раз каждые 2 недели, затем 9 раз каждые 4 недели	Ниволумаб	NCT03600350
BVAC-C	Аутологичные В-клетки и моноциты, трансфектированные геном ВПЧ E6E7	II	Новообразования шейки матки	32 человека, (20+), Ж	BVAC-C внутривенно в инъекциях на 0, 4, 8 неделе, затем на 0, 4, 8, 12 неделе. После в комбинации с топотеканом на 0, 4, 8, 12 неделе	Топотекан	NCT02866006
нет	ДК + IL2	II	Меланома	1230 человек, (12+), М и Ж	От 1 × 10 <sup>7</sup> до 2,5 × 10 <sup>8</sup> ДК с пептидом MART-1 внутривенно в течение 20-30 мин, примерно через 4 ч после введения Т-клеток	Флударабин фосфат, циклофосфамид, IL-2	NCT00338377
нет	ДК + опухолевые белки	II	Меланома (III-IV стадии)	7 человек, (18+), М и Ж	Пациентам вводят зрелые ДК в 1-й или 2-й день 2-го и 3-го курсов после воздействия низкой температурой	Пембролизумаб	NCT03325101
нет	ДК + пептиды NY-ESO-1 и Melan-A/MART-1	II	Меланома	36 человек, (18+), М и Ж	Введение 100 мкг/мл пептида (NY-ESO-1 и Melan-A/MART-1) + от 10 до 15 × 10 <sup>6</sup> ДК на пептидный антиген (NY-ESO-1 и Melan-A/MART-1) (всего не более 50 × 10 <sup>6</sup> клеток)	Хилтонол, Монтанид	NCT02334735

(допахромтаутомеразу). Трансдукция вирусным вектором запускает процесс дифференцировки моноцитов в TRP2+ мДК, при этом технология «SmartDC» является более простой и менее времязатратной по сравнению с классическим получением ДК-вакцин [19].

### НА-вакцины

Существует ряд разработок в области алгоритмов машинного обучения и нейронных сетей, которые помогают достаточно точно идентифицировать НА пациента

и предсказать белковую (пептидную) структуру [9]. Информацию об идентифицированных или предсказанных опухолевых НА систематизируют в специализированных базах данных, например, dbPerNeo [40]. Однако далеко не все опухолевые НА можно использовать для разработки НА-вакцин. Необходимо принимать во внимание такие показатели НА, как чужеродность, клональное распределение, представленность на молекулах главных комплексов гистосовместимости I и II (МНС-I, МНС-II), сродство рецепторов Т-лимфоцитов к НА и наличие драйверных мутаций в гене, кодирующем НА [41]. Известно, что эффективность НА-вакцин в значительной мере обусловлена ОМН (*англ.* tumor mutational burden — опухолевая мутационная нагрузка, которая соответствует количеству мутаций на участок молекулы ДНК длиной 1 млн пар нуклеотидов), но может быть ограниченной в связи с низким значением ОМН в ряде ЗНО. Следует напомнить, что ОМН считается предиктивным биомаркером только для меланомы и НМРЛ [41, 42]. Отмечено, что выделенные либо культивированные ДК из крови пациента относительно легко можно нагрузить НА посредством рутинных процедур: электропорации или лентивирусной трансдукции [43], что способствует разработке смешанных ДК-НА-вакцин, которые уже показали свою противоопухолевую эффективность в ДКИ на моделях РПЖ, РМЖ, НМРЛ, рака толстой кишки и карциномы Меркеля, а некоторые подобные вакцины исследуют в КИ (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДК- и НА-вакцины представляют собой интенсивно разрабатываемую ветвь высокотехнологичных

биотерапевтических противоопухолевых препаратов для персонализированного применения. Поскольку отдельные технологические аспекты получения ДК- и НА-вакцин характеризуются значительной длительностью, высокими показателями трудо- и ресурсоемкости, актуальной остается оптимизация доклинических разработок, направленных на ускорение, снижение стоимости и упрощение процедур получения ДК- и НА-вакцин, что значительно увеличит масштаб будущего клинического применения последних.

Перспективным и многообещающим представляется подход с нацеливанием вакцин на опухолевые стволовые клетки (ОСК), в том числе на их НА. Согласно ряду исследований, опухоли с агрессивным фенотипом могут содержать значительную популяцию ОСК, которые обуславливают высокий пролиферативный потенциал и прогрессирование заболевания [44]. Однако для усовершенствования данного подхода требуется более детальное изучение молекулярно-генетического профиля ОСК и спектра специфичных биомаркеров ОСК.

Поскольку противоопухолевая эффективность ДК- и НА-вакцин показана в отношении нескольких одинаковых ЗНО, то перспективным направлением следует считать клиническую оценку смешанных (комбинированных) неоантигенно-дендритноклеточных вакцин, но пилотные результаты подобных КИ пока не опубликованы.

Как следует из анализа ландшафта завершенных и активных КИ, сочетание ДК-вакцин и ингибиторов ИКТ на сегодняшний день демонстрирует наибольшую противоопухолевую эффективность и приемлемый уровень безопасности и переносимости для пациентов с солидными ЗНО.

## Литература

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71 (3): 209–49.
- Ершов П. В., Веселовский Е. М., Константинова Ю. С. Вклад наследственности и совокупности эндогенных и экзогенных факторов риска в развитие рака желудка. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; (4): 75–89.
- Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: review and new trial designs. *Contemporary clinical trials communications*. 2018; 12: 1–8.
- Upadhaya S, Neftelinov ST, Hodge J, Campbell J. Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2022; 21 (7): 482–3.
- Yu J, Sun H, Cao W, Song Y, Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Experimental Hematology & Oncology*. 2022; 11 (1): 1–22.
- Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nature communications*. 2019; 10 (1): 1–10.
- Belderbos RA, Aerts JGJV, Vroman H. Enhancing dendritic cell therapy in solid tumors with immunomodulating conventional treatment. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 13: 67–81.
- Марков О. В., Миронова Н. Л., Власов В. В., Зенкова М. А. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: от экспериментов на животных моделях до клинических испытаний. *Acta naturae*. 2017; 9 (34): 29–41.
- Reynolds CR, Tran S, Jain M, Narendran A. Neoantigen cancer vaccines: generation, optimization, and therapeutic targeting strategies. *Vaccines*. 2022; 10 (2): 196.
- Лебедева Е. С., Атауллаханов Р. И., Хаитов Р. М. Вакцины для лечения злокачественных новообразований. *Иммунология*. 2019; 40 (4): 64–76. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-14008.
- Барышникова М. А., Кособокова Е. Н., Косоруков В. С. Неоантигены в иммунотерапии опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018; 17 (2): 6–14.
- Дмитриева М. В., Барышникова М. А., Орлова О. Л., Косоруков В. С. Технологические аспекты создания неопептидных вакцин. 2022; 21 (4): 10–21.
- Ji YS, Park SK, Ryu S. Whole leukemia cell vaccines: past progress and future directions. *Vaccine*. 2020; 38 (22): 3811–20.
- U. S. National Library of Medicine. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
- Cox MC, Castiello L, Mattei M, Santodonato L, D'Agostino G, Muraro E, et al. Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN $\alpha$ -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (17): 5231–41.
- Tay BQ, Wright Q, Ladwa R, Perry C, Leggett G, Simpson F, et al. Evolution of cancer vaccines — challenges, achievements, and future directions. *Vaccines*. 2021; 9 (5): 535.
- Balan S, Arnold-Schrauf C, Abbas A, Couespel N, Savoret J, Imperatore F, et al. Large-scale human dendritic cell differentiation revealing notch-dependent lineage bifurcation and heterogeneity. *Cell reports*. 2018; 24 (7): 1902–15.
- Kirkling ME, Cytlak U, Lau CM, Lewis KL, Resteu A, Khodadadi-Jamayran A, et al. Notch signaling facilitates in vitro generation of cross-presenting classical dendritic cells. *Cell reports*. 2018; 23 (12): 3658–72.
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, et al. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic

- cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene therapy*. 2015; 22 (9): 707–20.
20. Kim JH, Kang TH, Noh KH, Kim SH, Lee YH, Kim KW, et al. Enhancement of DC vaccine potency by activating the PI3K/AKT pathway with a small interfering RNA targeting PTEN. *Immunology letters*. 2010; 134 (1): 47–54.
  21. Theisen DJ, Davidson IV JT, Briseño CG, Gargaro M, Lauron EJ, Wang Q, et al. WDFY4 is required for cross-presentation in response to viral and tumor antigens. *Science*. 2018; 362 (6415): 694–9.
  22. Sharei A, Cho N, Mao S, Jackson E, Pocevičiute R, Adamo A, et al. Cell squeezing as a robust, microfluidic intracellular delivery platform. *JoVE*. 2013; 81: e50980.
  23. Maloney M, Loughhead S, Ramakrishnan A, Smith C, Venkataraman A, Yee C, et al. 169 Microfluidics cell squeezing enables human PBMCs as drivers of antigen-specific CD8 T responses across broad range of antigens for diverse clinical applications. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020; 8: [about 1 p.]. Available from: [https://jitc.bmj.com/content/8/Suppl\\_3/A183](https://jitc.bmj.com/content/8/Suppl_3/A183).
  24. Santos P, Almeida F. Exosome-based vaccines: history, current state, and clinical trials. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 711565.
  25. Viaud S, Ploix S, Lapiere V, Théry C, Commere PH, Tramalloni D, et al. Updated technology to produce highly immunogenic dendritic cell-derived exosomes of clinical grade: a critical role of interferon- $\gamma$ . *Journal of immunotherapy*. 2011; 34 (1): 65–75.
  26. Besse B, Charrier M, Lapiere V, Dansin E, Lantz O, Planchar d D, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (4): e1071008.
  27. Mayer CT, Ghorbani P, Nandan A, Dudek M, Arnold-Schrauf C, Hesse C, et al. Selective and efficient generation of functional Batf3-dependent CD103+ dendritic cells from mouse bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124 (20): 3081–91.
  28. Failli A, Legitimo A, Orsini, G, Romanini A, Consolini R. Numerical defect of circulating dendritic cell subsets and defective dendritic cell generation from monocytes of patients with advanced melanoma. *Cancer letters*. 2013; 337 (2): 184–92.
  29. Della Bella S, Gennaro M, Vaccari M, Ferraris C, Nicola S, Riva A, et al. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer. *British journal of cancer*. 2003; 89 (8): 1463–72.
  30. Meyer MA, Baer JM, Knolhoff BL, Nywening TM, Panni RZ, Su X, et al. Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8-dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance. *Nature communications*. 2018; 9 (1): 1–19.
  31. Wculek SK, Amores-Iniesta J, Conde-Garrosa R, Khouili SC, Melero I, Sancho D. Effective cancer immunotherapy by natural mouse conventional type-1 dendritic cells bearing dead tumor antigen. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019; 7 (1): 1–16.
  32. Zhang J, Fan J, Skwarczynski M, Stephenson RJ, Toth I, Hussein WM. Peptide-Based Nanovaccines in the Treatment of Cervical Cancer: A Review of Recent Advances. *International Journal of Nanomedicine*. 2022; 17: 869.
  33. Cueto FJ, Sancho D. The Flt3L/Flt3 axis in dendritic cell biology and cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021; 13 (7): 1525.
  34. Versteven M, Van den Bergh JM, Marcq E, Smits EL, Van Tendeloo VF, Hobo W, et al. Dendritic cells and programmed death-1 blockade: a joint venture to combat cancer. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 394.
  35. Van Beek JJ, Gorris MA, Sköld AE, Hatipoglu I, Van Acker HH, Smits EL, et al. Human blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells cross activate each other and synergize in inducing NK cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (10): e1227902.
  36. Van Acker HH, Anguille S, De Reu H, Berneman ZN, Smits EL, Van Tendeloo VF. Interleukin-15-cultured dendritic cells enhance anti-tumor gamma delta T cell functions through IL-15 secretion. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 658.
  37. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR, Ferreira DA, Gomes C, Cruz MT, et al. Pharmacological combination of nivolumab with dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy: an overview. *Pharmacological Research*. 2021; 164: 105309.
  38. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Blees H, Cabeza-Cabrero M, Sammicheli S, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell*. 2018; 172 (5): 1022–37.
  39. Abakushina EV, Popova LI, Zamyatnin Jr AA, Werner J, Mikhailovsky NV, Bazhin AV. The advantages and challenges of anticancer dendritic cell vaccines and NK cells in adoptive cell immunotherapy. *Vaccines*. 2021; 9 (11): 1363.
  40. Tan X, Li D, Huang P, Jian X, Wan H, Wang G et al. dbPepNeo: a manually curated database for human tumor neoantigen peptides. *Database*. 2020; 2020: baaa004.
  41. Verdegaal EME, de Miranda NFCC, Visser M, Harryvan T, van Buuren MM, Andersen RS, et al. Neoantigen landscape dynamics during human melanoma–T cell interactions. *Nature*. 2016; 536 (7614): 91–95.
  42. Addeo A, Friedlaender A, Banna GL, Weiss GJ. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021; 163: 103374.
  43. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJ, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Cancer*. 2021; 21 (6): 360–78.
  44. Aramini B, Masciale V, Grisendi G, Bertolini F, Maur M, Guaitoli G, et al. Dissecting tumor growth: The role of cancer stem cells in drug resistance and recurrence. *Cancers*. 2022; 14 (4): 976.

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71 (3): 209–49.
2. Ershov PV, Veselovskij EM, Konstantinova YuS. Role of heredity, endogenous and exogenous factors in gastric cancer. *Extreme Medicine*. 2020; (4): 67–80.
3. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: review and new trial designs. *Contemporary clinical trials communications*. 2018; 12: 1–8.
4. Upadhaya S, Neftelinov ST, Hodge J, Campbell J. Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2022; 21 (7): 482–3.
5. Yu J, Sun H, Cao W, Song Y, Jiang Z. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Experimental Hematology & Oncology*. 2022; 11 (1): 1–22.
6. Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nature communications*. 2019; 10 (1): 1–10.
7. Belderbos RA, Aerts JGJV, Vroman H. Enhancing dendritic cell therapy in solid tumors with immunomodulating conventional treatment. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 13: 67–81.
8. Markov OV, Mironova NL, Vlasov VV, Zenkova MA. Protivoopuxolevye vakciny na osnove dendritnyx kletok: ot ehksperimentov na zhivotnyx modelyax do klinicheskix ispytaniy. *Acta naturae*. 2017; 9 (34): 29–41. Russian.
9. Reynolds CR, Tran S, Jain M, Narendran A. Neoantigen cancer vaccines: generation, optimization, and therapeutic targeting strategies. *Vaccines*. 2022; 10 (2): 196.
10. Lebedeva ES, Ataulxanov RI, Xaitov RM. Vakciny dlya lecheniya zlokachestvennyx novoobrazovaniy. *Immunologiya*. 2019; 40 (4): 64–76. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-14008. Russian.
11. Baryshnikova MA, Kosobokova EN, Kosorukov VS. Neoantigeny v immunoterapii opuxolej. *Rossiyskij bioterapevicheskij zhurnal*. 2018; 17 (2): 6–14. Russian.
12. Dmitrieva MV, Baryshnikova MA, Orlova OL, Kosorukov VS. Teknologicheskie aspekty sozdaniya neopeptidnyx vakcin. 2022; 21 (4): 10–21. Russian.
13. Ji YS, Park SK, Ryu S. Whole leukemia cell vaccines: past progress and future directions. *Vaccine*. 2020; 38 (22): 3811–20.
14. U. S. National Library of Medicine. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

15. Cox MC, Castiello L, Mattei M, Santodonato L, D'Agostino G, Muraro E, et al. Clinical and antitumor immune responses in relapsed/refractory follicular lymphoma patients after intranodal injections of IFN $\alpha$ -dendritic cells and rituximab: a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (17): 5231–41.
16. Tay BQ, Wright Q, Ladwa R, Perry C, Leggett G, Simpson F, et al. Evolution of cancer vaccines — challenges, achievements, and future directions. *Vaccines*. 2021; 9 (5): 535.
17. Balan S, Arnold-Schrauf C, Abbas A, Couespel N, Savoret J, Imperatore F, et al. Large-scale human dendritic cell differentiation revealing notch-dependent lineage bifurcation and heterogeneity. *Cell reports*. 2018; 24 (7): 1902–15.
18. Kirkling ME, Cytlak U, Lau CM, Lewis KL, Resteu A, Khodadadi-Jamayran A, et al. Notch signaling facilitates in vitro generation of cross-presenting classical dendritic cells. *Cell reports*. 2018; 23 (12): 3658–72.
19. Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, et al. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene therapy*. 2015; 22 (9): 707–20.
20. Kim JH, Kang TH, Noh KH, Kim SH, Lee YH, Kim KW, et al. Enhancement of DC vaccine potency by activating the PI3K/AKT pathway with a small interfering RNA targeting PTEN. *Immunology letters*. 2010; 134 (1): 47–54.
21. Theisen DJ, Davidson IV JT, Briseño CG, Gargaro M, Lauron EJ, Wang Q, et al. WDFY4 is required for cross-presentation in response to viral and tumor antigens. *Science*. 2018; 362 (6415): 694–9.
22. Sharei A, Cho N, Mao S, Jackson E, Poveciciute R, Adamo A, et al. Cell squeezing as a robust, microfluidic intracellular delivery platform. *JoVE*. 2013; 81: e50980.
23. Maloney M, Loughhead S, Ramakrishnan A, Smith C, Venkitaraman A, Yee C, et al. 169 Microfluidics cell squeezing enables human PBMCs as drivers of antigen-specific CD8 T responses across broad range of antigens for diverse clinical applications. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2020; 8: [about 1 p.]. Available from: [https://jtc.bmj.com/content/8/Suppl\\_3/A183](https://jtc.bmj.com/content/8/Suppl_3/A183).
24. Santos P, Almeida F. Exosome-based vaccines: history, current state, and clinical trials. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 711565.
25. Viaud S, Ploix S, Lapierre V, Théry C, Commere PH, Tramalloni D, et al. Updated technology to produce highly immunogenic dendritic cell-derived exosomes of clinical grade: a critical role of interferon- $\gamma$ . *Journal of immunotherapy*. 2011; 34 (1): 65–75.
26. Besse B, Charrier M, Lapierre V, Dansin E, Lantz O, Planchard D, et al. Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (4): e1071008.
27. Mayer CT, Ghorbani P, Nandan A, Dudek M, Arnold-Schrauf C, Hesse C, et al. Selective and efficient generation of functional Batf3-dependent CD103+ dendritic cells from mouse bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124 (20): 3081–91.
28. Failli A, Legitimo A, Orsini G, Romanini A, Consolini R. Numerical defect of circulating dendritic cell subsets and defective dendritic cell generation from monocytes of patients with advanced melanoma. *Cancer letters*. 2013; 337 (2): 184–92.
29. Della Bella S, Gennaro M, Vaccari M, Ferraris C, Nicola S, Riva A, et al. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer. *British journal of cancer*. 2003; 89 (8): 1463–72.
30. Meyer MA, Baer JM, Knolhoff BL, Nywening TM, Panni RZ, Su X, et al. Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8-dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance. *Nature communications*. 2018; 9 (1): 1–19.
31. Wculek SK, Amores-Iniesta J, Conde-Garrosa R, Khoulil SC, Melero I, Sancho D. Effective cancer immunotherapy by natural mouse conventional type-1 dendritic cells bearing dead tumor antigen. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019; 7 (1): 1–16.
32. Zhang J, Fan J, Skwarczynski M, Stephenson RJ, Toth I, Hussein WM. Peptide-Based Nanovaccines in the Treatment of Cervical Cancer: A Review of Recent Advances. *International Journal of Nanomedicine*. 2022; 17: 869.
33. Cueto FJ, Sancho D. The Flt3L/Flt3 axis in dendritic cell biology and cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021; 13 (7): 1525.
34. Versteven M, Van den Bergh JM, Marcq E, Smits EL, Van Tendeloo VF, Hobo W, et al. Dendritic cells and programmed death-1 blockade: a joint venture to combat cancer. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 394.
35. Van Beek JJ, Gorris MA, Sköld AE, Hatipoglu I, Van Acker HH, Smits EL, et al. Human blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells cross activate each other and synergize in inducing NK cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (10): e1227902.
36. Van Acker HH, Anguille S, De Reu H, Berneman ZN, Smits EL, Van Tendeloo VF. Interleukin-15-cultured dendritic cells enhance anti-tumor gamma delta T cell functions through IL-15 secretion. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 658.
37. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR, Ferreira DA, Gomes C, Cruz MT, et al. Pharmacological combination of nivolumab with dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy: an overview. *Pharmacological Research*. 2021; 164: 105309.
38. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Bles H, Cabeza-Cabrero M, Sammicheli S, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell*. 2018; 172 (5): 1022–37.
39. Abakushina EV, Popova LI, Zamyatnin Jr AA, Werner J, Mikhailovsky NV, Bazhin AV. The advantages and challenges of anticancer dendritic cell vaccines and NK cells in adoptive cell immunotherapy. *Vaccines*. 2021; 9 (11): 1363.
40. Tan X., Li D., Huang P., Jian X., Wan H., Wang G. et al. dbPepNeo: a manually curated database for human tumor neoantigen peptides. *Database*. 2020; 2020: baaa004.
41. Verdegaal EME, de Miranda NFCC, Visser M, Harryvan T, van Buuren MM, Andersen RS, et al. Neoantigen landscape dynamics during human melanoma-T cell interactions. *Nature*. 2016; 536 (7614): 91–95.
42. Addeo A, Friedlaender A, Banna GL, Weiss GJ. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2021; 163: 103374.
43. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJ, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Cancer*. 2021; 21 (6): 360–78.
44. Aramini B, Masciale V, Grisendi G, Bertolini F, Maur M, Guitoli G, et al. Dissecting tumor growth: The role of cancer stem cells in drug resistance and recurrence. *Cancers*. 2022; 14 (4): 976.

## ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПРИ ХИМИЧЕСКОМ ЗАГРЯЗНЕНИИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

М. М. Салтыкова ✉

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Подходы к оценке риска здоровью позволяют характеризовать прежде всего сравнительную приоритетность загрязняющих веществ и источников их поступления в окружающую среду, но не могут быть использованы для предсказания реальных изменений уровней смертности или заболеваемости населения, проживающего на конкретной территории, а следовательно, и для разработки медико-профилактических мероприятий, направленных на сохранение или восстановление его здоровья. В обзоре предложено при анализе влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения использовать такие понятия, как митигация (в данном контексте это действия, направленные на снижение загрязнения окружающей среды) и адаптация (действия, направленные на снижение уязвимости населения при загрязнении окружающей среды). Существующие оценки риска эффективно могут быть использованы для разработки мероприятий по митигации, но не позволяют разрабатывать мероприятия по адаптации, основные направления которых — ранняя диагностика и профилактика заболеваний, обусловленных загрязнением окружающей среды, а также разработка реабилитационных мероприятий. Отмечено, что в исследованиях в области гигиены и эпидемиологии не уделяется достаточного внимания различиям между этими направлениями обеспечения химической и радиационной безопасности населения. Вместе с тем более точное определение целей при оценке риска поможет более эффективно разрабатывать мероприятия по управлению этими рисками.

**Ключевые слова:** загрязнение окружающей среды, риски здоровью, обеспечение химической безопасности

**Финансирование:** работа выполнялась в рамках государственного задания с шифром «Мониторинг».

**Вклад авторов:** М. М. Салтыкова — концепция и дизайн исследования, написание, редактирование и окончательное утверждение текста.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Михайловна Салтыкова  
Погодинская, д. 10. с. 1, 119121, Москва, Россия; saltykova@cspfmba.ru

**Статья получена:** 02.05.2023 **Статья принята к печати:** 19.06.2023 **Опубликована онлайн:** 29.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.022

## HEALTH RISK ASSESSMENT PROBLEMS IN THE SETTING OF CHEMICAL POLLUTION OF THE ENVIRONMENT

Saltykova MM ✉

Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency

Existing approaches to health risk assessment focus, primarily, on the comparative priority of pollutants and their sources in the environment. But these approaches cannot be used to predict real changes in the mortality or morbidity rates of the population living in a given territory, and therefore cannot be used to develop health-prevention measures aimed at preserving or restoring human health. In this regard, in this study it is proposed to use the concept of mitigation (in this context, actions aimed at reducing environmental pollution) and the concept of adaptation (actions aimed at reducing the vulnerability of populations to environmental pollution). The existing risk assessments can be used to develop mitigation measures, but are not much instrumental in development of adaptation measures, which need to concentrate on early diagnosis and prevention of diseases caused by environmental pollution, as well as on the development of rehabilitation measures. It has been noted that hygiene and epidemiological research has not paid enough attention to the differences between these areas of public chemical and radiation safety. Yet, better targeting when assessing the risk will help to more effectively design interventions to manage these risks.

**Keywords:** Environmental pollution, health risks, chemical safety

**Funding:** The study was carried out as part of the state assignment "Monitoring".

**Author contributions:** MM Saltykova — research concept and design, writing, editing and final approval of the text

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina M. Soltykova  
Pogodinskaya, 10, stroenie 1, 119121, Moscow, Russia; saltykova@cspfmba.ru

**Received:** 02.05.2023 **Accepted:** 19.06.2023 **Published online:** 29.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.022

Мониторинг химических и биологических рисков относится к приоритетным направлениям государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности [1]. При этом наряду с другими выделяется задача обоснования и проведения медико-профилактических мероприятий в отношении лиц, подверженных риску негативного воздействия опасных химических и биологических факторов на потенциально опасных химических и биологических объектах и территориях, а также в зонах их влияния.

В настоящее время под оценкой риска для здоровья человека понимают количественную меру вероятности развития неблагоприятных последствий для здоровья человека или здоровья будущих поколений, обусловленных воздействием факторов среды обитания [2, 3]. Традиционно

при анализе химических и радиационных рисков выделяют канцерогенные и неканцерогенные эффекты.

При оценке риска развития неканцерогенных эффектов, как правило, исходят из предположения о наличии порогового значения (референтного уровня воздействия) дозы радиации или концентрации химического вещества, ниже которого воздействие не приводит к возникновению значимого дополнительного риска для здоровья чувствительных групп населения. Допустимым считают риск менее  $1 \times 10^{-5}$  [2–4]. Превышение референтного уровня увеличивает вероятность развития негативных эффектов. Однако оценить эту вероятность невозможно, поэтому характеристики степени негативного воздействия с использованием пороговых доз и концентраций называют коэффициентами и индексами



опасности, что подчеркивает их отличие от традиционного понятия о риске как о количественной оценке вероятности развития вредного эффекта [2]. Указанные показатели вычисляют следующим образом. Коэффициент опасности рассчитывают для определенного загрязняющего вещества в одном из компонент окружающей среды (почва, атмосферный воздух, вода и др.) как отношение усредненной дозы поступления этого вещества в организм человека к соответствующему пороговому значению. Индекс опасности определяют как сумму коэффициентов опасности всех одновременно действующих загрязняющих факторов. При этом предполагается, что если коэффициент опасности вещества не превышает 1, то при его ежедневном поступлении в организм в течение всей жизни вероятность развития у человека негативных эффектов незначительна. Величины коэффициентов и индексов опасности обусловлены механизмами взаимодействия соответствующих веществ и живого организма. Пороговой считают минимальную концентрацию, вызывающую негативный эффект хотя бы в одном органе или системе, которые, в свою очередь, называют критическими для такого воздействия. Обычно пороговые концентрации определяют в экспериментах на мелких животных (крысы, мыши). При этом величины пороговых концентраций для человека пересчитывают с использованием соответствующих коэффициентов запаса, обусловленных значительно меньшей интенсивностью процессов энергетического обмена в организме человека, а также неопределенностью, связанной с экстраполяцией данных, полученных на виде животных, далеком от человека в таксономическом отношении (разные отряды в пределах класса млекопитающих) [2]. Показатели опасности характеризуют вещество, которое потенциально может загрязнять окружающую среду. Они не связаны ни с продолжительностью, ни с другими (например, климатическими) особенностями экспозиции, не зависят от того, воздействовало ли это вещество на какой-либо живой организм [2]. Напротив, риск — это результат воздействия загрязняющего фактора при определенных условиях, характеризующих продолжительность воздействия и состояние организма, подвергнувшегося этому воздействию.

При воздействии некоторых загрязняющих окружающую среду факторов, как химических, так и радиационных, помимо неканцерогенных эффектов, для которых могут быть установлены соответствующие пороговые значения концентраций и доз, выявлено наличие биологических эффектов (прежде всего повреждения генетического аппарата), вероятность возникновения которых пропорциональна воздействию дозы, а тяжесть проявления от нее не зависит. Поскольку такие повреждения способствуют развитию рака (cancer), то указанные эффекты получили название канцерогенных. Для количественной оценки частоты таких стохастических эффектов принята гипотеза о линейной беспороговой зависимости вероятности развития негативных эффектов от воздействующей дозы. Эта гипотеза основана на экстраполяции эффектов высоких воздействующих доз на существенно более низкие дозы [2, 3]. Для химического вещества, обладающего канцерогенным действием и способного индуцировать прямое повреждение генома (генотоксический канцероген), основным параметром при оценке канцерогенного риска является фактор канцерогенного потенциала этого вещества, характеризующий степень нарастания канцерогенного риска с увеличением воздействующей дозы этого

вещества (наклон прямой, построенной методом линейной экстраполяции для нескольких точек, характеризующих зависимость канцерогенного риска от воздействующей дозы и полученных в экспериментальных условиях). При радиационном загрязнении для оценки зависимости канцерогенного риска от дозы облучения используются коэффициенты  $5,6 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$  [5] или  $5,5 \times 10^{-2} \text{ Зв}^{-1}$  [6].

При анализе канцерогенных и неканцерогенных воздействий химических факторов анализируют прежде всего состояние так называемых критических органов и систем, которые, как показали экспериментальные исследования, наиболее чувствительны к изучаемому воздействию и в которых возникают специфические негативные изменения [3, 7]. Однако в последние десятилетия результаты многочисленных исследований указывают на то, что как химическое загрязнение, так и длительное радиационное загрязнение в малых дозах индуцируют в организме человека развитие окислительного стресса и воспаления, основными органами — мишенями при этом являются кровеносные сосуды, что указывает на ограниченную информативность использования концепции «критических органов» [8–10].

Как отмечают многие исследователи, традиционные подходы к оценке и анализу риска, в том числе с использованием понятия «индекс опасности», представляют наибольшую ценность для сравнительной характеристики воздействия факторов окружающей среды на разных территориях или в разные временные периоды, а также для сравнения эффективности природоохранных мероприятий [2–4]. На основании таких оценок риска можно получать количественные характеристики возможного ущерба, сравнивать потенциальные последствия воздействия загрязняющих факторов, определять приоритетные источники опасности, ранжировать селитебные территории по степени влияния изучаемых факторов [4, 11]. Однако необходимо отметить, что такие подходы не могут быть использованы для предсказания реальных изменений уровня смертности или заболеваемости населения, проживающего на конкретной территории [3], поскольку не учитывают, в частности, такие факторы, характеризующие уязвимость населения к воздействию загрязнения окружающей среды, как доля детского населения и доля лиц старшего возраста, в также степень неблагоприятности природо-климатических условий и уровень жизни населения. Поскольку указанные факторы могут существенно влиять на показатели заболеваемости и смертности населения от некоторых распространенных причин [12–15], такие подходы не могут быть использованы для разработки медико-профилактических мероприятий, направленных на сохранение или восстановление здоровья населения, проживающего или работающего на загрязненной территории.

В связи с этим представляется конструктивным при анализе влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения применять такие понятия, широко используемые при анализе негативного влияния изменения климата, как митигация и адаптация [16]. Митигация, в данном контексте, означает действия, направленные на снижение загрязнения окружающей среды, а адаптация — действия, направленные на снижение уязвимости населения при загрязнении окружающей среды, неизбежном на данном этапе развития технологии. Необходимо также отметить, что существующие оценки риска, характеризующие прежде всего сравнительную

приоритетность тех или иных загрязняющих веществ и источников их поступления в окружающую среду, эффективно могут быть использованы для разработки мероприятий по митигации, но они не позволяют разрабатывать мероприятия по адаптации, основными направлениями которых являются ранняя диагностика и профилактика основных заболеваний, обусловленных загрязнением окружающей среды, а также разработка реабилитационных и восстановительных мероприятий, в том числе купирующих негативные изменения в организме на начальных этапах их развития.

При огромном количестве исследований и в области гигиены, и в области эпидемиологии в научной литературе не уделяется достаточного внимания различиям между этими направлениями обеспечения химической и радиационной безопасности населения, имеются лишь единичные публикации. Одним из направлений развития методологии оценки риска должно быть сопряжение существующих оценок риска здоровью с результатами эпидемиологических исследований [17].

В эпидемиологических исследованиях, направленных на анализ влияния загрязнения окружающей среды на здоровье, традиционно используют такие понятия, как атрибутивный риск, относительный риск, добавочный популяционный риск, добавочная доля популяционного риска. Относительный риск представляет собой отношение показателей заболеваемости (смертности) лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию загрязняющего фактора, а атрибутивный (добавочный) риск — это разность между соответствующими показателями заболеваемости (смертности).

Анализ публикаций, посвященных оценкам риска здоровью вследствие загрязнения окружающей среды, свидетельствует о наличии существенных проблем, обуславливающих недооценку фактического риска здоровью населения. Одной из возможных причин этого является акцентирование внимания на онкологических заболеваниях, заболеваниях органов дыхания и пищеварения, кожи, глаза и т. д. [17, 18] даже в условиях, когда результаты многочисленных современных исследований указывают на то, что наибольшее влияние загрязнение окружающей среды оказывает на заболеваемость и смертность населения от болезней системы кровообращения [8–10, 19, 20]. Среди таких исследований необходимо выделить те, в которых показано, что у работников химически опасных объектов выявлены более раннее развитие и широкое распространение болезней системы кровообращения атерогенной природы [19, 20]. Кроме того, у данного контингента работников повышен риск поражения гепатобилиарной системы [21] и развития различных форм иммунозависимой патологии [22]. В связи с этим многие авторы отмечают, что для усиления контроля за состоянием здоровья работников особо опасных химических производств необходимо расширить спектр диагностических исследований как при приеме на работу, так и последующем динамическом наблюдении [20–23].

Еще одной проблемой, обуславливающей недооценку фактического риска, является наличие таких модулирующих факторов, как природно-климатические и социально-экономические, которые существенно влияют на уязвимость населения к воздействию загрязнения [12, 24]. Хорошо известно, что холодный климат остается причиной повышенной концентрации загрязняющих веществ, так как многие токсиканты, переносимые теплыми воздушными

потоками из регионов низких и средних широт, осаждаются при столкновении с холодными арктическими воздушными массами. В условиях вечной мерзлоты существенно замедляются процессы самоочищения природных объектов, ограничиваются подвижность почвенных растворов и циркуляция поверхностных вод, снижаются скорость физико-химических реакций и интенсивность биологической (микробной) деградации и ассимиляции загрязняющих веществ. Одновременное действие холода и загрязнения атмосферного воздуха, являющихся синергистами, ускоряет развитие заболеваний и старения организма человека в условиях высоких широт, воздействуя в наибольшей степени на поражение системы кровообращения. Климатические особенности полярных широт (низкая температура окружающего воздуха и сильные ветры) индуцируют усиление термогенеза и, как следствие, увеличение концентрации активных форм кислорода и других свободных радикалов, а также вызывают адаптационные изменения в дыхательной системе, которые косвенно способствуют усилению негативного влияния загрязнения воздуха [13–15]. Поскольку при умеренном охлаждении значительно увеличивается легочная вентиляция, для газов, абсорбирующихся в дыхательных путях (например, сернистый ангидрид, фторид водорода и др.), это приводит к увеличению поглощенной дозы, а удлинение фазы вдоха при дыхании холодным воздухом дополнительно способствует увеличению оседания взвешенных частиц [13–15]. Кроме того, при охлаждении повышается функциональная активность надпочечников и уровень их кровенаполнения, что, видимо, обуславливает накопление в них токсичных веществ при одновременном действии охлаждения и загрязняющих веществ [25].

Дополнительное влияние социально-экономических условий на риск развития основных неинфекционных заболеваний и повышенная уязвимость к негативному влиянию загрязнения окружающей среды в группах населения с низким социально-экономическим статусом показаны во многих исследованиях [12, 26].

В связи с этим представляется целесообразным разработать подходы к интегральной оценке влияния всех факторов экспозиции (химических, физических, природно-климатических, социально-экономических). Такого рода экспозиционный риск развития неинфекционных заболеваний не определяет риск для конкретного индивидуума, подобно оценкам по шкале SCORE [27], а нацелен на выявление территорий, население которых имеет повышенную опасность развития тех или иных неинфекционных заболеваний. На этих территориях помимо мероприятий, направленных на митигацию загрязнения окружающей среды, необходимы действия, направленные на увеличение адаптации населения за счет снижения его уязвимости к влиянию негативных факторов. Это предполагает, с одной стороны, проведение дополнительных медико-профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление маркеров развития соответствующих неинфекционных заболеваний, а с другой стороны, уточнение, какие именно экспозиционные факторы могут оказывать доминирующее влияние, с тем, чтобы сузить контингент лиц, которым необходимо проведение дополнительных медико-профилактических мероприятий.

Таким образом, несмотря на достаточно продолжительный период исследования и наличие большого количества работ, выполненных с использованием различных подходов, задача оценки

химических и радиационных рисков здоровью населения с учетом всех основных действующих факторов остается актуальной. Для решения этой задачи требуется

привлечение специалистов различных профилей: гигиенистов, токсикологов, радиологов, кардиологов, а также физиков, математиков, биологов и географов.

## Литература

1. Указ Президента РФ от 11.03.19 № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу». Доступно по ссылке: <https://www.kremlin.ru/acts/bank/44066>.
2. Линге И. И., Крышева И. И., редакторы. Практические рекомендации по вопросам оценки радиационного воздействия на человека и биоту. 2015; 265 с.
3. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004; 143 с.
4. Новиков С. М., Фокин М. В., Унгурияну Т. Н. Актуальные вопросы методологии и развития доказательной оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ. Гигиена и санитария. 2016; 95 (8): 711-6. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-711-716.
5. СП 2.6.1.758-99 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99) / Санитарно-эпидемиологические правила № 2.6.1.758-99.
6. Киселёв М. Ф., Шандала Н. К., редакторы. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Пер с англ. М.: Алана, 2009.
7. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей. Методические рекомендации МР.2.1.10.0062-12. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012; 36 с.
8. Haverich A, Boyle E. Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction. Springer, 2019; 130 p.
9. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Nat Rev Cardiol. 2015; 12: 627-42.
10. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. J Lipid Atheroscler. 2020; 9 (3): 334-48.
11. Новиков С. М., Шашина Т. А., Додина Н. С., Кислицин В. А., Сковронская С. А., Мацюк А. В., и др. Опыт практических исследований по сравнительной оценке радиационных и химических рисков здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды. Гигиена и санитария. 2019; 98 (12): 1425-31.
12. Fabisiak JP, Jackson EA, Brink LA, Presto AA. A risk-based model to assess environmental justice and coronary heart disease burden from traffic-related air Pollutants. Environmental Health. 2020; 19: 34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00584-z>.
13. Устюшин Б. В., Деденко И. И. Особенности обеспечения гомеостаза организма человека на Крайнем Севере. Вестник АМН СССР. 1992; 1: 6-10.
14. Чашин В. П., Величковский Б. Т. Взаимодействие организма и вредных веществ в условиях холода. Вестн. АМН СССР. 1989; 9: 1-26.
15. Салтыкова М. М. Адаптация к холоду как средство усиления антиоксидантной защиты. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017; 103 (7): 712-26.
16. Романовская А. А. К концепции государственного управления и мониторинга в сфере изменения климата в России. ПЭММЭ. 2019; XXX (3-4): 61-83.
17. Зайцева Н. В., Онищенко Г. Г., Май И. В., Шур П. З. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения. Анализ риска здоровью. 2022; 3: 4-20.
18. Калинин Д. Е., Тахауов А. Р., Тахауова Л. Р., Мильто И. В., Тахауов Р. М. Методическое сопровождение работ по выводу из эксплуатации объектов атомной отрасли. Медицина экстремальных ситуаций. 2022; 24 (4): 83-89.
19. Горичный В. А., Сердюков Д. Ю., Язенок А. В., Носов А. В., Загородников Г. Г., Лазаренко Д. Ю., и др. Факторы риска развития начальных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний атерогенной этиологии у персонала химически опасных объектов. Токсикологический вестник. 2017; 4: 2-7.
20. Шкреттиенко С. В., Филимонов В. Б., Янно Л. В. Оценка состояния жесткости сосудистой стенки и прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у персонала объектов уничтожения химического оружия в период выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (2): 301-9.
21. Павлова А. А., Яровая С. Н., Конева Т. А., Федорченко А. Н., Янно Л. В. Анализ результатов периодических медицинских осмотров работников объектов по уничтожению химического оружия в период их выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (3): 383-92.
22. Ефимова Е. Л., Янно Л. В., Прохоренко О. А., Кабакова Н. А. Оценка результатов исследования иммунологической реактивности персонала объектов уничтожения химического оружия в период выведения из эксплуатации. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (3): 416-28.
23. Сумина М. В., Жунтова Г. В., Азизова Т. В., Беляева З. Д., Румянцева А. В., Григорьева Е. С., и др. Результаты скринингового обследования персонала, занятого утилизацией вооружения и военной техники. Медицина труда и промышленная экология. 2012; 8: 34-39.
24. Solomon KR, Wilks MF, Bachman A, Boobis A, Moretto A, Pastoor TP, et al. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. Critical Reviews in Toxicology. 2016; 46 (10): 835-44.
25. Senft FAP, Dalton TP, Nebert DW, Genter MB, Hutchinson RJ, Shertzer HG. Dioxin increases reactive oxygen production in mouse liver mitochondria. Toxicol Appl Pharmacol. 2002; 178: 15-21.
26. Clark LP, Millet DB, Marshall JD. Changes in transportation-related air pollution exposure by race-ethnicity and socioeconomic status: outdoor nitrogen dioxide in the United States in 2000 and 2010. Environ Health Perspect. 2017; 125 (9): 097012. Available from: <https://doi.org/10.1289/EHP959>.
27. Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Могущая Е. В., Толкунова К. М., и др. Потребность в назначении гиплипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (5): 5006. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5006.

## References

1. Ukaz Prezidenta RF ot 11.03.19 № 97 «Ob Osnovax gosudarstvennoj politiki Rossijskoj Federacii v oblasti obespecheniya ximicheskoi i biologicheskoi bezopasnosti na period do 2025 g. i dal'nejshuju perspektivu». Dostupno po ssylke: <https://www.kremlin.ru/acts/>

- bank/44066. Russian.
2. Linge II, Krysheva II, redaktory. *Prakticheskie rekomendacii po voprosam ocenki radiacionnogo vozdejstviya na cheloveka i biotu.* 2015; 265 s. Russian.
  3. *Rukovodstvo po ocenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdejstvii ximicheskikh veshhestv, zagryaznyayushhih okruzhayushhuyu sredu.* M.: Federal'nyj centr gossanehpidnadzova Minzdrava Rossii, 2004; 143 s. Russian.
  4. Novikov SM, Fokin MV, Unguryanu TN. Aktual'nye voprosy metodologii i razvitiya dokazatel'noj ocenki riska zdorov'yu naseleniya pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv. *Gigiena i sanitariya.* 2016; 95 (8): 711-6. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-711-716. Russian.
  5. SP 2.6.1.758-99 Normy radiacionnoj bezopasnosti (NRB-99) / Sanitarno-ehpidemiologicheskie pravila # 2.6.1.758-99.
  6. Kiselyov MF, Shandala NK, redaktory. *Publikaciya 103 Mezhdunarodnoj Komissii po radiacionnoj zashhite (MKRZ).* Per. s angl. M.: Alana, 2009. Russian.
  7. *Kolichestvennaya ocenka nekancerogenogo riska pri vozdejstvii himicheskikh veshhestv na osnove postroeniya ehvolyucionnyx modelej. Metodicheskie rekomendacii MR.2.1.10.0062-12.* M.: Federal'nyj centr gigieny i ehpidemologii Rospotrebnadzora, 2012; 36 s. Russian.
  8. Haverich A, Boyle E. *Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction.* Springer, 2019; 130 p.
  9. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 627-42.
  10. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler.* 2020; 9 (3): 334-48.
  11. Novikov SM, Shashina TA, Dodina NS, Kislicin VA, Skovronskaya SA, Macyuk AV, i dr. Opyt prakticheskikh issledovanij po sravnitel'noj ocenke radiacionnyh i himicheskikh riskov zdorov'yu naseleniya ot vozdejstviya faktorov okruzhayushhej sredy. *Gigiena i sanitariya.* 2019; 98 (12): 1425-31. Russian.
  12. Fabisiak JP, Jackson EA, Brink LA, Presto AA. A risk-based model to assess environmental justice and coronary heart disease burden from traffic-related air Pollutants. *Environmental Health.* 2020; 19: 34. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00584-z>.
  13. Ustyushin BV, Dedenko II. Osobennosti obespecheniya gomeostaza organizma cheloveka na Krajnem Severe. *Vestnik AMN SSSR.* 1992; 1: 6-10. Russian.
  14. Chashhin VP, Velichkovskij BT. Vzaimodejstvie organizma i vrednyh veshhestv v usloviyah holoda. *Vestn. AMN SSSR.* 1989; 9: 1-26. Russian.
  15. Saltykova MM. Adaptaciya k xolodu kak sredstvo usileniya antioksidantnoj zashhity. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova.* 2017; 103 (7): 712-26. Russian.
  16. Romanovskaya AA. K koncepcii gosudarstvennogo upravleniya i monitoringa v sfere izmeneniya klimata v Rossii. *PEhMMEh.* 2019; XXX (3-4): 61-83. Russian.
  17. Zajceva NV, Onishhenko GG, Maj IV, Shur PZ. Razvitie metodologii analiza riska zdorov'yu v zadachah gosudarstvennogo upravleniya sanitarno-ehpidemiologicheskimi blagopoluchiem naseleniya. *Analiz riska zdorov'yu.* 2022; 3: 4-20. Russian.
  18. Kalinkin DE, Takhaouov AR, Takhaouova LR, Milto IV, Takhaouov RM. Methodological support of activities on decommissioning the nuclear facilities. *Emergency Medicine.* 2022; 24 (4): 78-85.
  19. Gorichnyj VA, Serdyukov DYU, Yazenok AV, Nosov AV, Zagorodnikov GG, Lazarenko DYU, i dr. Faktory riska razvitiya nachal'nyh proyavlenij serdechno-sosudistyx zabolevanij aterogennoj ehtiologii u personala himicheskij opasnyh ob'ektov. *Toksikologicheskij vestnik.* 2017; 4: 2-7. Russian.
  20. Shkrebtenko SV, Filimonov VB, Yanno LV. Ocenka sostoyaniya zhestkosti sosudistoj stenki i prognozirovanie serdechno-sosudistyx zabolevanij i ih oslozhnenij u personala ob'ektov unichtozheniya himicheskogo oruzhiya v period vyvedeniya iz ehkspluatatsii, pereprofilirovaniya i konversii. *Medicina ehkstremal'nyh situacij.* 2019; 21 (2): 301-9. Russian.
  21. Pavlova AA, Yarovaya SN, Koneva TA, Fedorchenko AN, Yanno LV. Analiz rezul'tatov periodicheskikh medicinskih osmotrov rabotnikov ob'ektov po unichtozheniyu himicheskogo oruzhiya v period ih vyvedeniya iz ehkspluatatsii, pereprofilirovaniya i konversii. *Medicina ehkstremal'nyh situacij.* 2019; 21 (3): 383-92. Russian.
  22. Efimova EL, Yanno LV, Proxorenko OA, Kabakova NA. Ocenka rezul'tatov issledovaniya immunologicheskoy reaktivnosti personala ob'ektov unichtozheniya himicheskogo oruzhiya v period vyvedeniya iz ehkspluatatsii. *Medicina ehkstremal'nyh situacij.* 2019; 21 (3): 416-28. Russian.
  23. Sumina MV, Zhuntova GV, Azizova TV, Belyaeva ZD, Rumyancheva AV, Grigoreva ES, i dr. Rezul'taty skringovogo obsledovaniya personala, zanyatogo utilizatsiej vooruzheniya i voennoj tehniki. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya.* 2012; 8: 34-39. Russian.
  24. Solomon KR, Wilks MF, Bachman A, Boobis A, Moretto A, Pastoor TP, et al. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. *Critical Reviews in Toxicology.* 2016; 46 (10): 835-44.
  25. Senft FAP, Dalton TP, Nebert DW, Genter MB, Hutchinson RJ, Shertzer HG. Dioxin increases reactive oxygen production in mouse liver mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002; 178: 15-21.
  26. Clark LP, Millet DB, Marshall JD. Changes in transportation-related air pollution exposure by race-ethnicity and socioeconomic status: outdoor nitrogen dioxide in the United States in 2000 and 2010. *Environ Health Perspect.* 2017; 125 (9): 097012. Available from: <https://doi.org/10.1289/EHP959>.
  27. Erina AM, Usolcev DA, Boyarinova MA, Kolesova EP, Moguchaya EV, Tolkunova KM, i dr. Potrebnost' v naznachenii gipolipidemicheskoy terapii v rossijskoj populyacii: sravnenie shkal SCORE i SCORE2 (po dannym issledovaniya EhsSE-RF). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2022; 27 (5): 5006. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5006. Russian.

## РОЛЬ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ГИБРИДНОГО МЕТОДА ПЭТ-МРТ В ДИАГНОСТИКЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

М. Б. Долгушин, Т. М. Ростовцева <sup>✉</sup>, А. В. Дуюнова, Р. В. Надеяев, М. М. Берегов

Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией напрямую зависят от точности диагностики локализации эпилептогенного очага. Диагностический алгоритм при эпилепсии традиционно начинается с видео-ЭЭГ мониторинга и магнитно-резонансной томографии. У существенной части пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с помощью этих методик не удается локализовать эпилептогенный очаг либо результаты этих исследований не согласуются между собой. В обзоре представлен анализ данных литературы о современных возможностях методов ОФЭКТ, ПЭТ и новой гибридной методики ПЭТ-МРТ в предоперационном планировании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ, ПЭТ-МРТ

**Финансирование:** работа выполнена в рамках НИР «Разработка показаний для применения гибридного метода ПЭТ-МРТ при планировании хирургического лечения у пациентов с эпилепсией», шифр: 03.02.VY.

**Вклад авторов:** все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: М. Б. Долгушин — концепция и план исследования; Т. М. Ростовцева, А. В. Дуюнова, Р. В. Надеяев — сбор и анализ данных; Т. М. Ростовцева, А. В. Дуюнова, М. М. Берегов — подготовка рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Михайловна Ростовцева  
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117513, г. Москва, Россия; rostovtsevat@mail.ru

**Статья получена:** 31.03.2023 **Статья принята к печати:** 14.05.2023 **Опубликована онлайн:** 01.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.013

## ROLE OF RADIOLOGY TECHNIQUES AND HYBRID PET-MRI TECHNIQUE IN THE DIAGNOSIS OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Dolgushin MB, Rostovtseva TM <sup>✉</sup>, Duyunova AV, Nadelyaev RV, Beregov MM

Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The surgical treatment outcome in patients with pharmacoresistant epilepsy directly depends on the epileptic focus localization accuracy. Conventional diagnostic algorithms for patients with epilepsy involve starting with video EEG monitoring and magnetic resonance imaging. It is not possible to localize epileptogenic foci with the use of these techniques in a large segment of patients with pharmacoresistant epilepsy, or the test results are discordant. The review provides the analysis of literature data on the current possibilities of SPECT, PET and new hybrid PET-MRI technique when used for preoperative planning in patients with refractory epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, MRI, SPECT, PET, PET-MRI

**Funding:** the study was performed as part of the research project "Developing Indications for the Use of Hybrid PET-MRI When Planning Surgery in Patients With Epilepsy", code: 03.02.VY.

**Author contribution:** all authors contributed significantly to development of the concept, the study and manuscript writing, they read and approved the final version of the article before publishing. The most significant contributions are distributed as follows: Dolgushin MB — study concept and plan; Rostovtseva TM, Duyunova AV, Nadelyaev RV, Duyunova AV, Nadelyaev RV — data acquisition and analysis; Rostovtseva TM, Duyunova AV, Beregov MM — manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana M. Rostovtseva  
Ostovityanov, 1, bld. 10, 117513, Moscow, Russia; rostovtsevat@mail.ru

**Received:** 31.03.2023 **Accepted:** 14.05.2023 **Published online:** 01.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.013

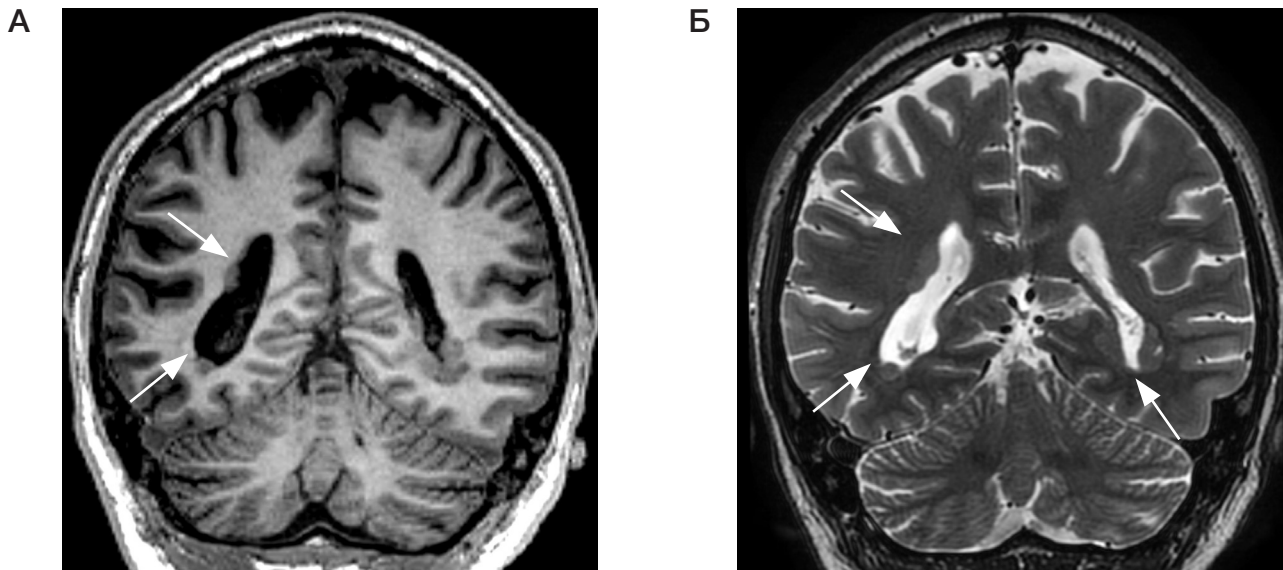
Эпилепсия — заболевание, характеризующееся повторяющимися эпилептическими припадками вследствие дисфункции мозговых структур, имеющей различную этиологию и локализацию. Частота встречаемости эпилепсии составляет 4–5 случаев на 1000 населения [1]. Несмотря на большое разнообразие применяемых противоэпилептических препаратов, до четверти пациентов (9–26%) остаются резистентными к противоэпилептической терапии [2, 3].

В лечении фармакорезистентной эпилепсии применяют такие инвазивные методики, как открытая хирургическая резекция, эндоскопическая дисконнекция, эмболизация, лазерная абляция, стереотаксическая радиохирургия гамма-ножом. Эффективность хирургического лечения достигает 55–80% и напрямую зависит от точности диагностики [4, 5]. Задачи хирургического лечения эпилепсии — контроль над приступами путем резекции эпилептогенной ткани и минимизация нейропсихологических и других неврологических нарушений за счет сохранения важных участков головного

мозга [6]. Точная локализация эпилептогенных участков и картирование их расположения по отношению к функционально значимым областям коры головного мозга являются неотъемлемой частью предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при планировании хирургических вмешательств [7, 8]. Пациенты с эпилепсией, имеющие согласованные результаты ЭЭГ и МРТ, по данным различных авторов, полностью излечиваются после хирургического вмешательства в 30–90% случаев [9–11].

Диагностический алгоритм при эпилепсии традиционно начинается с видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) — неинвазивного и довольно доступного метода. При глубокой локализации очага и при быстро распространяющихся припадках использование скальповых электродов может быть недостаточным для точной локализации патологии [12].

МРТ является методом выбора для морфологического подтверждения функциональных изменений, выявленных при ЭЭГ, и позволяет идентифицировать целый спектр патологических изменений, способных вызывать



**Рис. 1.** МРТ головного мозга в косо-корональной плоскости: T1- взвешенные изображения (А) и T2-взвешенные изображения (Б). Множественные участки субэпендимальной узловой гетеротопии серого вещества (стрелки)

эпилептические припадки, такие как опухоли, сосудистые мальформации, фокальные кортикальные дисплазии, мезиальный темпоральный склероз, посттравматические и постинфарктные изменения в веществе мозга, аномалии кортикальной миграции и другие заболевания (рис. 1).

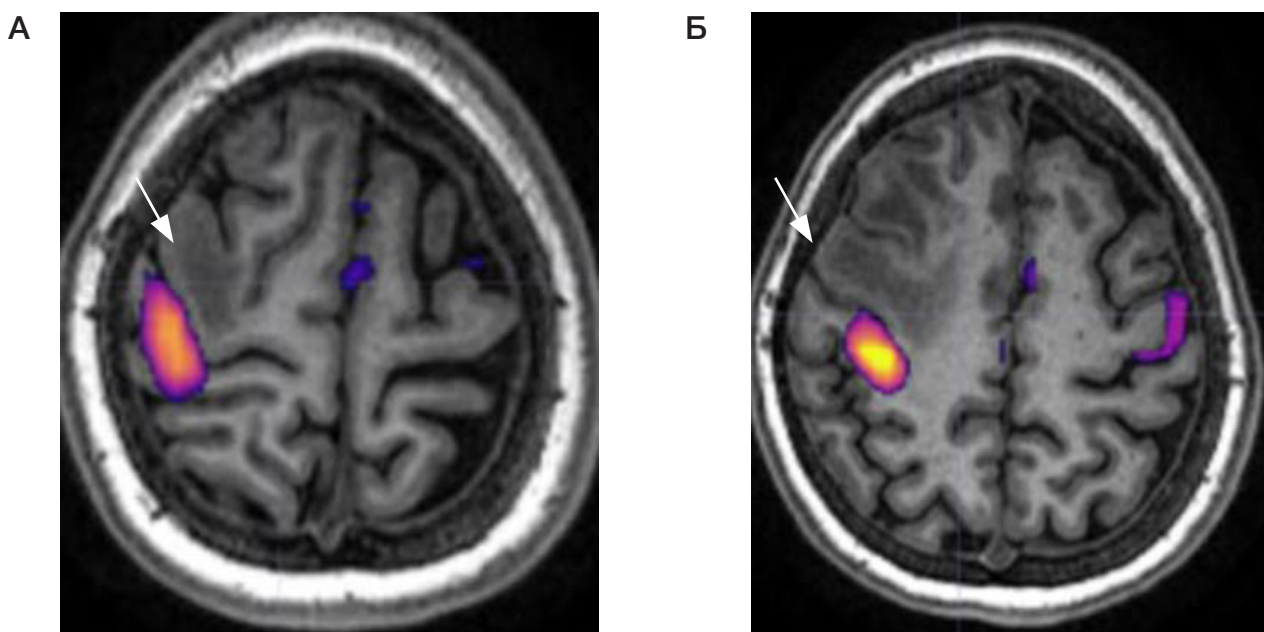
Следует отметить, что у 20–50% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией точно локализовать эпилептогенный очаг с помощью МРТ и ЭЭГ не удается, либо результаты МРТ не согласуются с данными видео-ЭЭГ-мониторинга и клинической картиной. В таких случаях для уточнения локализации эпилептогенной зоны может быть использована интракраниальная ЭЭГ [9, 10, 13], дополнительную информацию могут также предоставить функциональная МРТ, МР-спектроскопия или методы радионуклидной диагностики ОФЭКТ и ПЭТ [3, 14]. МР-морфометрия (метод количественной оценки объемов различных участков мозга) можно применять как вспомогательную методику для уточнения локализации

эпилептогенного очага и для выявления изменения объемов участков мозга, напрямую не связанных с эпилептогенным очагом и в ряде случаев расположенных в контрлатеральном полушарии, что можно рассматривать в качестве фактора прогноза результатов хирургического лечения [15].

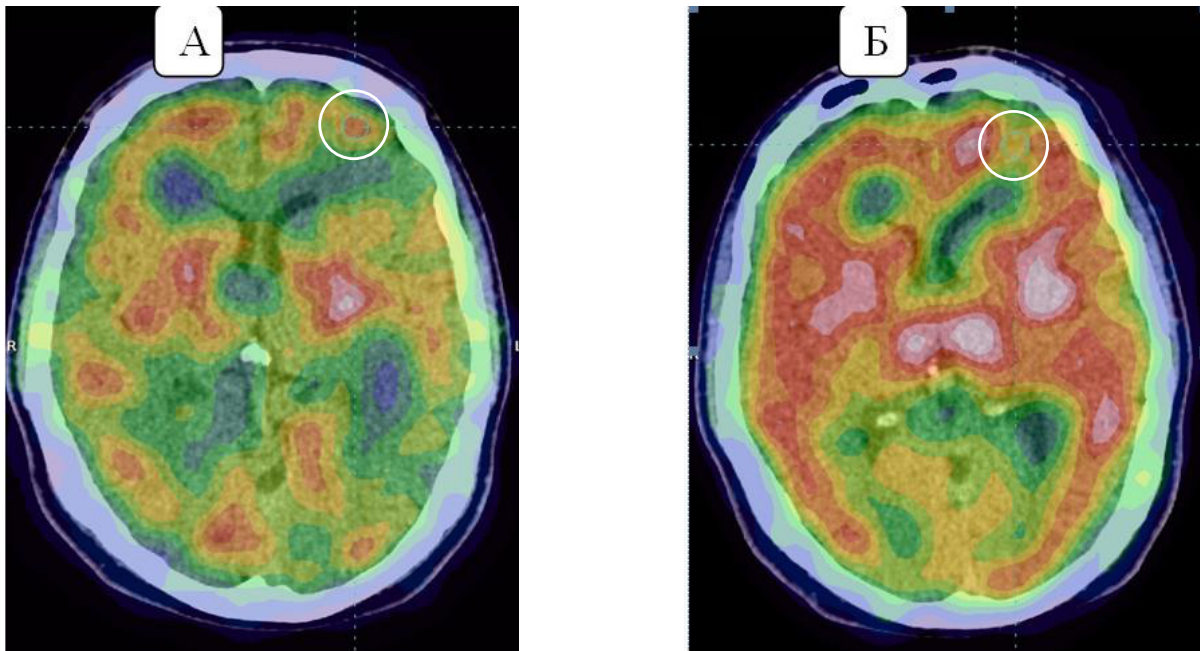
Функциональная МРТ тоже может быть использована с целью топической локализации первичной моторной и сенсорной коры, зон Вернике и Брока и аркуатного пучка по отношению к предполагаемой зоне резекции для оценки риска возникновения неврологического дефицита [16–18] (рис. 2).

#### Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для оценки церебральной перфузии широко применяют функциональный метод радионуклидной диагностики —



**Рис. 2.** Функциональная МРТ. Картирование моторной коры у пациента с рефрактерной эпилепсией (А, Б). Распределение зон активации при движении пальцами левой кисти отмечено *наконечником стрелки*, эпилептогенная зона отмечена *стрелкой*



**Рис. 3.** Перфузионные карты ОФЭКТ (РФЛП  $^{99m}\text{Tc}$ -Теоксим) пациента с рефрактерной эпилепсией в иктальный (А) и интериктальный (Б) периоды. В левой средней лобной извилине кольцевидным фокусом выделена зона гиперперфузии на изображениях, выполненных в иктальный период, соответствующая зоне гипоперфузии на изображениях, выполненных в интериктальном промежутке

однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [19, 20]. Церебральная перфузия и метаболизм тесно связаны в большинстве физиологических и патологических процессов, скорость мозгового кровотока (CBF, от англ. *cerebral blood flow*) часто коррелирует с интенсивностью нейронной активности. По сравнению с ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при исследовании мозга ОФЭКТ имеет меньшее пространственное, но большее временное разрешение и позволяет выявить очаг первичного возбуждения. В течение иктальной фазы увеличение нейронной активности приводит к увеличению метаболизма и показателей перфузии (CBF).

Региональный мозговой кровоток, измеряемый с помощью ОФЭКТ, рассматривают как косвенный маркер активности нейронов. Наиболее чувствительным и специфичным методом является вычитание из иктального ОФЭКТ интериктального с последующей корегистрацией с данными МРТ, с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -гексаметилпропилен-аминоксима (НМРАО) либо  $^{99m}\text{Tc}$ -этиленцистеин-диэтилового эфира (ECD) с параллельным мониторингом ЭЭГ [21]. Более широко распространена методика последовательной регистрации  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО ОФЭКТ и КТ в рамках одного исследования.

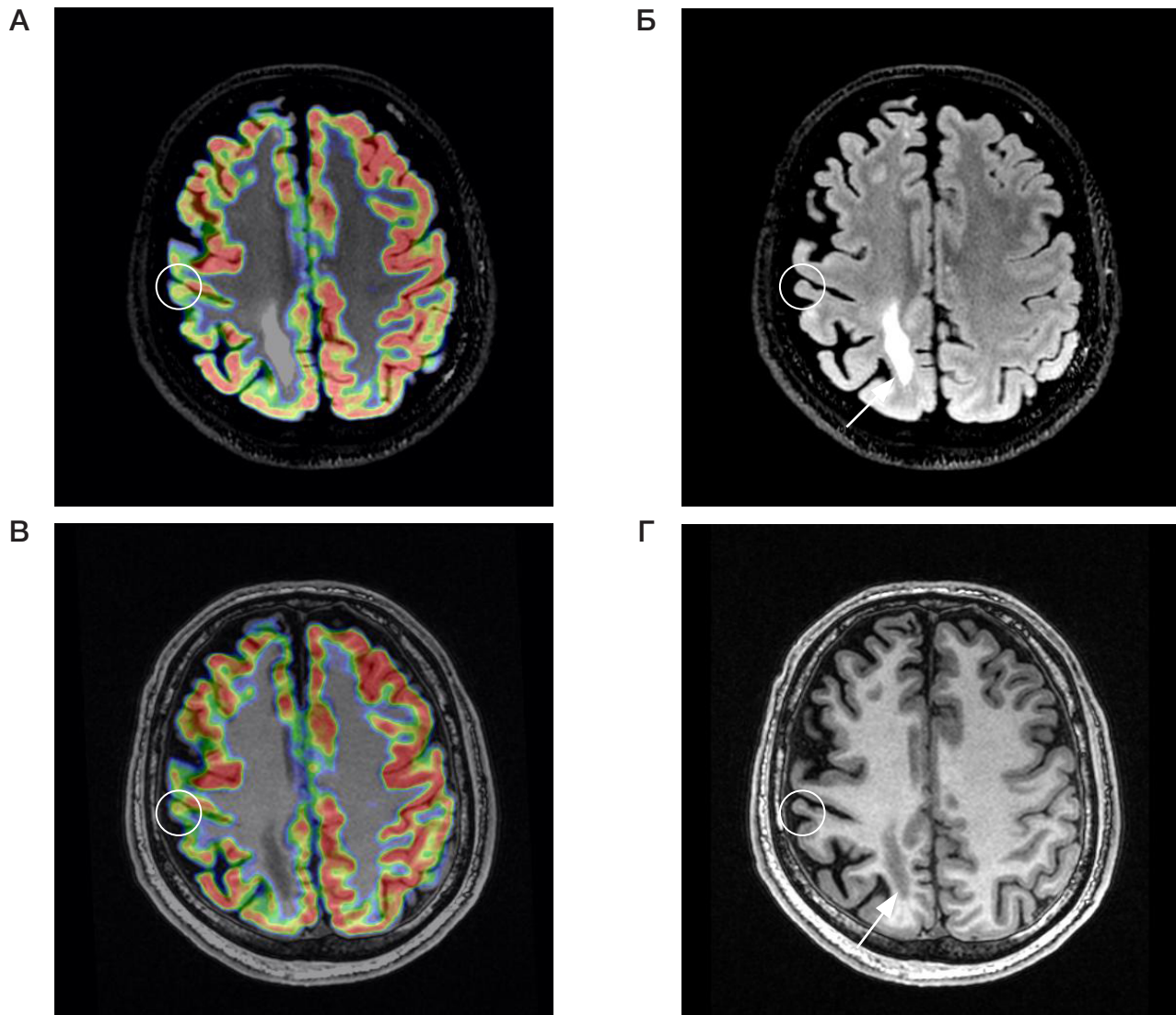
Вычислительные методики позволяют оценить разницу перфузионных показателей ОФЭКТ, полученных в иктальную и межиктальную фазы, а полученные результаты в дальнейшем корегистрируются с данными КТ или МРТ. Таким образом, ОФЭКТ позволяет уточнить наличие перфузионных изменений в патологических участках мозга, выявленных с помощью методов нейровизуализации, либо выявить МР-негативные области с аномальной перфузией [22–24] (рис. 3).

Эталонным радиофармацевтическим препаратом для оценки перфузии принято считать  $^{133}\text{Xe}$ -ксенон, диффузионная способность которого позволяет измерить абсолютную скорость мозгового кровотока (CBF) в мм/мин на 100 г ткани. В то же время  $^{133}\text{Xe}$ -ксенон имеет ряд недостатков, таких как быстрый клиренс, короткое время исследования и более низкое пространственное

разрешение, и потому имеет ограниченную область клинического применения. Ранее наравне с  $^{133}\text{Xe}$  для оценки CBF находили применение  $^{123}\text{I}$ -амины, однако способность к перераспределению накладывает те же ограничения, что и для методики с  $^{133}\text{Xe}$ . На сегодняшний день вышеуказанные радиотрейсеры имеют главным образом историческое значение.

В настоящее время наиболее используемыми перфузионными радиотрейсерами являются меченные технецием соединения оксима  $^{99m}\text{Tc}$  гексаметилпропиленамина ( $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО) и димера этилцистеината технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD). Для этих радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) не характерно перераспределение, а первичное распределение пропорционально объемной скорости кровотока в момент инъекции независимо от колебаний кровотока, что позволяет проводить исследование в течение нескольких часов после инъекции [22].

Рекомендуемое время сканирования для оптимального соотношения сигнал-шум составляет 30–90 мин для  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО и 30–60 мин для  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD.  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО и  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD имеют схожие фармакокинетические показатели и сопоставимые чувствительность и специфичность в оценке перфузии мозга и локализации эпилептогенных очагов. Указанные радиотрейсеры имеют различия в механизме поглощения и дозиметрии, а также по-разному распределяются в веществе мозга:  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО больше накапливается в мозжечке, а для  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD характерно повышенное накопление в первичной зрительной коре. Особенности фармакокинетики  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD является более селективная фиксация в тканях головного мозга и более быстрая экскреция с мочой, позволяющая вводить более высокие дозы, в результате чего изображения имеют более высокое качество по сравнению с  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО. По некоторым данным,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD обладает несколько большими чувствительностью и специфичностью, чем  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО [23]. В этой связи для исследований в динамике предпочтительно использовать один и тот же радиофармпрепарат, а также одинаковые параметры



**Рис. 4.**  $^{18}\text{F}$ -FDG-ПЭТ-MPT головного мозга пациента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией с неудовлетворительными результатами хирургического лечения эпилепсии. **А, В.** Визуализируется область гипометаболизма в дорсолатеральных отделах коры правой лобной доли (выделено окружностью). МРТ в режимах FLAIR (**Б**), IR-FSPGR (**Г**) в аксиальной плоскости. В структуре зоны гипометаболизма визуализируется небольшой участок утолщения коры головного мозга, демонстрирующий гиперинтенсивный МР-сигнал на ИП FLAIR (выделено окружностью). В парамедианных отделах правой теменной доли определяется зона послеоперационных изменений (показано стрелкой)

сканирования [22]. Для того чтобы нивелировать влияние факторов внешней стимуляции на активацию мозга, во время инъекции радиотрейсеров, а также несколько минут до и после инъекции пациенту рекомендуется находиться в спокойной обстановке в тишине и с приглушенным светом. В тех случаях, когда пациент находится в ярко освещенном помещении с открытыми глазами, может быть обнаружено повышенное накопление РФЛП зрительной корой [23]. При исследовании в межиктальном периоде ЭЭГ-мониторинг начинают за 2 ч до инъекции и завершают не ранее, чем через 15 мин после нее, для того чтобы исключить возможное влияние эпилептического приступа на показатели перфузии: гиперперфузию в иктальную фазу и последующую гипоперфузию, которая может охватывать все полушарие большого мозга и даже распространяться контрлатерально. Кроме того, данные ЭЭГ-мониторинга используют для оценки биоэлектрической активности мозга в момент инъекции [20, 24]. При исследовании в иктальную фазу наиболее точно локализовать эпилептогенный очаг удается в случае, если РФЛП вводится не более чем через 20 с после эпилептического приступа. Исследования, выполненные при введении РФЛП через

45 с и более, приводят к большому числу неопределенных или даже ложных результатов [25–27].

Исследования, выполненные в иктальную и интериктальную фазы, оценивают визуально, в соответствии с опубликованными рекомендациями [23, 28], дополнительно измеряются количественные показатели с использованием ROI (от англ. region of interest), атласов нормального распределения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD на основании данных здоровых добровольцев, воксельной морфометрии [23, 28]. В дальнейшем производится субтракция изображений: участки гиперперфузии, выявленные на изображениях, полученных в межиктальную фазу, вычитают из изображений, полученных в иктальный период.

Особый интерес представляет собой совмещенный протокол ОФЭКТ и МРТ (SISCOM, subtraction single photon emission CT coregistered to MRI), подразумевающий наложение субтракционных изображений ОФЭКТ на изображения МРТ, что позволяет уточнить анатомическую локализацию выявленных при ОФЭКТ изменений и увеличить точность интерпретации исследования [29]. По данным метаанализа, проведенного в 2016 г., при



корегистрации данных субтракции изображений ОФЭКТ с данными МРТ положительное прогностическое значение (PPV) в случае согласованности данных этих методов составляет 56% [30]. Помимо диагностики МР-негативных эпилептогенных очагов технология нашла применение при планировании частичной резекции эпилептогенных очагов пациентов с крупными зонами структурных изменений, что может позволить добиться установления контроля над припадками, кроме того, технология может быть применена при планировании повторного оперативного вмешательства у пациентов с неудовлетворительными результатами ранее проведенного хирургического лечения [30, 31].

Литературные данные, касающиеся сравнения диагностических возможностей ОФЭКТ и ПЭТ с [ $^{18}\text{F}$ ]-ФДГ существенно различаются в зависимости от дизайна исследования, набора пациентов и опыта медицинского персонала. В ретроспективных исследованиях 2013 г. чувствительность ОФЭКТ достигала 87% [32, 33], что существенно превышало чувствительность ПЭТ, составившую 56%. Такие высокие значения чувствительности метода ОФЭКТ могут быть обусловлены более коротким временным промежутком между эпилептическим припадком и инъекцией радиотрейсера. При мультимодальном подходе к предоперационному обследованию пациентов с фармакорезистентной эпилепсией данные ОФЭКТ, и ПЭТ могут предоставить дополнительную информацию и дополняют друг друга [34].

### Позитронная эмиссионная томография

Для визуализации и количественной оценки различных клеточных и биологических процессов, таких как перфузия и метаболизм, синтез белков и ДНК, экспрессия рецепторов и др., используют еще один метод радионуклидного исследования головного мозга — позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Особенность детекции ПЭТ-сканеров заключается в формировании изображения исключительно за счет пар противоположно направленных гамма-квантов, что обуславливает более высокое пространственное разрешение в сравнении с ОФЭКТ.

Стандартную подготовку пациента к ПЭТ-исследованию традиционно выполняют в соответствии с Европейскими рекомендациями 2021 г. [35]. Видео-ЭЭГ-мониторинг (систему расположения электродов «10–20») осуществляют в течение 2 ч до внутривенного введения радиотрейсера и в течение всего периода поглощения РФЛП, не менее 20 мин, для того чтобы убедиться в отсутствии эпилептических приступов во время исследования. Как минимум за 15 мин перед введением РФЛП пациент должен находиться в тихом темном помещении, в комфортном положении. Пациента необходимо проинструктировать о важности сохранения полного покоя перед исследованием: неподвижно лежать с закрытыми глазами, не разговаривать, не читать и не слушать музыку. При необходимости использования медикаментозной седации седативные препараты должны быть применены как можно позже, не менее чем через 20 мин после введения радиотрейсера, за несколько минут до сканирования. Для получения статических эмиссионных изображений сканирование начинают во временном промежутке между 30 и 60 мин после введения РФЛП [36]. Для исследований в динамике рекомендуется использовать один и тот же протокол сканирования, включая одинаковое время начала сканирования после введения РФЛП. Для нивелирования артефактов от движения пациентов, а

также при необходимости количественного анализа может быть выполнено динамическое сканирование в течение заданного временного интервала, оптимальное время начала динамического сканирования составляет 60–90 мин после инъекции РФЛП [35].

Существует большое количество радиотрейсеров, но наиболее широко для выявления эпилептогенных очагов в клинической практике применяют  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозу. Ее использование позволяет косвенно оценить метаболизм на основании количественного изменения потребления глюкозы. Одно из существенных преимуществ  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — достаточно длительный период полураспада (110 мин). ПЭТ-сканирование выполняет в межиктальном периоде. Это обусловлено тем, что достаточная концентрация  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в веществе мозга достигается через 30–40 мин после инъекции и отражает суммационный метаболизм в течение этого периода. Такое длительное время накопления РФЛП не позволяет оценить непродолжительные нейронные процессы, такие как эпилептический приступ, как правило, длящийся одну или несколько минут [36].

Эпилептогенные очаги как при височной, так и при экстратемпоральной эпилепсии ассоциированы с участками снижения метаболизма глюкозы, размеры которых, как правило, превосходят размеры самих очагов. Зона гипометаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, вероятно, включает в себя область инициации и пропагации возбуждения, в связи с этим метод ПЭТ позволяет латерализовать и только приблизительно локализовать эпилептогенную зону, но точно установить область возникновения эпилептического припадка только с помощью ПЭТ, особенно при малых размерах очага, может быть затруднительно [37, 38].

В 10–43% случаев у пациентов с эпилепсией могут быть обнаружены дополнительные зоны гипометаболизма, чаще всего локализующиеся в ипсилатеральной лобной доле и, вероятно, индуцированные эпилептическим припадком. Кроме того, региональный гипометаболизм может быть вызван рядом других факторов, напрямую не связанных с эпилепсией: сопутствующими структурными изменениями в результате инфарктов, травм, инфекций и нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера. При интерпретации изображений ПЭТ следует учитывать, что при фокальных припадках, склонных к вторичной генерализации, можно наблюдать сниженную чувствительность эпилептогенных очагов к  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ. В связи с этим интерпретацию ПЭТ исследований обязательно следует проводить при сопоставлении с клиническими данными и результатами ЭЭГ [39, 40].

Результаты ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания. Так, выявление зон гипометаболизма, ограниченных эпилептогенной зоной, было ассоциировано с более благоприятным послеоперационным исходом у пациентов с височной эпилепсией, в то же время у пациентов с эпилепсией экстратемпоральной локализации такой корреляции выявлено не было [41, 42]. Несоответствие между локализацией зоны гипометаболизма по данным ПЭТ, эпилептогенной зоной, обнаруженной с помощью ЭЭГ, и клинической картиной может быть предиктором неблагоприятного исхода хирургического лечения. Комбинированный анализ данных ПЭТ совместно с МРТ в случае согласованности данных этих методик позволяет выявить до 81–95% пациентов с благоприятным исходом хирургического лечения [43]. Причины противоречивых результатов достоверно не установлены, но существует гипотеза, что эти противоречия обусловлены быстрым распространением эпилептической

активности или длительным анамнезом эпилепсии [43, 44]. Данные исследований о чувствительности и специфичности позитронной эмиссионной томографии при предоперационном планировании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией существенно различаются. По данным метаанализа, проведенного в 2007 г., положительное прогностическое значение (PPV) достигает 72–89% в зависимости от дизайна исследования [45].

#### *ПЭТ. Антагонист центральных GABA-рецепторов*

<sup>11</sup>C-флумазенил (FMZ) — специфичный обратимо связывающийся антагонист центрального бензодиазепинового участка GABA-рецепторного комплекса. В одной из работ у 85% пациентов было отмечено снижением кортикального связывания <sup>11</sup>C-FMZ в эпилептогенном очаге [46]. У 55% пациентов были также выявлены зоны снижения кортикального связывания на удалении от эпилептогенного очага, что может затруднять диагностику. В других исследованиях отмечена меньшая распространенность участков накопления <sup>11</sup>C-FMZ эпилептогенными зонами по сравнению с участками гипометаболизма по данным <sup>18</sup>F-FDG-ПЭТ, что потенциально может позволить с большей точностью локализовать эпилептогенные очаги [47, 48]. В метаанализе, проведенном в 2021 г., показатели чувствительности и специфичности <sup>11</sup>C-FMZ-ПЭТ составили 62% и 72% и были сопоставимы с показателями чувствительности и специфичности <sup>18</sup>F-FDG-ПЭТ (66 и 71% соответственно). При этом была отмечена большая чувствительность <sup>11</sup>C-FMZ в подгруппе пациентов старше 30 лет с длительно существующей экстратемпоральной эпилепсией [48]. Результаты количественного анализа данных ПЭТ с <sup>18</sup>F-FMZ и <sup>18</sup>F-FDG-ПЭТ согласовывались с данными инвазивной ЭЭГ в 86% случаев и 71% случаев соответственно [49], что позволяет рассматривать обе эти методики в качестве неинвазивной диагностической альтернативы.

#### *ПЭТ. Лиганды TSPO-рецепторов*

Несмотря на то что первые исследования с TSPO-лигандами — биомаркерами нейронного воспаления — выполнены более 20 лет назад, новые радиотрейсеры до настоящего времени не нашли широкого применения в клинической практике. Результаты целого ряда исследований [50–52] подтверждают повышенное накопление TSPO-лигандов в эпилептогенном субстрате, что может отражать активацию микроглии и свидетельствовать о роли воспалительного процесса в патогенезе эпилепсии. В одном из исследований в течение недели после эпилептического статуса наблюдалось диффузное повышение уровня захвата TSPO-лигандов в веществе мозга, за исключением мозжечка. Авторы выдвигают предположение, что диффузное накопление РФЛП может быть отражением «эпилептической сети». В дальнейшем накопление TSPO-лигандов преимущественно локализовалось в участках мозга, типичных для локализации эпилептогенного очага, на фоне сохраняющегося низкоинтенсивного диффузного накопления [53]. Обнаруженная в ряде экспериментальных исследований корреляция экспрессии TSPO с результатами хирургического лечения, фармакорезистентностью и поведенческими расстройствами представляет научный интерес и требует дальнейшего изучения. TSPO-лиганды имеют потенциал в качестве препаратов для оценки

эффективности новых терапевтических стратегий, прогнозирования течения заболевания и выявления лекарственной устойчивости [54].

#### *ПЭТ. Маркеры метаболизма и распределения рецепторов серотонина*

Результаты патоморфологических исследований, свидетельствующие о повышении синтеза серотонина в эпилептогенной коре, в том числе у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями [55], обусловили необходимость поиска маркеров для его качественной и количественной оценки. Одним из таких маркеров является α-<sup>11</sup>C-метил-*l*-триптофан (AMT), способный отслеживать метаболизм триптофана через серотонин/кинурениновый путь и выявлять эпилептогенные очаги в межклеточном периоде даже у пациентов с туберозным склерозом и кортикальными мальформациями, в основном типа IIB, в том числе при отсутствии участков гипометаболизма по данным ПЭТ с <sup>18</sup>F-FDG. Чувствительность метода составляет около 70%, а специфичность приближается к 100% [56]. Эти исследования приобретают особое значение в диагностике эпилептогенности кортикальных туберов. Для туберозного склероза характерно выявление мультифокальных участков гипометаболизма, что существенно ограничивает применение <sup>18</sup>F-FDG для оценки эпилептогенности каждого из них, в то время как подобная оценка могла бы привести к более селективным хирургическим вмешательствам, повышению эффективности и снижению рисков хирургического лечения. В исследовании, проведенном в 2013 г., у 68 из 95 пациентов с туберозным склерозом 1 и 2 типов данные <sup>11</sup>C-AMT-согласовались с данными иктальной видео-ЭЭГ, а у 28 из них удалось более точно локализовать эпилептогенные очаги. Помимо этого, применение <sup>11</sup>C-AMT-ПЭТ позволило установить эпилептогенные очаги у 10 из 17 пациентов с отсутствием отчетливых очагов эпилепсии по данным иктальной ЭЭГ [57]. По другим данным, в группе из 12 пациентов с туберозным склерозом чувствительность методики составила 17%, несмотря на высокую специфичность, достигавшую 100%, что позволило идентифицировать эпилептогенный очаг у 17% пациентов [58]. Небольшой опыт применения ПЭТ с α-<sup>11</sup>C-метил-*l*-триптофаном (AMT) в том числе обусловлен малым периодом полураспада <sup>11</sup>C, составляющим около 20 мин, и, в этой связи, необходимостью использования циклотрона для его синтеза. Поэтому предметом научного поиска является поиск лигандов с более длительным периодом полураспада, в том числе на основе [<sup>18</sup>F], период полураспада которого составляет 110 мин. Один из таких лигандов, применяемых в научных исследованиях, — <sup>18</sup>F-флуоро-бензамидоэтилпиперазин (<sup>18</sup>F-MPPF) — используют для исследования распределения рецепторов серотонина 5-гидрокситриптамина (5-HT<sub>1A</sub>), что позволяет выявить участки редукции синаптического серотонина в результате астроглиальной активации [59]. В одном из исследований 2018 г. накопление <sup>18</sup>F-MPPF согласовывалось с данными <sup>18</sup>F-FDG, а также со степенью выраженности эпилептических припадков и поведенческими расстройствами [60].

#### *ПЭТ. Лиганды опиоидных рецепторов*

Для исследования связывания различных типов опиоидных рецепторов используют следующие радиотрейсеры:

$^{11}\text{C}$ -карфентанил ( $^{11}\text{C}$ -CFN) — агонист опиоидных рецепторов  $\mu$ -типа;  $^{11}\text{C}$ -N1'-метилналтриндол ( $^{11}\text{C}$ -MeNTI), связывающийся с  $\delta$ -рецепторами;  $^{11}\text{C}$ -дипренорфин ( $^{11}\text{C}$ -DPN) — неселективный агонист опиоидных рецепторов. Еще в 1988–1991 гг. сообщалось об изменении связывания  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов в постиктальном периоде в височной коре, ипсилатеральной эпилептогенному очагу [61–63]. Была отмечена меньшая распространенность участков повышения связывания радиотрейсеров с опиоидными рецепторами по сравнению с участками снижения поглощения  $^{18}\text{F}$ -FDG. Позднее, в 2007 г. была выдвинута гипотеза об антиконвульсивном действии опиоидных пептидов и роли эндогенной опиоидной системы в контроле приступов [64]. В 2023 г. в группе пациентов с височной эпилепсией была выявлена корреляция изменений связывания  $^{11}\text{C}$ -CFN с опиоидными рецепторами  $\mu$ -типа с более высоким уровнем тревоги и депрессией, авторы предполагают, что потенциальным механизмом развития часто сопутствующих эпилепсии аффективных расстройств могут быть вызываемые эпилептическими припадками десенсбилизация и ингибирование опиоидных рецепторов [65].

### ПЭТ/МРТ

Совмещенная позитронная эмиссионная томография и магнитная резонансная томография (ПЭТ/МРТ) — новая гибридная методика, позволяющая последовательно или одновременно оценить структурные и метаболические изменения головного мозга в рамках одного сканирования [66] (рис. 4). Этот гибридный безболезненный и малоинвазивный метод обладает высокой воспроизводимостью, позволяет снизить дозу облучения, не требует сложной и длительной подготовки к исследованию, имеет небольшое количество противопоказаний и возможных побочных реакций [67]. Его можно применять для картирования эпилептогенных зон при височной эпилепсии [68–70], а также при расположении зон эпилептической активности вне височных долей [71]. ПЭТ/МРТ обладает рядом преимуществ при обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Среди прочего метод обладает потенциалом увеличить выявление фокальных кортикальных дисплазий (ФКД), которые в ряде случаев затруднительно обнаруживать на МРТ, в то время как хирургическое лечение этих мальформаций может привести к полному прекращению эпилептических приступов или существенно облегчить течение эпилепсии. Исследования эффективности гибридной методики ПЭТ/МРТ показали лучшие диагностические результаты и более точную идентификацию фокальных эпилептогенных очагов (в том числе у пациентов с рефрактерной эпилепсией) по сравнению с изолированным использованием ПЭТ или МРТ по отдельности, а также по сравнению с ПЭТ-КТ [71, 72].

В научных исследованиях последних лет для подтверждения этого предположения были использованы математические модели (статистический и корреляционный анализ), позволившие уточнить показания к назначению ПЭТ/МРТ с целью неинвазивной локализации эпилептогенных зон. По результатам этих исследований ПЭТ/МРТ может быть рекомендована пациентам с несогласующимися результатами МРТ и ЭЭГ без отчетливого эпилептогенного очага и пациентам с множественными патологическими участками. Результаты корреляционного анализа показали, что ПЭТ/МРТ может подтвердить МР-позитивные эпилептогенные очаги

и позволяет отличить пациентов, которым показано оперативное лечение, от неоперабельных пациентов. Техники постпроцессинга, такие как вычисление индекса асимметрии с использованием атласов мозга и анализ статистического параметрического картирования (SPM), могут количественно подтвердить визуальную оценку исследования ПЭТ/МРТ, а также предоставить дополнительную информацию для выбора тактики лечения [73]. Методика автоматического анализа внутривисочной метаболической асимметрии данных ПЭТ, выполненного после автоматической анатомической симметризации и корегистрации с данными МРТ (протокол PASCOM) независима от атласов ПЭТ здоровых добровольцев, более проста в применении и позволяет с большей точностью охарактеризовать и локализовать эпилептогенную зону [74].

Альтернативной неинвазивной методикой визуализации эпилептогенных зон является одновременное выполнение фМРТ и ЭЭГ. В исследованиях, опубликованных в 2012 г., положительная прогностическая значимость обнаружения межиктальной эпилептиформной активности и изменений BOLD-параметра в пределах 2 см от эпилептогенной зоны достигала 78%, в то время как отрицательная прогностическая значимость достигала 81% [74–77]. Методика совместного сбора данных ЭЭГ и фМРТ позволяет также различить изменения BOLD параметра в начале эпилептического приступа, во время распространения возбуждения и в предиктальный период [78].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К неотъемлемым этапам предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией относятся видео-ЭЭГ-мониторинг (для регистрации иктальной ЭЭГ и анализа эпилептиформных паттернов нейрофизиологом) и МРТ (для выявления морфологических изменений головного мозга). Результаты хирургического лечения напрямую зависят от точности локализации эпилептогенного субстрата диагностическими методиками. В то же время результаты МРТ и видео-ЭЭГ-мониторинга не всегда согласуются между собой, в ряде случаев недостаточно выполнения МРТ и ЭЭГ, как для точной локализации эпилептогенного очага, так и для того, чтобы отличить «операбельные» эпилептогенные очаги от «неоперабельных».

Несмотря на значительное количество публикаций, результаты которых демонстрируют преимущества использования однофотонной эмиссионной и позитронной эмиссионной томографии, а также гибридного метода ПЭТ/МРТ при отборе кандидатов для хирургического лечения, оптимальный план предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до настоящего времени остается предметом научных споров. Алгоритм выбора радиоизотопной методики или их комбинации при различных заболеваниях, приводящих к фармакорезистентной эпилепсии, требует дальнейшего изучения.

Метод ОФЭКТ/КТ в настоящее время позволяет количественно оценить разницу перфузионных изменений в патологических участках мозга в иктальную и межиктальную фазы с возможностью последующей корегистрации с МРТ для уточнения эпилептогенного характера выявленных структурных изменений мозга либо локализации МР-негативных областей с аномальной перфузией.

ПЭТ применяют в основном в межиктальную фазу, и в этой связи требуется меньшая по сравнению с ОФЭКТ/КТ подготовка. Метод позволяет латерализовать и локализовать область инициации и распространения возбуждения. Сочетанный анализ данных ПЭТ с данными МРТ и ЭЭГ может быть эффективен при оценке резектабельности эпилептогенной зоны и прогнозировании результата хирургического лечения. Дальнейшие исследования лигандов рецепторов транслокаторного белка TSPO, опиоидных рецепторов и маркеров метаболизма серотонина представляют большой научный интерес. Применение этих лигандов обладает потенциалом к увеличению специфичности выявления эпилептогенного субстрата и селективности хирургического лечения, особенно у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями и туберозным склерозом, а также может

изменить представления о патогенетическом механизме эпилепсии и часто сочетающихся с ней аффективных расстройств.

Гибридный метод ПЭТ/МРТ в том числе с самой доступной молекулой  $^{18}\text{F}$ -ФДГ потенциально способен внести значительный вклад в разработку алгоритма предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и позволит уточнить наличие эпилептогенных зон в случае сомнительных результатов МРТ, очагов малых размеров и неоднозначных метаболических паттернов. Одним из перспективных направлений развития этого метода является внедрение в клиническую практику корреляционного анализа, полученные количественные данные могут быть полезными при определении возможности хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

## Литература

- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 165–70.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 919–26.
- Sirven JI. Epilepsy: a spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: a022848.
- Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26: 201–7.
- Ivanovic J, Larsson PG, Østby Y, et al. Seizure outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology. *Acta Neurochir (Wien).* 2017; 159: 757–66.
- Мужикина Н. В., Королева Н. Ю., Касумов В. Р., Пушной П. В., Коротков А. Д., Котомин И. А., Киреев М. В. Клинический случай пациентки с фокальной корковой дисплазией IIa, прилежащей к речевому центру: диагностический и лечебный алгоритмы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (4): 344–54.
- Collaborators, G.B.D.E. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18, 357–75.
- Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 420–33.
- Engel J, Jr. Surgery for Seizures. *N Engl J Med.* 1996; 334: 647–53.
- Télez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2010; 89: 310–8.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 311–8.
- Spencer SS, Williamson PD, Bridgers SL, Mattson RH, Cicchetti DV, Spencer DD. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology.* 1985; 35: 1567–75.
- Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin.* 2015; 45: 113–9.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol.* 2001; 7: 99–108.
- Keller SS, Cresswell P, Denby C, Wiesmann U, Eldridge P, Baker G, et al. Persistent seizures following left temporal lobe surgery are associated with posterior and bilateral structural and functional brain abnormalities. *Epilepsy Res.* 2007; 74: 131–9.
- Nelson L, Lapsiwala S, Haughton VM, Noyes J, Sadrzadeh AH, Moritz CH, Meyerand ME, Badie B. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J Neurosurg.* 2002; 97 (5): 1108–14.
- Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology.* 2004; 26; 63 (8): 1403–8.
- Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL. 3rd, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology.* 2003; 60 (11): 1788–92.
- Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (3): 219–31.
- Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology.* 1991; 41: 1096–3.
- Meneka Kaur Sidhua B, John S, Dunkana B, Josemir Sander. Neuroimaging in epilepsy. *Current opinion Neurology.* 2018; 31: 000–000.
- Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med.* 1987; 28 (2): 191–202.
- Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borght T, Någren K, Darcourt J, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (12): 2093–102.
- Rowe CC, Berkovic SF, Sia ST, Austin M, McKay WJ, Kalnins RM, et al. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol.* 1989; 26 (5): 660–8.
- Spanaki MV, Zubal IG, MacMullan J, Spencer SS. Perictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia.* 1999; 40 (3): 267–74.
- Hogan RE, Lowe VJ, Bucholz RD. Triple-technique (MR imaging, single-photon emission CT, and CT) coregistration for image-guided surgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20 (6): 1054–8.
- Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2007; 20 (2): 194–202.
- Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Society for Nuclear Medicine. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m) Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol.* 2009; 37 (3): 191–5.
- Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikapong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia.* 2002; 43 (4): 408–14.
- Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure.* 2016; 41: 43–50.
- Карпов О. Э., Бронов О. Ю., Вахромеева М. Н., Зюев А. А.,

- Вахрамеева А. Ю., Маринец А. А. Протокол SISCOM в диагностике эпилепсии (первые данные). Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018; 13 (3): 75–78.
32. Ahnlike JA, Rosén I, Lindén-Mickelsson Tech P, Källén K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 579–88.
  33. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 341–50.
  34. Perry MS, Bailey L, Freedman D, Donahue D, Malik S, Head H, et al. Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2017; 19 (1): 40–48.
  35. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. Correction to: EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May; 49 (6): 2100–1. DOI: 10.1007/s00259-022-05755-3. Erratum for: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan; 49 (2): 632–51. PMID: 35254483; PMCID: PMC9016017.
  36. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, et al. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 753–66.
  37. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 1306–14.
  38. Mendes Coelho VC, Morita ME, Amorim BJ, et al. Automated online quantification method for 18F-FDG positron emission tomography/CT improves detection of the epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol*. 2017; 8: 453.
  39. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1674–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242628.26978.e2.
  40. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010; 51 (8): 1365–73.
  41. Henry TR, Sutherland WW, Engel J Jr, et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res*. 1991; 10: 174–82.
  42. da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia*. 1997; 38: 1198–208.
  43. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure*. 2007; 16 (6): 509–20.
  44. Sadzot B, Debets RM, Maquet P, et al. Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 1992; 12: 121–9.
  45. Chan TLH, Romsa J, Steven DA, Burneo JG. Refractory epilepsy: the role of positron emission tomography. *Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2017; 45 (01): 30–34. DOI: 10.1017/cjn.2017.244.
  46. Koepp MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*. 2000.
  47. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurgical Focus FOC*. 2013; 34 (6): E5. Retrieved Mar 21, 2023.
  48. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *European Radiology*. 2021; 31 (8): 6353–66. DOI: 10.1007/s00330-020-07645-4.
  49. Avendaño-Estrada A, Velasco F, Velasco AL, Cuellar-Herrera M, Saucedo-Alvarado PE, Marquez-Franco R, et al. Quantitative analysis of [18F]FFMZ and [18F]FDG PET studies in the localization of seizure onset zone in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019; 97 (4): 232–40.
  50. Gershen LD, Zanotti-Fregonara P, Dustin IH, Liow JS, Hirvonen J, Kreisl WC, et al. Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 882–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0941. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 950.
  51. Günther L, Lindner S, Rominger A, Keck M, Salvamoser JD, Albert NL, et al. Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [18F]GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2017; 15: 35–44.
  52. Dickstein LP, Liow JS, Austermuehle A, Zoghbi S, Inati SK, Zaghoul K, et al. Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein. *Epilepsia*. 2019; 60 (6): 1248–54.
  53. Brackhan, Mirjam & Bascuñana, Pablo & Postema, Johannes & Ross, Tobias & Bengel, Frank & Bankstahl, et al. Serial quantitative TSPO-targeted PET reveals peak microglial activation up to 2 weeks after an epileptogenic brain insult. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57. DOI: 10.2967/jnumed.116.172494.
  54. Boullieret V, Dedeurwaerdere S. What value can TSPO PET bring for epilepsy treatment? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
  55. Trotter S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 79–106.
  56. Kumar A, Asano E, Chugani HT.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med*. 2011; 5 (5): 577–84.
  57. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, Govindan R, Pawlik K, Asano E.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]-Methyl-L-tryptophan--PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2013; 81 (7): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f. Epub 2013 Jul 12.
  58. Rubí S, Costes N, Heckemann RA, Bouvard S, Hammers A, Martí Fuster B, et al. Positron emission tomography with  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013.
  59. Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Rylvlin P, Isnard J, Faillenot I, et al. 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*. 2004; 127 (Pt 4): 900–13.
  60. Di Liberto V, van Dijk RM, Brendel M, Waldron AM, Möller C, Koska I, et al. Imaging correlates of behavioral impairments: An experimental PET study in the rat pilocarpine epilepsy model. *Neurobiology of Disease*. 2018; 118: 9–21.
  61. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, et al. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1988; 23: 231–7.
  62. Madar I, Lesser RP, Krauss G, Zubieta JK, Lever JR, Kinter CM, et al. Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1997; 41: 358–67.
  63. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, Fisher RS, Lesser RP, Dannals RF, et al. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1991; 30: 3–11.
  64. Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007; 130: 1009–16.
  65. Sone D, Galovic M, Myers J, Leonhardt G, Rabiner I, Duncan JS, et al. Contribution of the  $\mu$ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy: A bidirectional relationship? *Epilepsia*. 2022 Nov 15.
  66. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 4: 459–70.
  67. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid

- PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*. 2015; 31: 1–4.
68. Fernández S, Donaire A, Serès E, Setoain X, Bargalló N, Falcón C, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015; 111: 1–9.
  69. Shang K, Wang J, Fan X, Cui B, Ma J, Yang H, et al. Clinical value of hybrid TOF-PET/MR imaging-based multiparametric imaging in localizing seizure focus in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2018; 39: 1791–8.
  70. Sun K, Ren Z, Yang D, Wang X, Yu T, Ni D, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing and PET/MRI co-registration reveal subtle abnormalities in cingulate epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021; 171: 106568.
  71. Traub-Weidinger T, Muzik O, Sundar LKS, Aull-Watschinger S, Beyer T, Hacker M, et al. Utility of absolute quantification in non-lesional extratemporal lobe epilepsy using FDG PET/MR imaging. *Front Neurol*. 2020; 11: 54.
  72. Kikuchi K, Togao O, Yamashita K, Momosaka D, Nakayama T, Kitamura Y, et al. Diagnostic accuracy for the epileptogenic zone detection in focal epilepsy could be higher in FDG-PET/MRI than in FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2021; 31: 2915–22.
  73. Borbély K, Emri M, Kenessey I, Tóth M, Singer J, Barsi P, et al. PET/MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: a concordance analysis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 949.
  74. Aslam S, Damodaran N, Rajeshkannan R, Sarma M, Gopinath S, Pillai A. Asymmetry index in anatomically symmetrized FDG-PET for improved epileptogenic focus detection in pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2022; 138 (3): 828–36.
  75. Meletti S, Vignoli A, Benuzzi F, Avanzini P, Ruggieri A, Pugnaghi M, et al. Ictal involvement of the nigrostriatal system in subtle seizures of ring chromosome 20 epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e156–e160.
  76. Chaudhary UJ, Carmichael DW, Rodionov R, Thornton RC, Bartlett P, Vulliemoz S, et al. Mapping preictal and ictal haemodynamic networks using video-electroencephalography and functional imaging. *Brain J Neurol*. 2012; 135: 3645–63.
  77. Vaudano AE, Carmichael DW, Salek-Haddadi A, Rampf S, Stefan H, Lemieux L, et al. Networks involved in seizure initiation: A reading epilepsy case studied with EEG-fMRI and MEG. *Neurology*. 2012; 79: 249–53.
  78. Coan AC, Chaudhary UJ, Grouiller F, Campos BM, Perani S, De Ciantis A, et al. EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 642–49.

## References

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 165–70.
2. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 919–26.
3. Sirven JI. Epilepsy: a spectrum disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5: a022848.
4. Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26: 201–7.
5. Ivanovic J, Larsson PG, Østby Y, et al. Seizure outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159: 757–66.
6. Muzhikina NV, Koroleva NYu, Kasumov VR, Pushnoj PV, Korotkov AD, Kotomin IA, Kireev MV. Klinicheskij sluchaj pacientki s fokal'noj korkovoj displaziej IIa, prilozhashhej k rechevomu centru: diagnosticheskij i lechebnyj algoritmy. Ehplepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2022; 14 (4): 344–54. Russian.
7. Collaborators, G.B.D.E. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 357–75.
8. Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 420–33.
9. Engel J, Jr. Surgery for Seizures. *N Engl J Med*. 1996; 334: 647–53.
10. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010; 89: 310–8.
11. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 311–8.
12. Spencer SS, Williamson PD, Bridgers SL, Mattson RH, Cicchetti DV, Spencer DD. Reliability and accuracy of localization by scalp ictal EEG. *Neurology*. 1985; 35: 1567–75.
13. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin*. 2015; 45: 113–9.
14. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for “cryptogenic” epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2001; 7: 99–108.
15. Keller SS, Cresswell P, Denby C, Wiesmann U, Eldridge P, Baker G, et al. Persistent seizures following left temporal lobe surgery are associated with posterior and bilateral structural and functional brain abnormalities. *Epilepsy Res*. 2007; 74: 131–9.
16. Nelson L, Lapsiwala S, Haughton VM, Noyes J, Sadzadeh AH, Moritz CH, Meyerand ME, Badie B. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J Neurosurg*. 2002; 97 (5): 1108–14.
17. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*. 2004; 26; 63 (8): 1403–8.
18. Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Spanaki MV, Possing ET, Morris GL. 3rd, et al. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*. 2003; 60 (11): 1788–92.
19. Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (3): 219–31.
20. Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, McKay WJ, Bladin PF. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis. *Neurology*. 1991; 41: 1096–3.
21. Meneka Kaur Sidhua B, John S, Dunkana B, Josemir Sander. Neuroimaging in epilepsy. *Current opinion Neurology*. 2018; 31: 000–000.
22. Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med*. 1987; 28 (2): 191–202.
23. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borght T, Någren K, Darcourt J, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (12): 2093–102.
24. Rowe CC, Berkovic SF, Sia ST, Austin M, McKay WJ, Kalnins RM, et al. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*. 1989; 26 (5): 660–8.
25. Spanaki MV, Zubal IG, MacMullan J, Spencer SS. Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia*. 1999; 40 (3): 267–74.
26. Hogan RE, Lowe VJ, Bucholz RD. Triple-technique (MR imaging, single-photon emission CT, and CT) coregistration for image-guided surgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20 (6): 1054–8.
27. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20 (2): 194–202.
28. Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, et al. Society for Nuclear Medicine. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m) Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol*. 2009; 37 (3): 191–5.
29. Kaiboriboon K, Lowe VJ, Chantarujikamong SI, Hogan RE. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy.

- Epilepsia. 2002; 43 (4): 408–14.
30. Chen T, Guo L. The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*. 2016; 41: 43–50.
  31. Karpov OЕh, Bronov OYU, Vaxromeeva MN, Zuev AA, Vaxrameeva AYU, Marinec AA. Protokol SISCOM v diagnostike ehpilepsii (pervye dannye). *Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo Centra im. N. I. Pirogova*. 2018; 13 (3): 75–78. Russian.
  32. Ahnide JA, Rosén I, Lindén-Mickelsson Tech P, Källén K. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 579–88.
  33. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 341–50.
  34. Perry MS, Bailey L, Freedman D, Donahue D, Malik S, Head H, et al. Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2017; 19 (1): 40–48.
  35. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. Correction to: EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May; 49 (6): 2100–1. DOI: 10.1007/s00259-022-05755-3. Erratum for: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan; 49 (2): 632–51. PMID: 35254483; PMCID: PMC9016017.
  36. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE, et al. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 753–66.
  37. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. 2014; 108: 1306–14.
  38. Mendes Coelho VC, Morita ME, Amorim BJ, et al. Automated online quantification method for 18F-FDG positron emission tomography/CT improves detection of the epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol*. 2017; 8: 453.
  39. Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, et al. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1674–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000242628.26978.e2.
  40. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia*. 2010; 51 (8): 1365–73.
  41. Henry TR, Sutherland WW, Engel J Jr, et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Res*. 1991; 10: 174–82.
  42. da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia*. 1997; 38: 1198–208.
  43. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure*. 2007; 16 (6): 509–20.
  44. Sadzot B, Debets RM, Maquet P, et al. Regional brain glucose metabolism in patients with complex partial seizures investigated by intracranial EEG. *Epilepsy Res*. 1992; 12: 121–9.
  45. Chan TLH, Romsa J, Steven DA, Burneo JG. Refractory epilepsy: the role of positron emission tomography. *Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2017; 45 (01): 30–34. DOI: 10.1017/cjn.2017.244.
  46. Koeppe MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*. 2000.
  47. Juhász C, Buth A, Chugani DC, Kupsky WJ, Chugani HT, Shah AK, et al. Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurgical Focus FOC*. 2013; 34 (6): E5. Retrieved Mar 21, 2023.
  48. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *European Radiology*. 2021; 31 (8): 6353–66. DOI: 10.1007/s00330-020-07645-4.
  49. Avendaño-Estrada A, Velasco F, Velasco AL, Cuellar-Herrera M, Saucedo-Alvarado PE, Marquez-Franco R, et al. Quantitative analysis of [18F]FFMZ and [18F]FDG PET studies in the localization of seizure onset zone in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019; 97 (4): 232–40.
  50. Gershen LD, Zanutti-Fregonara P, Dustin IH, Liow JS, Hirvonen J, Kreisl WC, et al. Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 882–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0941. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2015; 72 (8): 950.
  51. Günther L, Lindner S, Rominger A, Keck M, Salvamoser JD, Albert NL, et al. Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [18F]GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2017; 15: 35–44.
  52. Dickstein LP, Liow JS, Austermuehle A, Zoghbi S, Inati SK, Zaghoul K, et al. Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein. *Epilepsia*. 2019; 60 (6): 1248–54.
  53. Brackhan, Mirjam & Bascuñana, Pablo & Postema, Johannes & Ross, Tobias & Bengel, Frank & Bankstahl, et al. Serial quantitative TSPO-targeted PET reveals peak microglial activation up to 2 weeks after an epileptogenic brain insult. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57. DOI: 10.2967/jnumed.116.172494.
  54. Bouillieret V, Dedeurwaerdere S. What value can TSPO PET bring for epilepsy treatment? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021.
  55. Trotter S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 79–106.
  56. Kumar A, Asano E, Chugani HT.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]-methyl-L-tryptophan PET for tracer localization of epileptogenic brain regions: clinical studies. *Biomark Med*. 2011; 5 (5): 577–84.
  57. Chugani HT, Luat AF, Kumar A, Govindan R, Pawlik K, Asano E.  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]-Methyl-L-tryptophan--PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2013; 81 (7): 674–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f. Epub 2013 Jul 12.
  58. Rubi S, Costes N, Heckemann RA, Bouvard S, Hammers A, Martí Fuster B, et al. Positron emission tomography with  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013.
  59. Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, et al. 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*. 2004; 127 (Pt 4): 900–13.
  60. Di Liberto V, van Dijk RM, Brendel M, Waldron AM, Möller C, Koska I, et al. Imaging correlates of behavioral impairments: An experimental PET study in the rat pilocarpine epilepsy model. *Neurobiology of Disease*. 2018; 118: 9–21.
  61. Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, Douglass KH, Dannals RF, Links JM, et al. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1988; 23: 231–7.
  62. Madar I, Lesser RP, Krauss G, Zubieta JK, Lever JR, Kinter CM, et al. Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1997; 41: 358–67.
  63. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, Fisher RS, Lesser RP, Dannals RF, et al. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1991; 30: 3–11.
  64. Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007; 130: 1009–16.
  65. Sone D, Galovic M, Myers J, Leonhardt G, Rabiner I, Duncan JS, et al. Contribution of the  $\mu$ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy: A bidirectional relationship? *Epilepsia*. 2022 Nov 15.

66. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 4: 459–70.
67. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, et al. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*. 2015; 31: 1–4.
68. Fernández S, Donaire A, Serès E, Setoain X, Bargalló N, Falcón C, et al. PET/MRI and PET/MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015; 111: 1–9.
69. Shang K, Wang J, Fan X, Cui B, Ma J, Yang H, et al. Clinical value of hybrid TOF-PET/MR imaging-based multiparametric imaging in localizing seizure focus in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2018; 39: 1791–8.
70. Sun K, Ren Z, Yang D, Wang X, Yu T, Ni D, et al. Voxel-based morphometric MRI post-processing and PET/MRI co-registration reveal subtle abnormalities in cingulate epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021; 171: 106568.
71. Traub-Weidinger T, Muzik O, Sundar LKS, Aull-Watschinger S, Beyer T, Hacker M, et al. Utility of absolute quantification in non-lesional extratemporal lobe epilepsy using FDG PET/MR imaging. *Front Neurol*. 2020; 11: 54.
72. Kikuchi K, Togao O, Yamashita K, Momosaka D, Nakayama T, Kitamura Y, et al. Diagnostic accuracy for the epileptogenic zone detection in focal epilepsy could be higher in FDG-PET/MRI than in FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2021; 31: 2915–22.
73. Borbély K, Emri M, Kenessey I, Tóth M, Singer J, Barsi P, et al. PET/MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: a concordance analysis. *Biomedicines*. 2022; 10 (5): 949.
74. Aslam S, Damodaran N, Rajeshkannan R, Sarma M, Gopinath S, Pillai A. Asymmetry index in anatomically symmetrized FDG-PET for improved epileptogenic focus detection in pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*. 2022; 138 (3): 828–36.
75. Meletti S, Vignoli A, Benuzzi F, Avanzini P, Ruggieri A, Pugnaghi M, et al. Ictal involvement of the nigrostriatal system in subtle seizures of ring chromosome 20 epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: e156–e160.
76. Chaudhary UJ, Carmichael DW, Rodionov R, Thornton RC, Bartlett P, Vulliemoz S, et al. Mapping preictal and ictal haemodynamic networks using video-electroencephalography and functional imaging. *Brain J Neurol*. 2012; 135: 3645–63.
77. Vaudano AE, Carmichael DW, Salek-Haddadi A, Rampp S, Stefan H, Lemieux L, et al. Networks involved in seizure initiation: A reading epilepsy case studied with EEG-fMRI and MEG. *Neurology*. 2012; 79: 249–53.
78. Coan AC, Chaudhary UJ, Grouiller F, Campos BM, Perani S, De Ciantis A, et al. EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 642–49.



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РИСКИ В ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОМ СПОРТЕ

А. А. Павлова<sup>1</sup>✉, С. О. Ключников<sup>1</sup>, М. С. Тарасова<sup>1</sup>, В. С. Фещенко<sup>1,2</sup>, А. В. Жолинский<sup>1</sup>, С. А. Парастаев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Метаболический синдром — одно из донозологических состояний, при котором происходят напряжение сразу нескольких систем организма и нарушения во всех видах обмена. Его главные составляющие — висцеральное ожирение, инсулинорезистентность периферических тканей, артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени. Синдром ассоциирован с риском развития ряда заболеваний, поэтому важно диагностировать его доклинические проявления. Число людей, страдающих избыточным весом и ожирением, только увеличивается, более того, эти состояния активно молодеют. Наличие метаболического синдрома в детском возрасте увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом. Высококвалифицированные спортсмены не исключение. Ряд спортивных дисциплин и игровых амплу способствуют увеличению массы тела. У молодых спортсменов могут быть конституциональные особенности, и мотивирование их к наращиванию мышечной массы без должного контроля приводит к тому, что у них вырастает и объем жировой ткани. Рекомендуется обратить особое внимание на детей в возрасте до 11 лет, занимающихся регби, американским футболом на позициях лайнменов, выступающих в тяжелых весовых категориях. Следование последним диагностическим критериям и регулярное их уточнение, поиск дополнительных маркеров и лабораторных показателей позволят не упустить время и скорректировать состояние спортсмена.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, несовершеннолетние спортсмены, спорт высших достижений, высококвалифицированные спортсмены

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Федерального медико-биологического агентства России № 67.003.21.800.

**Вклад авторов:** А. А. Павлова, С. О. Ключников — концепция, сбор данных, анализ содержания, написание текста; М. С. Тарасова — сбор данных, анализ литературы; В. С. Фещенко — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; А. В. Жолинский, С. А. Парастаев — утверждение окончательного варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Анна Александровна Павлова  
ул. Большая Дорогомилловская, д. 5, г. Москва, 121059, Россия; pavlovaaa@sportfmba.ru

**Статья получена:** 05.04.2023 **Статья принята к печати:** 29.04.2023 **Опубликована онлайн:** 09.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.014

## METABOLIC SYNDROME: RISKS IN YOUTH SPORTS

Pavlova AA<sup>1</sup>✉, Klyuchnikov SO<sup>1</sup>, Tarasova MS<sup>1</sup>, Feshchenko VS<sup>1,2</sup>, Zholinsky AV<sup>1</sup>, Parastayev SA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Metabolic syndrome is one of the pre-nosological conditions that implies strain on several systems of the body and disruption of all types of metabolism. The key components of the syndrome are visceral obesity, peripheral tissue insulin resistance, arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. There is a number of diseases associated with the syndrome, which makes diagnosing its preclinical manifestations important. Overweight and obesity only continue spreading; moreover, these conditions are registered in people of increasingly younger age. Metabolic syndrome in childhood increases the risk of cardiovascular disease in adulthood. Top tier athletes are no exception. Some sports and playing roles promote body weight growth. A young athlete may have specific constitutional features, and, without proper control, motivating such athletes to grow muscles means they also grow fat. The recommendation is to pay special attention to children under the age of 11 that play rugby, American football as line men, in heavy weight categories. Application of the latest diagnostic criteria with their actualization on a regular basis, as well as search for additional markers and parameters identifiable in laboratory settings, would ensure adjustment of the athlete's condition in a timely manner.

**Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, arterial hypertension, underage athletes, elite sports, top tier athletes

**Funding:** the study received financial support under the State Assignment № 67.003.21.800 issued by the Federal Medical Biological Agency of Russia

**Author contribution:** Pavlova AA, Klyuchnikov SO — concept development, data collection, content analysis, article authoring; Tarasova MS — data collection, analysis of the literature; Feshchenko VS — editing, approval of the final version of the article; Zholinsky AV, ParastayevSA — approval of the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anna A. Pavlova  
B. Dorogomilovskaya, 5, Moscow, 121059, Russia; pavlovaaa@sportfmba.ru

**Received:** 05.04.2023 **Accepted:** 29.04.2023 **Published online:** 09.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.014

Метаболический синдром (МС) в контексте спортивной медицины начали рассматривать не так давно. Существовала точка зрения, что ввиду регулярных физических нагрузок спортсмены имеют низкий риск развития метаболического синдрома. Однако сами по себе значительные, а нередко и запредельные физические нагрузки в профессиональном спорте являются фактором риска воспалительных процессов и оксидативного стресса, что, в свою очередь, вызывает эндотелиальную дисфункцию и отражается на регуляции сосудистого тонуса [1, 2].

Наряду с этим известно, что в некоторых видах спорта достижение высоких результатов обусловлено наличием избыточной массы тела и даже ожирения (по показателю индекса массы тела > 30). К этим дисциплинам относят единоборства (тяжелая весовая категория сумо, дзюдо, самбо, греко-римскую борьбу), регби, американский футбол, тяжелую атлетику, силовой экстрим, пауэрлифтинг, бобслей [2]. Эти и полученные в последние годы новые научные данные диктуют необходимость пересмотра применявшихся ранее подходов.

## Определение и распространенность метаболического синдрома

Как сегодня эксперты трактуют метаболический синдром? В клинических рекомендациях МЗ РФ от 2013 г. предложено следующее определение: «МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ) [3].

Значительный рост распространенности МС некоторые специалисты рассматривают как новую пандемию, превышающую уровень распространенности сахарного диабета. По данным информационного бюллетеня ВОЗ, с 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Распространенность МС в общей популяции варьирует от 10 до 30%, в России — от 20 до 35%. Сегодня 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 650 млн страдают ожирением, что составляет 13% взрослого населения планеты [3–6].

Наряду с ожирением у взрослых и подростков старше 16 лет к основным компонентам метаболического синдрома относят резистентность к инсулину, дислипидемию и артериальную гипертензию [3, 7, 8].

Ожирение ранее считали характерным для стран с высоким уровнем дохода, теперь это состояние становится все более распространенным в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2016 г. около 41 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение. В возрасте старше 5 лет избыточным весом и ожирением страдали 340 млн детей и подростков [3, 9]. По другим данным, лишний вес имеется как минимум у 10–15% детей и подростков [6]. Заболеваемость детей ожирением в России, впервые установленным в возрасте 0–14 лет, составила 350 случаев на 100 000 детей, а в возрасте 15–17 лет данный показатель практически удваивался (708 случаев на 100 000 детей) [10].

Ожирение ассоциируется с целым рядом заболеваний, прежде всего — с сердечно-сосудистыми и сахарным диабетом. К осложнениям ожирения относят также дислипидемию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБГП), репродуктивные нарушения и дисфункции половой системы, нарушения опорно-двигательной системы, синдром обструктивного апноэ сна и др. [7]. В настоящее время у специалистов нет четкой позиции, являются ли эти состояния осложнениями ожирения или они представляют собой сопутствующие заболевания, возникновение и прогрессирование которых усугубляет наличие ожирения. Тем не менее, во многих исследованиях продемонстрировано, что избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков ассоциированы с повышенным риском развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. В связи с этим раннее выявление и профилактика метаболического синдрома у детей и подростков является актуальной задачей здравоохранения [8].

Важность предотвращения развития факторов риска (первичная профилактика) и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в будущем подчеркнуты в работе экспертной группы по комплексным рекомендациям по сердечно-сосудистым заболеваниям и снижению их риска у детей и подростков [11].

Согласно недавно опубликованным данным по изучению распространенности ожирения населения Российской Федерации по основным возрастным группам за период 1995–2019 гг., в разрезе федеральных округов и субъектов РФ среди детей 0–14 лет страдает ожирением 15%, в возрасте 15–17 лет — 7%. На региональном уровне самая большая доля детей 0–14 лет, страдающих ожирением, отмечена в Калужской области (37%), Еврейской автономной области и Республике Тыве (35%); детей 15–17 лет — в Еврейской АО (14%), Республике Татарстан (13%) и Пермском крае (12%). Показатели заболеваемости ожирением у детей 0–14 лет возросли в 4 раза (с 367,6 на 100 000 населения в 1995 г. до 1417,1 в 2019 г.). Сильную озабоченность вызывает почти шестикратное увеличение показателей среди подростков 15–17 лет с 2002 г., наблюдается стремительный рост с 865,1 до 3411,7 в 2019 г. [5].

В 2007 г. Европейское региональное бюро ВОЗ разработало инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (COSI, от англ. Childhood Obesity Surveillance Initiative), цели которой — определить причины развития избыточной массы тела, а также разработать и внедрить нормы питания и физической активности у детей школьного возраста. COSI является одним из крупнейших популяционных исследований избыточной массы тела и ожирения среди детей школьного возраста, охватившим более 300 000 детей из 38 европейских стран. Проведенное в рамках ее программы исследование в г. Москве в 2017–2018 гг. включило в себя 2166 детей семилетнего возраста и выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% детей соответственно [12]. Эти данные согласуются с общемировыми тенденциями, свидетельствующими как о росте распространенности этих состояний, так и об их омоложении [6].

По некоторым данным, истинная распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей превышает показатели официальной статистики [13]. Этими авторами показано также, что ожирению в детском возрасте сопутствуют низкий уровень костного метаболизма, дисбаланс в процессах костеобразования и костной резорбции. При обследовании детей в Свердловской области (Россия) установлено, что распространенность ожирения по результатам профилактических осмотров значительно выше, чем это регистрируется в официальных статистических отчетах, основанных на обращаемости за медицинской помощью. В частности, распространенность ожирения у детей 0–14 лет в Свердловской области оказалась на 18,4% выше, чем в целом по России, а у подростков — на 9,7% [14].

## Критерии диагностики

В 2007 г. Международной диабетической федерацией (IDF) были приняты новые критерии абдоминального ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков, учитывающие возрастные особенности. Так, у детей и подростков в возрасте 6–15 лет абдоминальное (висцеральное) ожирение диагностируется в том случае, если окружность талии (ОТ) равна или выше 90 перцентилей значений перцентильного распределения этого параметра. В возрастной группе 6–9 лет диагноз метаболического синдрома не устанавливается, однако если у пациента имеется висцеральное ожирение в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по МС, сахарному

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Возрастная группа (лет)	Ожирение (окружность талии)	Уровень триглицеридов	Уровень холестерина ЛПВП	Артериальное давление (АД)	Уровень глюкозы или диагностированный СД 2-го типа
6–9	≥ 90 перцентиля	Метаболический синдром не диагностирован, однако необходимо дальнейшее обследование, если семейный анамнез отягощен по метаболическому синдрому, СД 2-го типа, дислипидемии, сердечно-сосудистым заболеваниям, гипертензии и/или ожирению			
10–15	≥ 90 перцентиля (критерий для взрослого населения, если показатель ниже)	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)	Систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм. рт. ст.	≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) (или диагностированный СД 2-го типа). Если ≥ 5,6 ммоль/л, рекомендуется провести пероральный глюкозотолерантный тест
16 и более	Применение существующих критериев, разработанных Международной диабетической федерацией для взрослых				

диабету 2-го типа, ССЗ, включая АГ, и/или ожирению, то необходимо проводить дополнительное обследование и последующее наблюдение [15].

У детей в возрасте 10–15 лет диагноз метаболического синдрома может быть установлен, если помимо абдоминального ожирения имеется не менее двух из следующих критериев: ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,03 ммоль/л, АД ≥ 130/85 мм рт. ст., глюкоза натощак ≥ 5,6 ммоль/л (или наличие СД 2-го типа; табл. 1). В возрасте 16 лет и старше диагноз метаболического синдрома устанавливают с использованием критериев для взрослых [16].

Наряду с антропометрическими параметрами, физиологическими диапазонами АД в процессе полового созревания существенно изменяется распределение жира, что сопровождается снижением уровня адипонектина и чувствительности к инсулину примерно на 30% с дополнительной увеличением секреции этого гормона. Подобные трансформации, наиболее выраженные в пубертатный период развития, определяют сложность в интерпретации измеряемых лабораторных показателей у подростков. Это обуславливает и отсутствие единого мнения у специалистов о пороговых значениях тех или иных параметров для использования в качестве критериев МС, тем более что диагностическая значимость и вклад каждого из компонентов в развитие синдрома различны [15].

С учетом накопленной научной информации в 2009 г. эксперты нескольких организаций: Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation, IDF), Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA), Всемирной кардиологической ассоциации (World Heart Federation, WHF), Международного общества атеросклероза (International Atherosclerosis Society, IAS), а также Международной ассоциации по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity, IASO) разработали унифицированные критерии диагностики МС у взрослых и подростков старше 16 лет [16]. В итоге сформированного совместного соглашения предложено для

постановки достоверного диагноза учитывать наличие не менее трех из нижеперечисленных критериев (табл. 2).

В Российских клинических рекомендациях по метаболическому синдрому, подготовленных в 2013 г., отмечено, что практически отсутствуют какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза МС [3]. В этой связи очевидна необходимость гармонизации и адаптации существующих диагностических критериев для Российской Федерации, поскольку необходимо учитывать этнические, генетические различия российской популяции, национальные особенности питания, образа жизни и экономические возможности государства. В качестве основного диагностического критерия было предложено выделять центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, и дополнительные (достоверным МС следует считать при наличии одного основного и двух дополнительных признаков):

- уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами;
- повышение уровня триглицеридов (≥ 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин);
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л;
- нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л;
- комбинированное нарушение НГН/НТГ — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л [3].

Обязательным симптомом МС следует считать абдоминальное (в современной трактовке — висцеральное)

Таблица 2. Критерии МС у взрослых и подростков старше 16 лет [16]

Критерии МС	Показатели
Абдоминальное ожирение	Превышение критического значения ОТ с учетом этнической принадлежности
Триглицериды	> 1,7 ммоль/л
Холестерин в форме ЛПВП мужчины женщины	< 1,0 ммоль/л < 1,3 ммоль/л
Артериальное давление	≥ 130 / ≥ 85 мм рт. ст.
Гликемия натощак	≥ 5,6 ммоль/л

ожирение. Показано, что с висцеральной жировой тканью окружность талии коррелирует сильнее, чем индекс массы тела (ИМТ). При этом важно учитывать хорошо известный в спортивной медицине факт: ИМТ зависит, например, от вида спорта, мышечной массы спортсмена и некоторых других факторов, что снижает его информативность в качестве объективного показателя.

В исследовании 1037 мальчиков и 950 девочек, средний возраст которых составил 11 лет, с помощью пошагового множественного регрессионного анализа таких переменных, как общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности, а также артериальное давление, было установлено, что наиболее значимым предиктором, независимо от пола, является окружность талии [17]. В исследовании с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) именно окружность талии позволяла дифференцировать детей с низкой и высокой жировой массой тела в 87% случаев для девочек и до 90% для мальчиков [18].

У взрослых ОТ широко используют в качестве диагностического критерия распределения жира в абдоминальной области, но у детей на этот параметр могут влиять рост и половое развитие, что снижает точность оценки висцеральной жировой ткани. Важное значение при этом имеет и этническая принадлежность [19].

В 2020 г. были установлены референтные значения процентилей ОТ для возрастной группы 6–18 лет на основании обследования 113 453 детей с нормальным весом из восьми стран (Болгария, Китай, Иран, Корея, Малайзия, Польша, Сейшельские острова и Швейцария). Было также подтверждено, что 90-й перцентиль ОТ у детей с нормальным весом может быть использован для прогнозирования сердечно-сосудистого риска [20]. В 2021 г. эти же пороговые значения ОТ были рекомендованы международным консенсусом экспертов по педиатрической метаболической жировой болезни печени [21].

Метаболический жировой гепатоз тесно связан с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и другими метаболическими компонентами, входящими в МС, и его часто рассматривают как его «печеночный компонент». Показано, что гипертриглицеридемия и МС являются независимыми факторами, связанными с развитием неалкогольного стеатогепатита, а, как известно, гипертриглицеридемию часто можно встретить у спортсменов высокого класса, что обеспечивает энергетическую поддержку организма во время интенсивных тренировок. В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), кроме накопления избыточного количества триглицеридов в печени, важную роль играет и индукция оксидативного стресса, нередко возникающего на фоне выраженных спортивных перегрузок. В России, по данным крупномасштабного исследования DIREG 2, частота НАЖБП в 2007 г. составляла 27%, а в 2014 г. — уже 37,1%, что делает это состояние самым распространенным заболеванием печени [22].

По данным ряда авторов, увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с ростом распространенности ожирения и МС [23]. Сложность объективной оценки состоит в том, что, хотя рутинные методы лабораторной диагностики патологии печени: определение билирубина, АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТ, альбумина, ферритина, общий анализ крови и МНО, используют в амбулаторной практике, ценность каждого

отдельно взятого показателя достаточно ограничена. Так, повышение уровня АЛТ и АСТ в два и более раз выявляют только у 30% больных с НАЖБП и они слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Поэтому их оценка неадекватна для определения прогноза метаболического стеатогепатита [24]. Целесообразно учитывать и влияние спортивных нагрузок на диапазоны значений измеряемых лабораторных показателей. В наших исследованиях на больших выборках было показано, что референтные интервалы для большинства из перечисленных биохимических маркеров существенно отличаются от нормальных популяционных значений. Большое значение имеют и половые различия, особенно возрастные [25].

Анализ систематических обзоров, представленных в базах PubMed, Scopus и Web of Science, позволил выявить 36 проспективных исследований, включавших 5 802 226 пациентов, в которых установлено, что НАЖБП ассоциирована с умеренным повышением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [26].

Обсуждая концепцию МС как комплекса предрасполагающих условий формирования кардио-метаболических факторов риска и возможности его диагностирования в педиатрической практике, необходимо признать нечеткость используемых сегодня критериев для детского возраста. Это обуславливает колоссальный разброс в оценке распространенности МС. В частности, по данным публикаций за 2014–2019 гг., распространенность метаболического синдрома колебалась от 0,3 до 26,4%, что в определенной мере зависело и от используемых диагностических критериев [27].

Важно учитывать и тот факт, что ребенок, по мере его роста и развития, в один момент времени может соответствовать применяемым критериям и не соответствовать им же в другой момент, и неясно, представляют ли регистрируемые изменения улучшение или ухудшение состояния здоровья. Тем не менее, убедительно доказано, что МС и избыточная масса тела в детском возрасте связаны с более чем 2,4-кратным риском развития МС у взрослых, который можно предсказать, начиная с 5-летнего возраста [28]. Определенным подтверждением могут служить и итоги исследования, в котором продемонстрирована взаимосвязь метаболического синдрома в детском возрасте с сердечно-сосудистыми заболеваниями у взрослых 25 лет спустя [29].

Артериальная гипертензия как отдельный компонент МС имеет ряд клинических особенностей течения. Характерно частое формирование рефрактерной АГ, раннее поражение органов-мишеней, например развитие гипертрофии левого желудочка, быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперфильтрации, снижение эластичности аорты и артерий. По данным СМАД, у больных АГ с метаболическими нарушениями диагностируют более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [3].

По мнению ряда исследователей, детям и подросткам при проведении скрининга на избыточную массу тела и ожирение необходимо проводить скрининг и на повышенное артериальное давление [30]. Достаточно хорошо известно, что уровень АД у детей и подростков тесно связан с возрастом, полом и длиной тела. Однако выраженный разброс антропометрических данных даже в одной возрастной группе, гендерные различия диктуют

необходимость использования специальных центильных таблиц, основанных на результатах соответствующих популяционных (национальных) исследований [31].

В 2016 г. для детей и подростков в возрасте 6–17 лет были установлены международные эталонные процентиля АД в зависимости от пола, возраста и роста на основании обследования 52 636 детей без избыточной массы тела из семи стран (Китай, Индия, Иран, Корея, Польша, Тунис и США). Эти международные эталоны АД рассматривали как критерии для сравнения распространенности повышенного АД у детей и подростков [32]. В том же 2016 г. российскими кардиологами были подготовлены клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков, в которых предложено в качестве критериев оценки значений АД использовать центильные таблицы с учетом возраста, пола и роста [33].

В сентябре 2022 г. были опубликованы материалы конценсуса, подготовленного рядом европейских ассоциаций, по гипертензии у детей и подростков с рекомендациями по измерению АД и интерпретации результатов с учетом центильных значений для возраста, пола и роста. Приведены критерии оценки модифицируемых факторов риска, в том числе избыточная масса тела, ожирение, показатели дислипидемии, гипергликемии и гиподинамии [34]. Однако ни в одном из вышеперечисленных международных и отечественных консенсусных документах не приведены градации АД у детей и подростков с учетом их спортивной деятельности, представляющих многомиллионную генерацию во всем мире. При этом в различных исследованиях достаточно убедительно показано о существенном влиянии чрезмерной (профессиональной) спортивной нагрузки на системное АД и последующий высокий риск нарушений его регуляции, вплоть до формирования артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых событий.

Целесообразность контроля АД и раннего выявления АГ, как раннего маркера МС, в определенной мере, подтверждают данные о патофизиологической роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии эндотелиальной дисфункции, возникающей вследствие дисбаланса синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов, и последующего формирования гипертензии [35, 36].

С метаболическими и сердечно-сосудистыми факторами риска коррелирует множество различных маркеров, синтезируемых в жировой ткани организма, в частности, провоспалительные цитокины (например, TNF $\alpha$ , IL6) и адипокины (например, адипонектин, лептин, хемерин). Выявление уровня большинства этих адипокинов пока не включено в рутинную лабораторную практику, однако ряд исследователей предлагает проводить измерение адипокинов и маркеров воспаления при базовом обследовании детей и подростков с ожирением для оценки риска возникновения кардио-метаболических заболеваний.

Взаимосвязь между возрастом, полом, особенностями пубертатного развития и уровнем адипонектина в детском возрасте описана только в нескольких работах. Например, обнаружено, что уровень адипонектина у детей регистрируется выше, чем у взрослых, но в период полового созревания он существенно снижается. Показано также, что адипонектин отрицательно коррелирует с процентным содержанием жира в организме ребенка. Причем значительную потерю веса в процессе лечения ожирения сопровождают повышение уровня адипонектина

и улучшение резистентности к инсулину. Это коррелирует с результатами исследований у взрослых, описывающих тесную взаимосвязь адипонектина с жировыми отложениями и резистентностью к инсулину [37].

На высокий процент выявления метаболических нарушений и избыточного веса, вплоть до ожирения, у юных игроков американского футбола указывают итоги нескольких исследований. Отметим, что стремление набрать большую мышечную массу при определенном амплуа спортсмена, типичное для профессиональных игроков, рассматривается как несущественный фактор риска, так как юные спортсмены, учащиеся колледжей, не имеют четкого игрового амплуа, меняя его в течение сезона. Тем не менее, избыточный вес и ожирение у них регистрируется чаще на 45% и 42% соответственно по сравнению с данными общих национальных выборок [2, 38].

Превышение распространенности избыточного веса и ожирения регистрируется и у юных регбистов в возрасте 9–14 лет по сравнению с популяционными значениями, полученными в Европе (Франция). Проведенные балансовые исследования подтвердили первостепенную роль высокой массы именно жира, а не мышечной, в формировании избыточного веса у юных спортсменов [39].

Значимость избыточного веса и ожирения для здоровья юных спортсменов не ограничена только риском формирования МС. В нескольких мета-анализах и оригинальных исследованиях приведены доказательства, свидетельствующие о повышенном риске травматизации при наличии избыточного веса у молодых спортсменов. Важным аспектом является формирование воспалительных реакций после травмы, что подтверждено высокими значениями целого ряда цитокинов: TNF $\alpha$ , IL1, IL6, а также таких маркеров, как СРБ и фибриногена, коррелирующих с высоким риском развития ожирения. Учитывая роль воспалительных реакций и эндотелиальных дисфункций, которые, как указывалось выше, характерны для МС, нельзя исключить формирование некоего порочного круга, возникающего вследствие травмы у спортсменов с избыточным весом, в конечном счете, негативно влияющих как на здоровье спортсмена, так и на его спортивную результативность [6, 30, 40].

Обсуждая патофизиологические процессы, обуславливающие формирование МС, необходимо отметить гипотезу о хроническом стрессе. Проведенные в разные годы исследования позволяют сегодня с большой долей уверенности рассматривать физиологическую роль неспецифической хронической стрессовой реакции в энергетическом обеспечении специфических адаптивных компонентов. Предложено дифференцировать хронический стресс на энерготропную и трофотропную стадии, а каждую стадию — на фазы: напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации [41]. Энерготропная стадия, диагностируемая, например, у детей с внутриутробной гипотрофией, а также у детей старших возрастов и у взрослых, часто трансформируется в трофотропную стадию, которая сопровождается развитием ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, и особенно часто — артериальной гипертензии. Последняя группа заболеваний, по мнению многих авторов, и представляет собой метаболический синдром. Исходя из данной гипотезы МС предлагается трактовать как трофотропную стадию хронического стресса [42, 43]. Отметим при этом, что юные спортсмены, претерпевающие значительные пубертатные трансформации, наиболее уязвимы к

негативному влиянию стрессовых факторов. Однако итоги каких-либо исследований, рассматривающих взаимосвязь МС, хронического стресса и спортивных нагрузок, пока не опубликованы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы МС в спортивной медицине очевидна, однако необходимы дальнейшие целенаправленные исследования по разработке диагностических критериев этого состояния и методических подходов по тактике ведения у детей

и подростков, учитывающих не только возрастные и гендерные различия, но и специфику их спортивной деятельности в условиях пубертатного периода развития. Это позволит адаптировать предложенный в литературе алгоритм диагностики МС к особенностям у детей и подростков, занимающихся спортом, с соответствующими нормами и референтными значениями параметров, определяемых, как правило, в рамках углубленных медицинских обследований. Практическая реализация данного алгоритма может принципиально улучшить качество ранней диагностики и лечебно-профилактических программ при данном синдроме.

## Литература

- Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Зекцер В. Ю., Виноградова Н. Н., Ильгисонис И. С., и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14 (5): 757–64.
- Borchers JR, Clem KL, Habash DL, Nagaraja HN, Stokley LM, Best TM. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Division 1 Collegiate Football Players. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41 (12).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013. Доступно по ссылке: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf).
- Информационный бюллетень ВОЗ «Ожирение и избыточный вес». Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Савина А. А., Фейгинова С. И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022; 68 (5): 4. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.
- Петеркова В. А., Безлегкина О. Б., Болотова Н. В., Богова Е. А., Васюкова О. В., Гирш Я. В. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Проблемы эндокринологии. 2021; 5: 67–83.
- Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Ершова Е. В., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (4): 311–25. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома (3-й пересмотр). М., 2013; 103 с.
- Лях В. И., Левушкин С. П., Скоблина Н. А. Тенденции изменений показателя индекса массы тела у детей, подростков и молодежи в конце XX — начале XXI века. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17 (1): 185–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-185-189.
- Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. / Росстат. М., 2021. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128 (Suppl 5): S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329; PMCID: PMC4536582.
- Childhood Obesity Surveillance Initiative HIGHLIGHTS 2015–17. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/372426/WH14\\_COSI\\_factsheets\\_v2.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf).
- Мартьянова И. Н. Школа здоровья для детей с ожирением в условиях детской поликлиники [диссертация]. 2019; 24 с.
- Ануфриева Е. В., Неупокоева Л. Ю., Ковтун О. П. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области. Российский педиатрический журнал. 2020; 1 (2): 5–9.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8 (5): 299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x. PMID: 17850473.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonising the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF. NHLBL, AHA, WHF, IAS, IASO. *Circulation.* 2009; 120 (16): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Sawa SC, Tomaritis M, Sawa ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotiou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 (11): 1453–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801401. PMID: 11126342.
- Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30 (1): 23–30. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803163. PMID: 16344845.
- Taylor RW, Williams SM, Grant AM, Ferguson E, Taylor BJ, Goulding A. Waist circumference as a measure of trunk fat mass in children aged 3 to 5 years. *Int J Pediatr Obes.* 2008; 3 (4): 226–33. DOI: 10.1080/17477160802030429. PMID: 18608631.
- Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (4): e1569–83. DOI: 10.1210/clinem/dgz195. PMID: 31723976; PMCID: PMC7059990.
- Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (10): 864–73. DOI: 10.1016/S2468-1253(21):00183-7. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34364544.
- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 25 (6): 31–41.
- Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (26): 8407–15.
- Caballería LI, Auladell AM, Torán P, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology.* 2007; 7: 41.
- Гришина Ж. В., Ключников С. О., Яшин Т. А., Макарова Г. А., Ломазова Е. В., Бушуева И. Е., и др. Референтные интервалы биохимических показателей крови у юных спортсменов. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17 (1): 71–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-71-78.
- Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty

- liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2021.
27. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45 (1): 12–24. DOI: 10.1038/s41366-020-00713-1. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33208861; PMCID: PMC7752760.
  28. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2494–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477412.
  29. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr, et al. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (8): e005632. DOI: 10.1161/JAHA.117.005632. PMID: 28862940; PMCID: PMC5586423.
  30. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. Committee on nutrition; section on endocrinology; section on obesity. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017; 140 (2): e20171603. DOI: 10.1542/peds.2017–1603. PMID: 28739653.
  31. Захарова И. Н., Малявская С. И., Творогова Т. М., Васильева С. В., Дмитриева Ю. А., Пшеничникова И. И. Метаболический синдром у детей и подростков определение. Критерии диагностики. *Медицинский Совет*. 2016; (16): 103–9. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-103-109>.
  32. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Hong YM, Khadilkar A, Steffen LM, et al. International child blood pressure references establishment consortium. Establishing international blood pressure references among nonoverweight children and adolescents aged 6 to 17 years. *Circulation*. 2016; 133 (4): 398–408. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017936. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26671979; PMCID: PMC4729639.
  33. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации. 2016; 34 с.
  34. de Simone G, et al. Hypertension in children and adolescents: A consensus document from ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ESC Council for Cardiovascular Practice and Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. *European heart journal*. 2022; 43 (35): 3290–301.
  35. Посохова Н. В., Болотова Н. В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2015; 94 (5): 127–31.
  36. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización [Molecular mechanisms of insulin resistance: an update]. *Gac Med Mex*. 2017; 153 (2): 214–28. PMID: 28474708.
  37. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89 (8): 3790–4. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031925>.
  38. Malina RM, Morano PJ, Metal Barron. Overweight and obesity among youth participants in American football. *J Pediatr*. 2007; 151 (4): 378–82.
  39. Zong X, Bovet P, Xi B. A proposal to unify the definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 925976. DOI: 10.3389/fendo.2022.925976. PMID: 35846321; PMCID: PMC9276932.
  40. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019; 8 (4): 472–9. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x. PMID: 31691175.
  41. Неудахин Е. В. Хронический стресс в общей патологии у детей: вопросы детской диетологии. 2014; 12 (5): 44–49.
  42. Неудахин Е. В., Морено И. Г. Углубление представлений о некоторых механизмах формирования хронического стресса. *Вопросы практической педиатрии*. 2016; 11 (54): 28–37.
  43. Неудахин Е. В., Притыко А. Г., редакторы. *Атеросклероз — дорога жизни от зачатия до старости*. М.: РадиоСофт, 2021; 264 с.

## References

1. Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu, Zekcer VYu, Vinogradova NN, Ilgisonis IS, et al. *Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovnyye kriterii diagnostiki. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018; 14 (5): 757–764. Russian.
2. Borchers JR, Clem KL, Habash DL, Nagaraja HN, Stokley LM, Best TM. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Division 1 Collegiate Football Players. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41 (12).
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. *Клинические рекомендации*. М., 2013. Доступно по ссылке: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskiy\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskiy_sindrom.pdf). Russian.
4. Информационный бюллетень ВОЗ «Ожирение и избыточный вес». Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Russian.
5. Savina AA, Fejginova SI. Rasprostranennost' ozhireniya sredi naseleniya Rossijskoj Federacii: period do pandemii COVID-19. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [setevoe izdanie]*. 2022; 68 (5): 4. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4. Russian.
6. Peterkova VA, Bezlepina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girsh YaV. *Klinicheskie rekomendacii «Ozhirenie u detej»*. *Problemy ehndokrinologii*. 2021; 5: 67–83. Russian.
7. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, i dr. *Ozhirenie. Klinicheskie rekomendacii. Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–25. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832. Russian.
8. Проект рекомендаций экспертов Российской кардиологической общности по диагностике и лечению метаболического синдрома (3-й пересмотр). М., 2013; 103 с. Russian.
9. Lyax VI, Levushkin SP, Skoblina NA. Tendencii izmenenij pokazatelya indeksa massy tela u detej, podrostkov i molodezhi v konce XX — nachale XXI veka. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (1): 185–9. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-185-189. Russian.
10. *Zdravoohranenie v Rossii*. 2021: Stat. sb. / Rosstat. М., 2021. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. Russian.
11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl 5): S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329; PMCID: PMC4536582.
12. Childhood Obesity Surveillance Initiative HIGHLIGHTS 2015–17. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/372426/WH14\\_COSI\\_factsheets\\_v2.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf).
13. Martynova IN. *Shkola zdorov'ya dlya detej s ozhireniem v usloviyax detskoj polikliniki [dissertaciya]*. 2019; 24 s. Russian.
14. Anufrieva EV, Neupokoeva LYU, Kovtun OP. Tendencii rasprostranennosti ozhireniya u detej i podrostkov v Sverdlovskoj oblasti. *Rossijskij pediatricheskiy zhurnal*. 2020; 1 (2): 5–9. Russian.
15. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. *The metabolic syndrome in children*

- and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 (5): 299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x. PMID: 17850473.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonising the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF. NHLBL, AHA, WHF, IAS, IASO. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
  17. Sawa SC, Tornaritis M, Sawa ME, Kourides Y, Panagi A, Siliotiou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 (11): 1453–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801401. PMID: 11126342.
  18. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (1): 23–30. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803163. PMID: 16344845.
  19. Taylor RW, Williams SM, Grant AM, Ferguson E, Taylor BJ, Goulding A. Waist circumference as a measure of trunk fat mass in children aged 3 to 5 years. *Int J Pediatr Obes*. 2008; 3 (4): 226–33. DOI: 10.1080/17477160802030429. PMID: 18608631.
  20. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong YM, Poh BK, et al. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (4): e1569–83. DOI: 10.1210/clinem/dg2195. PMID: 31723976; PMCID: PMC7059990.
  21. Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, Baumann U, Weiss R, Socha P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6 (10): 864–73. DOI: 10.1016/S2468-1253 (21): 00183-7. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34364544.
  22. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 25 (6): 31–41. Russian.
  23. Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (26): 8407–15.
  24. Caballería LI, Auladell AM, Torán P, et al. Prevalence and factors associated with the presence of non alcoholic fatty liver disease in an apparently healthy adult population in primary care units. *BMC Gastroenterology*. 2007; 7: 41.
  25. Grishina ZhV, Klyuchnikov SO, Yashin TA, Makarova GA, Lomazova EV, Bushueva IE, i dr. Referentnye intervaly bioximicheskix pokazatelej krovi u yunyx sportsmenov. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (1): 71–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-71-78. Russian.
  26. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2021.
  27. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45 (1): 12–24. DOI: 10.1038/s41366-020-00713-1. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33208861; PMCID: PMC7752760.
  28. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2494–7. DOI: 10.1161/01.CIR.000145117.40114.C7. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477412.
  29. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr, et al. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (8): e005632. DOI: 10.1161/JAHA.117.005632. PMID: 28862940; PMCID: PMC5586423.
  30. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. Committee on nutrition; section on endocrinology; section on obesity. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017; 140 (2): e20171603. DOI: 10.1542/peds.2017-1603. PMID: 28739653.
  31. Zaharova IN, Malyavskaya SI, Tvorogova TM, Vasileva SV, Dmitrieva YuA, Pshenichnikova II. Metabolicheskiy sindrom u detej i podrostkov opredelenie. Kriterii diagnostiki. *Medicinskij Sovet*. 2016; (16): 103–9. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-103-109>. Russian.
  32. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Hong YM, Khadilkar A, Steffen LM, et al. International child blood pressure references establishment consortium. Establishing international blood pressure references among nonoverweight children and adolescents aged 6 to 17 years. *Circulation*. 2016; 133 (4): 398–408. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017936. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26671979; PMCID: PMC4729639.
  33. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Arterial'naya gipertenziya u detej. *Klinicheskie rekomendacii*. 2016; 34 s. Russian.
  34. de Simone G, et al. Hypertension in children and adolescents: A consensus document from ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. *European heart journal*. 2022; 43 (35): 3290–301.
  35. Posohova NV, Bolotova NV. Ozhirenie kak faktor formirovaniya arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo*. 2015; 94 (5): 127–31. Russian.
  36. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización [Molecular mechanisms of insulin resistance: an update]. *Gac Med Mex*. 2017; 153 (2): 214–28. PMID: 28474708.
  37. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89 (8): 3790–4. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031925>.
  38. Malina RM, Morano PJ, Metal Barron. Overweight and obesity among youth participants in American football. *J Pediatr*. 2007; 151 (4): 378–82.
  39. Zong X, Bovet P, Xi B. A proposal to unify the definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 925976. DOI: 10.3389/fendo.2022.925976. PMID: 35846321; PMCID: PMC9276932.
  40. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019; 8 (4): 472–9. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x. PMID: 31691175.
  41. Neudahin EV. Hronicheskij stress v obshhej patologii u detej: voprosy detskoj dietologii. 2014; 12 (5): 44–49. Russian.
  42. Neudahin EV, Moreno IG. Uglublenie predstavlenij o nekotoryh mehanizmax formirovaniya hronicheskogo stressa. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11 (54): 28–37. Russian.
  43. Neudahin EV, Prityko AG, redaktory. Ateroskleroz — doroga zhizni ot zachatiya do starosti. M.: RadioSoft, 2021; 264 s. Russian.



## ОСОБЕННОСТИ КУРАЦИИ СПОРТСМЕНОВ ПРИ ЗАТЯЖНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Л. А. Балыкова<sup>1</sup>, А. В. Жолинский<sup>2</sup>, М. С. Тарасова<sup>2</sup>✉, С. А. Ивянский<sup>1</sup>, С. А. Базанович<sup>2</sup>, М. В. Ширманкина<sup>1</sup>, Р. А. Беспалов<sup>1</sup>, П. В. Ефимов<sup>3</sup>, Ж. В. Гришина<sup>2</sup>, С. А. Парастаев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Представлен обзор публикаций, посвященных отсроченным клиническим и функциональным проявлениям коронавирусной инфекции SARS-CoV2 в контингенте спортсменов национального и международного уровней; дана характеристика распространенности полиорганных поражений при затяжном течении коронавирусной инфекции среди спортсменов, а также лиц, не занимающихся спортом. Описаны результаты ретроспективного анализа данных клинико-инструментального и лабораторного тестирования спортсменов сборной команды России, перенесших COVID-19. Выделены наиболее информативные показатели, отражающие состояние спортсменов с пролонгированным течением коронавирусной инфекции; определены подходы к безопасному возобновлению спортивной деятельности, сформирован перечень наиболее значимых критериев допуска к тренировочному и соревновательному процессу. Определены параметры, подлежащие включению в прогностическую модель (бинарную логистическую регрессию) динамики резидуальных полиорганных нарушений у спортсменов, в том числе несовершеннолетних, перенесших коронавирусную инфекцию или вирусную пневмонию иной этиологии.

**Ключевые слова:** спорт высших достижений, элитные спортсмены, коронавирусная инфекция SARS-CoV2, постковидный синдром, сердечно-сосудистая система, миокардит в спорте, мультисистемный воспалительный синдром, бинарная логистическая регрессия

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Изучение влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на здоровье и функциональное состояние высококвалифицированных спортсменов и разработка методических рекомендаций по обследованию спортсменов, включая несовершеннолетних, по допуску спортсменов к тренировкам и соревнованиям после перенесенного заболевания COVID-19, по восстановлению их здоровья и функционального состояния» (шифр «COVID-22»), выполняемой ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России по государственному контракту №107.003.22.14 от 25 июля 2022 г.

**Вклад авторов:** Л. А. Балыкова — разработка концепции, написание текста, редактирование; А. В. Жолинский — разработка концепции, редактирование; М. С. Тарасова, М. В. Ширманкина, Ж. В. Гришина — поиск и анализ источников, написание текста; С. А. Ивянский, Р. А. Беспалов — поиск и анализ источников, разработка инструмента математического моделирования, написание текста; С. А. Базанович — определение подходов к математическому моделированию и их оптимизация; П. В. Ефимов — поиск и анализ источников, определение подходов к математическому моделированию и их оптимизация, написание текста; С. А. Парастаев — поиск и анализ источников, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Мария Сергеевна Тарасова  
ул. Б. Дорогомиловская, д. 5, г. Москва, 121059, Россия; tarasovams@sportfmba.ru

**Статья получена:** 25.05.2023 **Статья принята к печати:** 20.06.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.021

## PARTICULARITIES OF CURATION OF ATHLETES WITH PROTRACTED COURSE OF COVID-19

Balykova LA<sup>1</sup>, Zholin AV<sup>2</sup>, Tarasova MS<sup>2</sup>✉, Ivansky SA<sup>1</sup>, Bazanovich SA<sup>2</sup>, Shirmankina MV<sup>1</sup>, Bespalov RA<sup>1</sup>, Efimov PV<sup>3</sup>, Grishina ZhV<sup>2</sup>, Parastayev SA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ogaryov National Research Mordovian State University, Saransk, Russia

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This paper reviews publications covering the delayed clinical and functional manifestations of SARS-CoV2 among athletes competing at national and international levels; we describe the prevalence of multiorgan failure associated with protracted COVID as registered in sportsmen and people not going in for sports. The review reports the results of a retrospective analysis of data yielded from clinical, instrumental and laboratory tests undertaken by the Russian national team athletes that had COVID-19. We highlight the most informative indicators that reflect the condition of sportsmen with protracted coronavirus infection course, define the approaches making resumption of active training safe and compile the list of the most significant criteria supporting admission to such training and competitions. Lastly, the paper presents the parameters subject to inclusion in the prognostic model (binary logistic regression) describing the dynamics of residual multiorgan failure in athletes, including minors, who have had COVID-19 or viral pneumonia of a different etiology.

**Keywords:** elite sports, elite athletes, SARS-CoV2 coronavirus infection, post-Covid syndrome, cardiovascular system, myocarditis in sports, multisystem inflammatory syndrome, binary logistic regression

**Funding:** the article was prepared as part of the applied research work "Investigation of the impact of COVID-19 on health and functional state of elite athletes and development of methodological recommendations for examination of athletes, including minors, before allowing them to train and compete after COVID-19, with the aim to ensure restoration of their health and functional state" (code "COVID-22"); the work is done by the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency of Russia under state contract № 107.003.22.14 of July 25, 2022.

**Author contributions:** Balykova LA — development of the concept, text authoring, editing; Zholin AV — development of the concept, editing; Tarasova MS, Shirmankina MV, Grishina ZhV — search for and analysis of sources, text authoring; Ivansky SA, Bespalov RA — search for and analysis of sources, development of the mathematical modeling tool, text authoring; Bazanovich SA — definition of approaches to mathematical modeling and their optimization; Efimov PV — search for and analysis of sources, definition of approaches to mathematical modeling and their optimization, text authoring; Parastayev SA — search for and analysis of sources, editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Maria S. Tarasova  
B. Dorogomilovskaya, 5, Moscow, 121059, Russia; tarasovams@sportfmba.ru

**Received:** 25.05.2023 **Accepted:** 20.06.2023 **Published online:** 30.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.021

Пандемия COVID-19 повлияла на все аспекты нашей жизни, затронув и такую социально значимую сферу, как спорт. Инфекция SARS-CoV2, помимо рисков, обусловленных тяжестью острой симптоматики и возможностью осложнений, нередко проявляется и долгосрочными последствиями, которые могут ограничивать эффективность профессиональной деятельности реконвалесцентов, в том числе и спортсменов национального и международного уровней (элитных и субэлитных атлетов — по терминологии МОК). Для снижения вероятности реализации указанных рисков необходимы комплексные (многовекторные) мероприятия не только в остром периоде заболевания [1], но и в целом при угрозе эпидемических ситуаций, а также в последующем периоде наблюдения и, прежде всего, в процессе возобновления спортивной деятельности. Для формирования эффективного инструмента предупреждения тяжелых отсроченных эффектов инвазии SARS-CoV-2 в настоящее время продолжается поиск ранних маркеров как скрытых, так и персистирующих повреждений различных функциональных систем. Данная сфера исследовательской деятельности обладает особой значимостью именно в спортивной среде и, прежде всего, среди молодых атлетов. В первую очередь, это связано с недостаточным пониманием влияния предшествующих физических нагрузок высокой интенсивности на течение коронавирусной, да и иных вирусных инфекций, что не позволяет вычлнить когорту риска тяжелого течения заболевания среди, казалось бы, здоровых лиц, отличающихся высокими характеристиками функционального состояния и эффективностью адаптационных и компенсаторных механизмов. Кроме того, на текущий момент недостаточно четко очерчены варианты прогноза течения и возможных исходов коронавирусной инфекции у атлетов, а также наиболее вероятные риски развития осложнений в зависимости от возраста, пола и вида спортивной деятельности, от тяжести и характера клинического течения заболевания. Все это делает крайне актуальными изучение влияния коронавирусной инфекции на состояние здоровья спортсменов и поиск предикторов развития осложнений (в том числе отсроченных), прежде всего, со стороны кардиоваскулярной системы.

### Варианты течения коронавирусной инфекции COVID-19

По дефиниции ВОЗ, COVID-19 — заболевание, проявляющееся тяжелым острым респираторным синдромом, вызываемым коронавирусом SARS-CoV-2. Первая информация об инфекции, обусловленной инвазией нового вируса, датирована 31 декабря 2019 г., а 11 марта 2020 г. стало днем объявления пандемии [2].

Изначально COVID-19 считали острой инфекцией с полным разрешением проявлений легкой и средней степеней тяжести в течение 2–3 недель. Однако со временем стали накапливаться данные о симптоматике, продолжающейся более длительное время — до 6 месяцев и даже дольше.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 30 октября 2020 г. впервые предложил выделять следующие формы COVID-19:

- 1) острый COVID-19 — субъективные и объективные проявления длительностью до 4 недель;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 — от 4 до 12 недель;
- 3) постковидный синдром [3].

### Определение понятия «Постковидный синдром»

Изначально термин «Post-COVID-19» был введен для характеристики состояния, развивающегося у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе чаще через 3 месяца от начала болезни, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3]; код МКБ-10 — «U09.9 Состояние после COVID-19» — был легитимизирован в сентябре 2020 г. (МКБ-11 — RA02; в настоящее время данный код отражает лишь неуточненные состояния). Проявления указанного симптомокомплекса могут либо возникать после выздоровления пациента с острым эпизодом COVID-19, либо сохраняться после первичного заболевания. Наиболее часто возникающие симптомы: усталость, одышка, когнитивная дисфункция и другие, которые, как правило, затрудняют повседневную деятельность; они могут изменяться с течением времени или рецидивировать [4].

### Распространенность полиорганных симптомов постковидного синдрома

По данным статистического обзора и метаанализа 60 исследований (257 348 пациентов), среди лиц с синдромом post-COVID-19 отмечено преобладание пациентов мужского пола, а также констатирована тенденция к периодизации симптоматики [5]. Преобладающие признаки данного синдрома приведены в табл. 1.

### Кардиальные проявления инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома

Как известно, возможность достижения высоких спортивных результатов (прежде всего, в циклических и игровых видах спорта) во многом обусловлена текущим и прогнозируемым состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС), которую рассматривают как одну из наиболее значимых, но в то же время уязвимых в обеспечении общей и специальной физической работоспособности; иными словами: снижение эффективности функционирования ССС — это один из важнейших факторов, лимитирующих спортивную производительность [6] и перспективу дальнейшего профессионального роста (включая риски преждевременного завершения спортивной карьеры или развития кардиальных катастроф, т. е. внезапной сердечной смерти, или ВСС). Особая ситуация может развиваться на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, которая может затруднить дифференциальную диагностику адаптационного ремоделирования, признаков стрессорной кардиопатии, а также поствоспалительного повреждения миокарда [7, 8].

В ходе наших предварительных наблюдений (данные Медицинского института Университета им. Н. П. Огарева) было установлено, что почти у 40% атлетов, перенесших COVID-19, развились стойкие изменения параметров эхокардиографической визуализации, как морфометрических (размеры сердца), так и функциональных (сократимость миокарда левого желудочка) (рис.).

Практически закономерными, но существенно менее устойчивыми в наблюдаемом нами контингенте спортсменов были признаки дезадаптации ССС в ходе контролируемого нагрузочного тестирования — снижение толерантности к дозированным физическим нагрузкам, гемодинамические сдвиги, признаки электрической нестабильности миокарда.

Таблица 1. Частота встречаемости признаков синдрома post-COVID-19 (по данным Alkodaymi et al.)

Период наблюдения	3–6 месяцев	6–9 месяцев
Признак		
Общие и легочные проявления		
Усталость	32% (n = 7268, 25 исследований)	36% (n = 8191, 19 исследований)
Одышка	25% (n = 8132, 28 исследований)	–
Кашель	15 % (n = 7539, 22 исследований)	–
Аллопеция	9% (n = 478, 4 исследования)	10% (n = 4276, 5 исследований)
Нервно-психические проявления		
Расстройства сна	24% (n = 4369, 8 исследований)	29% (n = 242000, 12 исследований)
Тревога	21% (n = 4324, 7 исследований)	23% (n = 240756, 7 исследований)
Депрессия	14% (n = 4099, 5 исследований)	23 % (n = 4377, 6 исследований)
Нарушение концентрации внимания	22% (n = 466, 5 исследований)	22 % (n = 854, 4 исследования)
Когнитивные расстройства	14% (n = 670, 6 исследований)	15% (n = 1987, 5 исследований)
Головная боль	12% (n = 5699, 12 исследований)	14% (n = 7170, 13 исследований)
Аносмия	9% (n = 5400, 16 исследований)	15 % (n = 6596, 17 исследований)
Агевзия	8% (n = 5127, 13 исследований)	13% (n = 6505, 16 исследований)
Сердечно-сосудистые проявления		
Непереносимость физических нагрузок	19% (n = 5203, 6 исследований)	45% (n = 850, 5 исследований)
Учащенное сердцебиение	14 % (n = 5401, 8 исследований)	14% (n = 4735, 7 исследований)
Боли в грудной клетке	11 % (n = 5758, 15 исследований)	12% (n = 4318, 10 исследований)
Поражения опорно-двигательного аппарата		
Суставные боли	14% (n = 4829, 8 исследований)	23% (n = 5288, 8 исследований)
Миалгия	12% (n = 5453, 10 исследований)	19 % (n = 3490, 9 исследований)
Поражения ЖКТ		
Диарея	10% (n = 4908, 7 исследований)	5% (n = 3318, 8 исследований)
Тошнота	8% (n = 480, 3 исследования)	4% (n = 3419, 8 исследований)

Вариативность степени выраженности и стабильности изменений лабораторных показателей была отмечена нами и по лабораторным параметрам, обладающим диагностической значимостью при воспалительных заболеваниях миокарда, а также стрессиндуцированных изменений ССС у спортсменов, т. е. по биохимическим маркерам повреждения миокарда. Так, профессиональные атлеты с признаками дезадаптивного ремоделирования ССС чаще демонстрировали более высокие уровни кардиальной фракции креатинфосфокиназы, тропонина I, нежели у менее тренированных спортсменов — 27% против 6,3% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 65% случаев нами было установлено повышение уровня кортизола в дебюте заболевания, с последующим его восстановлением до референсных значений у 55% атлетов, перенесших коронавирусную инфекцию; выраженные изменения, индуцированные инвазией коронавируса, были отмечены также по уровням КФК и ЛДГ, — у 80 и 58% атлетов соответственно, с последующим восстановлением у 65 и 60% из них.

Перечисленные маркеры могут отражать не только напряженность механизмов обеспечения текущего состояния миокардиальной функции, но и с определенной долей вероятности прогнозировать вектор последующих изменений (при учете особенностей динамики, по крайней мере, в течение месяца после верификации заболевания).

Проявления длительно текущих вариантов течения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома варьируются (внутригрупповые различия) и зачастую носят волнообразный характер, что приводит к многообразию проявлений и их ассоциаций, а также к неоднородности динамики. При этом следует уточнить, что данных о

распространенности пролонгированного COVID-19 недостаточно, но, судя по ряду исследований, в мире с ним живут более 144 млн человек, при этом большинство из них имеют симптомы, которые в целом оказывают негативное влияние на качество жизни и функциональный статус [9].

Отметим, что полученные нами эхокардиографические данные в определенной степени коррелируют с результатами, которые документированы у пациентов, перенесших COVID-19, вегетативную дисрегуляцию, связанную с ригидностью аорты, а также вентрикуло-аортальную недостаточность и дисфункцию левого желудочка, даже через 6 месяцев после выписки из стационара. Эти расстройства могут быть обусловлены пролонгацией инфекции [10].

Публикуемые данные свидетельствуют также о том, что вакцинация лиц с постковидным синдромом может предотвращать прогрессирование устойчивой симптоматики. В некоторых случаях специфическая иммунопрофилактика может даже полностью устранить симптомы, что, возможно, объясняется кумулятивным защитным эффектом многократных прививок в предотвращении рецидивирующих вирусных инфекций. Исследование «случай-контроль» в Великобритании с участием более 4000 пациентов показало, что две дозы вакцины снизили распространенность и тяжесть стойких кардиальных проявлений COVID-19 у вакцинированных, по сравнению с лицами, которые не были вакцинированы; при этом у привитых инфекция чаще протекала бессимптомно [11].

Схожие, но статистически более значимые результаты были получены и в ретроспективном когортном исследовании TriNetX (США), охват которого превышал

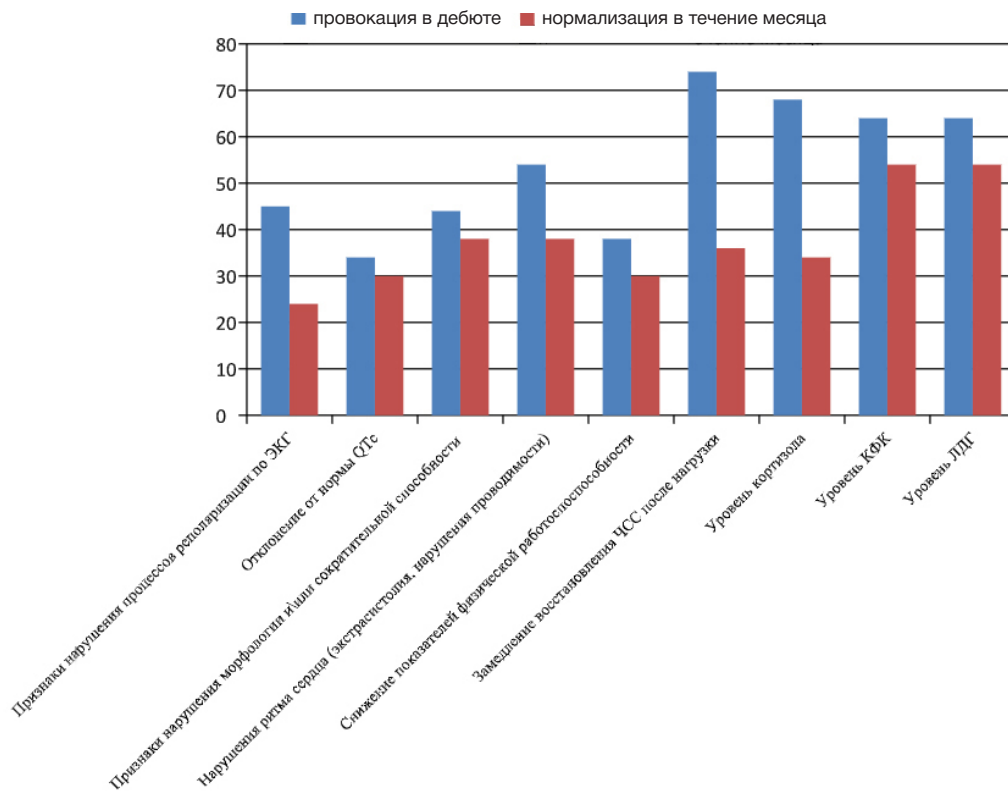


Рис. Реакция клинико-лабораторных маркеров состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов на фоне перенесенной коронавирусной инфекции

81 млн электронных медицинских карт; в ходе этой глобальной работы проводили оценку отсроченных осложнений COVID-19 (т. е. выявленных спустя 6 месяцев после подтвержденной инфекции SARS-CoV-2), в том числе в их связи с числом вакцинаций — 1 против 2. Введение одной дозы было ассоциировано с более низким последующим риском госпитализации в отделение интенсивной терапии, интубации или вентиляции легких, гипоксемии, потребности в кислороде, дыхательной недостаточности, гиперкоагулопатии, венозной тромбоэмболии, судорог, психотических расстройств и выпадения волос; еще более низкие риски для большинства исходов были установлены при ревакцинации. Этот механизм, вероятно, обусловлен снижением риска или тяжести развития повторной инфекции [12]. Еще в одном исследовании, проведенном во Франции с участием 910 пациентов, у которых уже было констатировано пролонгированное течение COVID-19, вакцинация сопровождалась снижением тяжести постковидного синдрома, улучшала качество жизни через 2 месяца после введения вакцины и фактически удвоила частоту наступления ремиссии длительно существовавших симптомов [13]. Однако подобные исследования нуждаются в продолжении.

Существует и определенный дефицит публикаций, в которых было бы документировано усугубление кардиоваскулярной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом, развившимся на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В значительной мере это связано с недостаточным уровнем понимания механизмов воздействия SARS-CoV-2 как такового и инициированных им острых патологических процессов на функционирование кардиоваскулярной системы и прогрессирование ее хронических поражений.

Большинство медицинских вмешательств при COVID-19 представляют собой медицинские испытания, направленные на то, чтобы компенсировать и предотвратить прогрессирование острых клинических проявлений, а также доказать эффективность медикаментозных подходов. Исследования в сфере кардиологии были преимущественно направлены на выяснение клеточных механизмов развития и соответственно на разработку обоснованных диагностических и терапевтических стратегий; подобные изыскания базировались на деятельности многоцентровых/национальных исследовательских групп (например, Европейского общества кардиологов), которые подготовили научное заявление о связанных с COVID-19 сердечно-сосудистых осложнениях, охватывающих заболевания миокарда и перикарда. Затем на первый план начали выходить исследовательские проекты, ориентированные на расширение активного образа жизни, что позволяет реализовать превентивную направленность мероприятий в отношении хронической патологии. В контексте длительности пандемии COVID-19 и вероятностных рисков иных глобальных потрясений, обусловленных вирусной инвазией, необходимо широкое внедрение национальных протоколов, ориентированных не только

Таблица 2. Степень риска поражения ССС на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, при условии детекции изменений лабораторных и инструментальных показателей

Признак риска	Снижение работоспособности	Высокий уровень КФК	Возникновение нарушений ритма и проводимости	Повышение уровня кортизола	Замедление времени восстановления ЧСС на нагрузку
Относительный, у.е.	3,75	2,34	3,77	2,42	3,86
Абсолютный, у.е.	0,6	0,22	0,38	0,35	0,58

на устранение непосредственных угроз, но и на создание долгосрочных поведенческих детерминант, снижающих распространенность ССЗ [14]. С нашей точки зрения, существенную роль в повышении действенности данного направления деятельности мирового сообщества может оказать использование прогностических моделей, построенных на основе математического анализа валидных показателей, отражающих состояние систем жизнеобеспечения.

### **Инструментально и лабораторно подтвержденные проявления, верифицирующие диагноз инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома**

У некоторых пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, сердечные симптомы (например, боль в груди, одышка, усталость и учащенное сердцебиение) персистируют в течение нескольких месяцев после заболевания; однако возможен и иной сценарий развития ситуации — длительное выявление исключительно инструментально и лабораторно выявленных признаков органических поражений, в том числе и миокарда [15–19].

Одной из основных проблем является развитие миокардита, который может протекать бессимптомно или субклинически, но являясь при этом аритмогенным субстратом, что несет выраженный риск внезапной сердечной смерти [20, 21]. При этом физические нагрузки во время острой фазы течения миокардита могут усугубить повреждение миокарда и быть триггером развития фатальных аритмий [20–23]. В связи с этим были разработаны рекомендации по возобновлению спортивной деятельности (Return to Play) после перенесенной коронавирусной инфекции [24, 25].

Кроме того, необходимым признается проведение дифференциальной диагностики между воспалительным поражением миокарда и его спортивным ремоделированием [20, 22].

В рамках проспективного многоцентрового наблюдательного исследования (CUSA) с участием более 19 000 спортсменов было проведено обследование сердечно-сосудистой системы пациентов с положительным результатом на установление факта инфицирования SARS-CoV-2 ( $n = 3018$ ). Изменения на ЭКГ были выявлены у 0,7% (21/2999), на ЭхоКГ — у 0,9% (24/2556) спортсменов [26].

В систематическом обзоре были проанализированы данные 16 исследований, включавших 890 реконвалесцентов, перенесших COVID-19: диагноз миокардит был установлен у 14% общей численности исследуемого контингента; позднее контрастное усиление (lategadoliniumenhancement, LGE), отражающее формирование фиброза миокарда, было отмечено, по данным МРТ, у 20,5% от общей численности обследуемых [22]. 35,5% пациентов, вошедших в анализируемую выборку, были спортсменами: у 17,1% из них были документированы МРТ-изменения, и в том числе, миокардит в 2,5% случаев, а среди лиц, не занимающихся спортом, — в 62,5% и 23,9% соответственно [27].

В другом, более репрезентативном, обзоре представлен анализ статей, включающих данные о 3131 спортсмене, перенесшем COVID-19. В разных исследованиях диагноз «миокардит» был установлен у 0–15% спортсменов, перикардиальный выпот отмечен в 0–58% случаев, позднее контрастное усиление по МРТ — в 0–46% [28]. Очевидно, значительный разброс данных связан с разными критериями включения пациентов (в том числе и сроками

проведения исследования, начиная с подтверждения факта инфицирования), отсутствием контрольной группы и различными методиками оценки результатов, хотя именно МРТ является наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом диагностики миокардита у любой категории лиц, включая перенесших коронавирусную инфекцию. Считается, что диагностическая ценность метода возрастает при его проведении через 1–3 месяца после COVID-19 [29].

МРТ-изменения в виде очагового фиброза миокарда (как постмиокардитического, так и постишемического) в выборке элитных спортсменов констатируют довольно часто — в 24–38% случаев; указанные проявления не связаны с коронарной патологией и требуются динамическое наблюдение, поскольку они могут быть субстратом жизнеугрожающих аритмий [30–32].

Наиболее близкими к реальным значениям нам представляются данные небольшого исследования [33], включавшем 26 спортсменов, которым МРТ сердца проводили после перенесенной коронавирусной инфекции: у 4 (15,4%) спортсменов были выявлены признаки миокардита, у 8 (30,8%) — позднее контрастное усиление без повышения T2, что свидетельствует о предшествующем повреждении/фиброзе миокарда. В целом среди атлетов-реконвалесцентов МРТ-признаки миокардита в совокупности с иными критериями, позволяющими установить соответствующий диагноз, были зафиксированы в 0–2,3–7,6% случаев; чаще определялись другие признаки — перикардиальный выпот, нарушение сократимости миокарда, аномальные движения стенок или перегородки [34–38]. Установлено, что миокардит чаще развивается у спортсменов мужского пола и у лиц младше 21 года с мультисистемным воспалительным синдромом (MCBS), ассоциированным с COVID-19 [26, 35, 36, 39–43].

При проведении суточного (Холтеровского) мониторинга (ХМ ЭКГ) спортсменам, перенесшим коронавирусную инфекцию в бессимптомной или легкой форме ( $n = 90$ ), были выявлены наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии — в 53,3 и 52,2% случаев соответственно [44].

Уровень одного из биохимических маркеров миокардиального повреждения — тропонина выходил за верхний предел референтного интервала у 0,9% (24/2719) спортсменов, при этом не сообщалось о четкой взаимосвязи уровней биомаркера с изменениями ЭхоКГ и МРТ сердца. Отсутствие подобной ассоциации было констатировано и в других исследованиях [26, 28, 33, 34, 45], что еще раз подтверждает проблематичность дифференциальной диагностики постковидных изменений и трансформации миокарда вследствие спортивных нагрузок.

Таким образом, имеются весьма разнообразные данные об изменении миокарда у спортсменов, перенесших коронавирусную инфекцию. Молодые атлеты, в целом, как правило, имеют меньший риск развития кардиоваскулярных осложнений; у части атлетов вовлечение в патологический процесс сердца может не сопровождаться клиническими симптомами [27, 28]. Большинство авторов сходятся во мнении, что субъективные проявления (жалобы на слабость, утомляемость, снижение работоспособности) нетипичны для реконвалесцентов-спортсменов. Пациентам с повышением уровня тропонина, аномалиями ЭКГ, позволяющими заподозрить миокардит (диффузная инверсия зубца Т, подъем сегмента ST без его реципрокной депрессии, расширение комплекса QRS), и/или эхокардиографическими аномалиями, типичными

для миокардита (аномалии движения стенки желудочка, снижение сократимости миокарда, перикардиальный выпот, дилатация желудочков, аномальное напряжение желудочков), рекомендуется консультация кардиолога и при наличии показаний — проведение МРТ [34]. Стандартная ЭКГ уступает по диагностической значимости Холтеровскому мониторингу в ходе определения электрической нестабильности миокарда и аритмий; максимальную информативность в диагностике повреждения миокарда у спортсменов, перенесших COVID-19, имеет ЭхоКГ в сочетании с применением биомаркеров (тропонин I/T).

У 27–31% пациентов с COVID-19 отмечаются тромбоэмболические осложнения [46]. Учитывая риск развития коагулопатий, в ряде случаев возникает необходимость определения параметров свертываемости: D-димер, международное нормализованное отношение (MHO), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время [24, 45]. До пандемии COVID-19 повышение уровня D-димера выше 400 нг/мл отмечали у 7,9% игроков в регби, а медиана составляла 231 нг/мл (215; 270); после перенесенной коронавирусной инфекции повышенные уровни D-димера определяли в 2 раза чаще — в 17,3% случаев, при медиане 270 нг/мл (215; 318) [47]. Следует помнить, что в повышении уровня D-димера может вносить и присущий регби спортивный травматизм [47].

Типичными проявлениями постковидного синдрома являются также разнообразные психологические и вегетативные расстройства, симптомы астении [48, 49].

У спортсменов может возникнуть постнагрузочная слабость, напоминающая синдром хронической усталости или фибромиалгию [50]. У некоторых атлетов возникают жалобы на одышку и сердцебиение, в том числе в ортостазе, что требует исключения синдрома постуральной тахикардии [51].

Надо отметить, что организационные подходы к обеспечению диагностического поиска в выборке спортсменов с кардиальными симптомами отличаются от общих, достаточных для верификации постковидного синдрома. Определяющую значимость в его диагностике в целом имеет объективная характеристика типа и тяжести клинических проявлений, в то время как для пациентов с подозрением на поражение кардиоваскулярной системы обязательными компонентами процесса диагностики признаны:

1) базовое лабораторное тестирование (общий анализ крови, базовая метаболическая панель, тропонин T, С-реактивный белок);

2) ЭКГ;

3) ЭхоКГ;

4) ХМ ЭКГ;

5) комплексная оценка состояния дыхательной системы; рекомендуется также обследование для выявления ортостатической гипотензии и постуральной тахикардии [34].

Консультация кардиолога показана пациентам (в том числе реконвалесцентам), у которых:

1) обнаружены аномальные результаты кардиологического тестирования;

2) документирована патология ССС с вновь возникшими или ухудшающимися симптомами;

3) подтверждены кардиальные осложнения COVID-19;

4) выявлены кардиальные и/или респираторные симптомы, которые невозможно объяснить иным образом [34].

## Методические аспекты безопасного возвращения к профессиональной спортивной деятельности

В настоящее время существуют различные клинические рекомендации, регламентирующие возобновление физических нагрузок после перенесенной коронавирусной инфекции, все принятые протоколы учитывают стратификацию спортсменов в соответствии с течением заболевания. Так, при бессимптомном течении COVID-19 рекомендуется воздерживаться от физических нагрузок, как минимум, 2 недели; предложено ориентироваться на ЭКГ в состоянии покоя и при выявлении отклонений проводить, как минимум, ЭхоКГ и нагрузочные пробы [52, 53].

Схожий, т. е. достаточно консервативный, но в то же время более высокой степени мультимодальности подход к принятию решения о возможности возвращения к тренировочной активности развивает и Американская коллегия кардиологов [34, 52, 54] — в программу обследования должна входить так называемая «триада тестов»: это не только ЭКГ в 12 отведениях и ЭхоКГ, но и определение уровня сердечного тропонина (высококчувствительным методом). Однако при принятии решения о возобновлении тренировочной активности необходимо практически во всех случаях опираться на результаты нагрузочного тестирования; такова консолидированная в 2015 г. позиция кардиологических экспертных сообществ Нового света [56].

В отдельном обсуждении нуждается результативность протоколов, включающих МРТ, — их применение позволяет верифицировать поражение миокарда и перикарда, ассоциированное с COVID-19 [33, 36, 37, 39]; однако анализ значительных объемов данных, сведенных в Американской профессиональной когорте ( $n = 789$ ) и многоцентровом регистре исходов кардиальных состояний у спортсменов ( $n = 3,018$ ), продемонстрировал низкую выявляемость миокардита у спортсменов (0,6–0,7%) [26, 40]. Одно из последующих исследований, целью которого было обобщение данных о диагностической значимости МРТ-скрининга в спортивных контингентах, показало инцидентность миокардита на уровне 2,3% [35]. Показанием к проведению МРТ сердца с контрастированием эксперты European Association of Preventive Cardiology (EAPC) признали факт повышения уровня тропонина [23]; в случае госпитализации атлетов или при документированном поражении сердца методология диагностического поиска должна быть расширена, прежде всего, за счет биохимических тестов (мозговой натрийуретический пептид и его концевой фрагмент) [56].

Иными словами: профессиональные сообщества согласовали позицию о необходимости проведения «триадного скрининга» вне зависимости от характера симптоматики. Кроме того, признанной оказалась и позиция о целесообразности мониторинга спортсменов в возрасте до 21 года после перенесенной коронавирусной инфекции; наблюдение продолжительностью до 8 недель создает предпосылки для своевременной диагностики МСВС [55].

В целом при развитии миокардита необходимо руководствоваться ранее принятыми рекомендациями, так как в настоящее время нет доказательств того, что миокардит при коронавирусной инфекции клинически и патофизиологически существенно отличается от его иных форм [47]. Возобновление тренировок рекомендуется через 3–6 месяцев при нормализации функции левого желудочка и уровней сердечных биомаркеров, отсутствии

клинических проявлений и ЭКГ-нарушений на фоне проб с физической нагрузкой, а также ХМ ЭКГ [23, 56].

### Подходы к построению прогностической математической модели, основанной на использовании валидных предикторов мультиорганных поражений, свойственных затяжному течению коронавирусной инфекции

При формировании подходов к прогнозированию уровней рисков, обусловленных коронавирусной инфекцией, мы использовали методы многомерного статистического анализа, в частности — бинарную логистическую регрессию. Логистическая регрессия — это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Бинарную логистическую регрессию применяют в случае, когда зависимая переменная является бинарной (т. е. может принимать только два значения).

Необходимые расчеты были проведены в структуре мероприятий ретроспективного анализа данных медицинских карт 59 спортсменов сборных команд страны, перенесших COVID-19, которые прошли углубленные медицинские обследования при решении вопроса о допуске к занятиям спортом и через полгода после возобновления тренировочного процесса. Наиболее перспективными, т. е. отвечающими требованиям к включению в математическую модель, были признаны следующие характеристики: установление факта снижения работоспособности в ходе нагрузочного тестирования, замедление времени восстановления ЧСС, а также эпизоды повышения уровня КФК и кортизола (табл. 2).

Такие факторы, как снижение физической работоспособности и удлинение периода постнагрузочного восстановления, соответствовали и более высокому уровню абсолютного риска. Вероятно, именно резистентностью ассоциированных с вирусной

инвазией расстройств восстановительных процессов и можно объяснить факт замедления динамики показателей работоспособности в период реконвалесценции после перенесенной инфекции (рис.).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная в литературе частота встречаемости поражения кардиоваскулярной системы у спортсменов-реконвалесцентов новой коронавирусной инфекцией варьирует в довольно широких пределах; атлеты, не достигшие возраста 25 лет, имеют меньший риск развития ассоциированной с коронавирусом кардиальной симптоматики, в сравнении с представителями более возрастной группы.

У большинства атлетов, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной формах, биомаркеры поражения миокарда, а также показатели стандартной ЭКГ и ЭхоКГ остаются в пределах референтных значений. При наличии жалоб кардиального профиля и/или после болезни в среднетяжелой и тяжелой формах решение вопроса о возобновлении занятий спортом может быть принято лишь с учетом данных кардиологического обследования, включающего, как минимум, ЭКГ, ЭхоКГ и определение уровня тропонина.

Наиболее информативны следующие диагностические критерии постковидного миокардиального повреждения: по стандартной ЭКГ — диффузная инверсия зубца Т, подъем сегмента ST без его реципрокной депрессии, расширение комплекса QRS, появление новых не физиологичных ЭКГ-паттернов, а также, но уже по ЭхоКГ — аномалии движения стенки левого желудочка, снижение сократимости миокарда, дилатация желудочков, аномальное напряжение желудочков, перикардиальный выпот, появление новых/усугубление имеющихся нарушений.

Включение указанных показателей в математическую модель — логистическую регрессию — открывает перспективу для прогнозирования рисков развития постковидного синдрома и предикции мультиорганных поражений.

### Литература

- Zholinsky AV, Kruglova IV, Feshchenko VS, Risukhina YV, Fomin AV, Galaktionova NM, et al. Federal medical biological agency of Russia's efforts to support Russian athletes during COVID-19 outbreak. *Sport Sci Health*. 2022; 18 (3): 831–7. DOI: 10.1007/s11332-021-00861-5. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34777596; PMCID: PMC8571973.
- World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- Амиров Н. Б., Давлетшина Э. И., Васильева А. Г., Фатыхов Р. Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (6).
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO clinical case definition working group on post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (4): e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.
- Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (5): 657–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124265; PMCID: PMC8812092.
- Perrone MA, Volterrani M, Manzi V, Barchiesi F, Iellamo F. Heart rate variability modifications in response to different types of exercise training in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021; 61 (10): 1411–5. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.12480-6. Epub 2021 Jun 17 PMID: 34137572.
- Powell AW, Urbina EM, Orr WB, Hansen JE, Baskar S. EKG abnormalities in a youth athlete following COVID-19: it's not always myocarditis! *Pediatr Cardiol*. 2022; 43 (8): 1922–5. DOI: 10.1007/s00246-022-02935-8. Epub 2022 May 27. PMID: 35622085; PMCID: PMC9136195.
- Tanacli R, Doebelin P, Götze C, Zieschang V, Faraghi A, Stehning C, et al. COVID-19 vs. Classical myocarditis associated myocardial injury evaluated by cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 737257. DOI: 10.3389/fcvm.2021.737257. PMID: 35004872; PMCID: PMC8739473
- Wulf HS, Abbafati C, Aerts JG, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *medRxiv*. 2022.
- Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels*. 2023; 38 (3): 381–93. DOI: 10.1007/s00380-022-02180-2. Epub 2022 Sep 28.

11. Antonelli M, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022; 22: 43–55
12. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. 2021. DOI: 10.1101/2021.10.26.21265508. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.10.26.21265508>.
13. Tran V-T, Perrodeau E, Saldanha J, Pane I, Ravaut P. Efficacy of COVID-19 vaccination on the symptoms of patients with long COVID: a target trial emulation using data from the ComPaRe e-cohort in France. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1350429/v1. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1350429/v1>.
14. Ashton RE, Philips BE, Faghy M. The acute and chronic implications of the COVID-19 virus on the cardiovascular system in adults: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023; 76: 31–37. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.01.003.
15. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am CollCardiol*. 2020; 76: 1244–58.
16. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603–5.
17. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4.
18. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am CollCardiol*. 2020; 76: 2043–55.
19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265–73.
20. O'Connor FG. COVID-19: Return to sport or strenuous activity following infection. *UpToDate*. Literature review current through: May 2022. This topic last updated: Mar 28, 2022.
21. Ali-Ahmed F, Dalgaard F, Al-Khatib SM. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management. *Am Heart J*. 2020; 220: 29–40.
22. Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al. Screening of potential cardiac involvement in competitive athletes recovering from COVID-19: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (12): 2635–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.005.
23. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019; 40 (1): 19–33.
24. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med*. 2020; 54 (19): 1157–61. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102710.
25. Dove J, Gage A, Kriz P, Tabaddor RR, Owens BD. COVID-19 and review of current recommendations for return to athletic play. *R I Med J*. 2020; 103 (7): 15–20. Published 2020 Sep 1.
26. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021; 144 (4): 256–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824.
27. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021; 23 (1): 100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7.
28. Van Hattum JC, Spies JL, Verwijns SM, et al. Cardiac abnormalities in athletes after SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021; 7 (4): e001164. Published 2021 Oct 12. DOI: 10.1136/bmjsem-2021-001164.
29. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020; 22: 61.
30. Małek LA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes-Current perspective. *Clin Cardiol*. 2020; 43 (8): 882–8.
31. Ahmad SA, Khalid N, Shlofmitz E, Chhabra L. Myocardial fibrosis and arrhythmogenesis in elite athletes. *Clin Cardiol*. 2019; 42 (9): 788.
32. Zhang CD, Xu SL, Wang XY, Tao LY, Zhao W, Gao W. Prevalence of myocardial fibrosis in intensive endurance training athletes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 585692.
33. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (1): 116–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916.
34. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79 (17): 1717–56.
35. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021; 6: 1078–87.
36. Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img*. 2021; 14: 541–55.
37. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation*. 2021; 143: 609–12.
38. Hwang CE, Kussman A, Christle JW, et al. Findings from cardiovascular evaluation of National Collegiate Athletic Association Division I collegiate student athletes after asymptomatic or mildly symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin J Sport Med*. Published online June 24, 2021.
39. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol*. 2021; 6: 945–50.
40. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol*. 2021; 6: 745–52.
41. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021; 143: 21–32.
42. Sirico D, Basso A, Reffo E, et al. Early echocardiographic and cardiac MRI findings in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Med*. 2021; 10 (15): 3360.
43. Palabiyik F, Akcay N, Sevetoglu E, et al. Imaging of multisystem inflammatory disease in children (MIS-C) associated With COVID-19. *Acad Radiol*. 2021; 28: 1200–8.
44. Cavigli L, et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: implications for a safe return-to-play. *International journal of cardiology*. 2021; 336: 130–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.05.042.
45. Modica G, Bianco M, Sollazzo F, et al. Myocarditis in athletes recovering from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (7): 4279.
46. Ibarrola M, Dávalos I. Myocarditis in athletes after COVID-19 infection: the heart is not the only place to screen. *Sports Med Health Sci*. 2020; 2: 172–3.
47. Chevalier L, Cochet H, Mahida S, et al. ASCCOVID investigators. Resuming training in high-level athletes after mild COVID-19 infection: a multicenter prospective study (ASCCOVID-19). *Sports Med Open*. 2022; 8 (1): 83. DOI: 10.1186/s40798-022-00469-0.
48. Gamal DM, Ibrahim RA, Samaan SF. Post COVID-19 syndrome in a prospective cohort study of Egyptian patients. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2022; 49 (1): 12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00104-y>.
49. Nabavi N. Long COVID: how to define it and how to manage it.



- BMJ. 2020; 370: m3489. Published 2020 Sep 7. DOI: 10.1136/bmj.m3489.
50. Giusto E, Asplund CA. Persistent COVID and a return to sport. *Curr Sports Med Rep.* 2022; 21 (3): 100–4.
  51. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021; 69 (2): 205–11. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5.
  52. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1085–6.
  53. Baggish A, Drezner JA, Kim J, Martinez M, Prutkin JM. The resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. *Br J SportsMed.* 2020; 54: 1130–1.
  54. Kim JH, Levine BD, Phelan D, et al. Coronavirus disease 2019 and the athletic heart: emerging perspectives on pathology, risks, and return to play. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 219–27.
  55. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383: 334–46.
  56. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2362–71.

## References

1. Zholinsky AV, Kruglova IV, Feshchenko VS, Risukhina YV, Fomin AV, Galaktionova NM, et al. Federal medical biological agency of Russia's efforts to support Russian athletes during COVID-19 outbreak. *Sport Sci Health.* 2022; 18 (3): 831–7. DOI: 10.1007/s11332-021-00861-5. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34777596; PMCID: PMC8571973.
2. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
3. Amirov NB, Davletshina Ehl, Vasileva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyj sindrom: mul'tisistemnye «deficity». *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny.* 2021; 14 (6). Russian.
4. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO clinical case definition working group on post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.
5. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (5): 657–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124265; PMCID: PMC8812092.
6. Perrone MA, Volterrani M, Manzi V, Barchiesi F, Iellamo F. Heart rate variability modifications in response to different types of exercise training in athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2021; 61 (10): 1411–5. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.12480-6. Epub 2021 Jun 17 PMID: 34137572.
7. Powell AW, Urbina EM, Orr WB, Hansen JE, Baskar S. EKG abnormalities in a youth athlete following COVID-19: it's not always myocarditis! *Pediatr Cardiol.* 2022; 43 (8): 1922–5. DOI: 10.1007/s00246-022-02935-8. Epub 2022 May 27. PMID: 35622085; PMCID: PMC9136195.
8. Tanacli R, Doebelin P, Götz C, Zieschang V, Faragli A, Stehning C, et al. COVID-19 vs. Classical myocarditis associated myocardial injury evaluated by cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 737257. DOI: 10.3389/fcvm.2021.737257. PMID: 35004872; PMCID: PMC8739473
9. Wulf HS, Abbafati C, Aerts JG, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *medRxiv.* 2022.
10. Oikonomou E, Lampsas S, Theofilis P, Souvaliotis N, Papamikroulis GA, Katsarou O, et al. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation. *Heart Vessels.* 2023; 38 (3): 381–93. DOI: 10.1007/s00380-022-02180-2. Epub 2022 Sep 28.
11. Antonelli M, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022; 22: 43–55
12. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. 2021. DOI: 10.1101/2021.10.26.21265508. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.10.26.21265508>.
13. Tran V-T, Perrodeau E, Saldanha J, Pane I, Ravaut P. Efficacy of COVID-19 vaccination on the symptoms of patients with long COVID: a target trial emulation using data from the ComPaRe e-cohort in France. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1350429/v1. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1350429/v1>.
14. Ashton RE, Philips BE, Faghy M. The acute and chronic implications of the COVID-19 virus on the cardiovascular system in adults: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023; 76: 31–37. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.01.003.
15. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am CollCardiol.* 2020; 76: 1244–58.
16. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–5.
17. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021; 4.
18. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am CollCardiol.* 2020; 76: 2043–55.
19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1265–73.
20. O'Connor FG. COVID-19: Return to sport or strenuous activity following infection. *UpToDate.* Literature review current through: May 2022. This topic last updated: Mar 28, 2022.
21. Ali-Ahmed F, Dalgaard F, Al-Khatib SM. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management. *Am Heart J.* 2020; 220: 29–40.
22. Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al. Screening of potential cardiac involvement in competitive athletes recovering from COVID-19: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13 (12): 2635–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.10.005.
23. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019; 40 (1): 19–33.
24. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *Br J Sports Med.* 2020; 54 (19): 1157–61. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102710.
25. Dove J, Gage A, Kriz P, Tabaddor RR, Owens BD. COVID-19 and review of current recommendations for return to athletic play. *R I Med J.* 2020; 103 (7): 15–20. Published 2020 Sep 1.
26. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation.* 2021; 144 (4): 256–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824.
27. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular

- magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021; 23 (1): 100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7.
28. Van Hattum JC, Spies JL, Verwijs SM, et al. Cardiac abnormalities in athletes after SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021; 7 (4): e001164. Published 2021 Oct 12. DOI: 10.1136/bmjsem-2021-001164.
  29. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020; 22: 61.
  30. Małek LA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes—Current perspective. *Clin Cardiol.* 2020; 43 (8): 882–8.
  31. Ahmad SA, Khalid N, Shlofmitz E, Chhabra L. Myocardial fibrosis and arrhythmogenesis in elite athletes. *Clin Cardiol.* 2019; 42 (9): 788.
  32. Zhang CD, Xu SL, Wang XY, Tao LY, Zhao W, Gao W. Prevalence of myocardial fibrosis in intensive endurance training athletes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 585692.
  33. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (1): 116–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916.
  34. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79 (17): 1717–56.
  35. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 1078–87.
  36. Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High prevalence of pericardial involvement in college student athletes recovering from COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021; 14: 541–55.
  37. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation.* 2021; 143: 609–12.
  38. Hwang CE, Kussman A, Christle JW, et al. Findings from cardiovascular evaluation of National Collegiate Athletic Association Division I collegiate student athletes after asymptomatic or mildly symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin J Sport Med.* Published online June 24, 2021.
  39. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 945–50.
  40. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 745–52.
  41. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021; 143: 21–32.
  42. Sirico D, Basso A, Reffo E, et al. Early echocardiographic and cardiac MRI findings in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Med.* 2021; 10 (15): 3360.
  43. Palabiyik F, Akcay N, Sevketoglu E, et al. Imaging of multisystem inflammatory disease in children (MIS-C) associated With COVID-19. *Acad Radiol.* 2021; 28: 1200–8.
  44. Cavigli L, et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: implications for a safe return-to-play. *International journal of cardiology.* 2021; 336: 130–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.05.042.
  45. Modica G, Bianco M, Sollazzo F, et al. Myocarditis in athletes recovering from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (7): 4279.
  46. Ibarrola M, Dávalos I. Myocarditis in athletes after COVID-19 infection: the heart is not the only place to screen. *Sports Med Health Sci.* 2020; 2: 172–3.
  47. Chevalier L, Cochet H, Mahida S, et al. ASCCOVID investigators. Resuming training in high-level athletes after mild COVID-19 infection: a multicenter prospective study (ASCCOVID-19). *Sports Med Open.* 2022; 8 (1): 83. DOI: 10.1186/s40798-022-00469-0.
  48. Gamal DM, Ibrahim RA, Samaan SF. Post COVID-19 syndrome in a prospective cohort study of Egyptian patients. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2022; 49 (1): 12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00104-y>.
  49. Nabavi N. Long COVID: how to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020; 370: m3489. Published 2020 Sep 7. DOI: 10.1136/bmj.m3489.
  50. Giusto E, Asplund CA. Persistent COVID and a return to sport. *Curr Sports Med Rep.* 2022; 21 (3): 100–4.
  51. Blihtshayn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021; 69 (2): 205–11. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5.
  52. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1085–6.
  53. Baggish A, Drezner JA, Kim J, Martinez M, Prutkin JM. The resurgence of sport in the wake of COVID-19: cardiac considerations in competitive athletes. *Br J Sports Med.* 2020; 54: 1130–1.
  54. Kim JH, Levine BD, Phelan D, et al. Coronavirus disease 2019 and the athletic heart: emerging perspectives on pathology, risks, and return to play. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 219–27.
  55. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383: 334–46.
  56. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2362–71.

## СИБЛИНГОВАЯ ПОЗИЦИЯ КАК УСЛОВИЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМАЛЬНО-ДИНАМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СПОРТСМЕНОВ

С. В. Горнов, О. В. Ракитина, Т. В. Богун ✉

Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

В спорте высших достижений проблема результативности спортсмена — одна из ключевых. В современных исследованиях уделяют внимание различным факторам успешности, но остается неизученным влияние сиблинговой позиции на формирование личности спортсмена. Целью работы было изучить взаимосвязь формально-динамических свойств и ресурсного потенциала спортсменов, занимающихся бадминтоном, в зависимости от их сиблинговой позиции с использованием структурированного интервью; «Опросника формально-динамических свойств индивидуальности» В. М. Русалова; теста «Перинатальный опыт — ресурсный потенциал» Н. П. Коваленко; корреляционного анализа. В исследовании участвовало 40 спортсменов (20 юношей и 20 девушек; средний возраст — 14,5 лет). В подвыборке спортсменов «старший или единственный ребенок» коммуникативная пластичность отрицательно коррелирует с показателями сенсорных и физиологических систем ( $r = -0,50$ ) и стрессоустойчивостью ( $r = -0,60$ ). Выявлены корреляции между стрессоустойчивостью и психомоторной эргичностью ( $r = 0,63$ ) и др. Спортсмены подвыборки «второй и последующие дети» обладают большей психомоторной пластичностью и большим ресурсным потенциалом ( $p < 0,05$ ). Базовая перинатальная матрица интегрирована в формально-динамическую структуру личности спортсмена. Таким образом, спортсмены подвыборки «второй и последующие дети» обладают более высоким ресурсным потенциалом. Спортсмены подвыборки «старший или единственный ребенок» менее психомоторно пластичны, но более упорны в достижении целей. В соответствии с результатами обозначены направления работы спортивного психолога со спортсменами.

**Ключевые слова:** спортсмены, сиблинговая позиция, базовые перинатальные матрицы, ресурсный потенциал, эмоциональность коммуникативная, пластичность коммуникативная

**Вклад авторов:** Т. В. Богун — сбор материала, дизайн и концепция исследования, написание статьи, обзор литературы и интерпретация данных; О. В. Ракитина — анализ литературы, планирование эмпирического этапа исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование; С. В. Горнов — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, общее руководство.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование проведено в соответствии с методическими рекомендациями «Организация и проведение психофизиологических обследований спортсменов сборных команд России в рамках углубленных медицинских осмотров», утверждено Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России» (протокол № 4 от 3 июня 2016 г.), а также в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка психологического состояния высококвалифицированных спортсменов при проведении УМО», утверждено Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 16 от 29 марта 2018 г.); все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Васильевна Богун  
ул. Б. Дорогомиловская, д. 5, г. Москва, 121059, Россия; bogun1@mail.ru

**Статья получена:** 29.05.2023 **Статья принята к печати:** 20.06.2023 **Опубликована онлайн:** 29.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.023

## SIBLING POSITION AS A CONDITION FOR THE FORMATION OF SOME FORMAL AND DYNAMIC FEATURES OF ATHLETES

Gornov SV, Rakitina OV, Bogun TV ✉

Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

An athlete's performance is a major issue of the elite sports. The current studies are focused on various factors of success, however, the effect of sibling position on the athlete's personality formation is poorly understood. The study was aimed to assess the correlation of the formal and dynamic features with the resource potential in athletes who played badminton based on their sibling position using the structured interviews; Questionnaire of Formal and Dynamic Properties of Personality by V.M. Rusalov; Perinatal Experience – Resource Potential test by N.P. Kovalenko; correlation analysis. A total of 40 athletes were enrolled (20 boys and 20 girls; average age 14.5 year). In the “eldest or only child” subsample, the athletes' communicative plasticity negatively correlated with the parameters of sensory and physiological systems ( $r = -0.50$ ), as well as stress tolerance ( $r = -0.60$ ). Correlations between the stress tolerance and psychomotor ergicity ( $r = 0.63$ ), etc., were revealed. The athletes of the “second or later-born child” subsample had higher psychomotor plasticity and a larger resource potential ( $p < 0.05$ ). The basic perinatal matrix is integrated into the formal and dynamic structure of the athlete's personality. Thus, athletes of the “second or later-born child” subsample have a higher resource potential. Athletes of the “eldest or only child” subsample show lower psychomotor plasticity, however, they are more tenacious in fulfilling their goals. The areas of concern for the sports psychologist who works with athletes are highlighted in accordance with the results.

**Keywords:** athletes, sibling position, basic perinatal matrices, resource potential, communicative emotionality, communicative plasticity

**Author contribution:** Bogun TV — data acquisition, study concept and design, manuscript writing, literature review, data interpretation; Rakitina OV — literature review, planning the empirical phase of the study, analysis and interpretation of the results, editing; Gornov SV — editing, approval of the final version of the article, general management.

**Compliance with ethical standards:** the study was performed in accordance with the guidelines “Organization and Execution of Psychophysiological Assessment of the Russian National Team Athletes Within as Part of Extensive Medical Examination” and approved by the Academic Board of the Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of FMBA of Russia (protocol № 4 of 3 June 2016), it was also in line with the guidelines “Assessment of the Highly Trained Athletes' Psychological State as Part of Extensive Medical Examination” and was approved by the Academic Board of the Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of FMBA of Russia (protocol № 16 of 29 March 2018); the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana V. Bogun  
B. Dorogomilovskaya, 5, Moscow, 121059, Russia; bogun1@mail.ru

**Received:** 29.05.2023 **Accepted:** 20.06.2023 **Published online:** 29.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.023

Проблема результативности спортивной деятельности является одной из ключевых в спортивной психологии. В современных исследованиях изучают такие факторы успешности в спорте высших достижений, как возраст спортсмена, морфологические особенности его организма [1, 2], особенности рождения [3], влияние семьи, черты характера, социальные установки [4] и др.

Однако среди разнообразных публикаций в области спорта высших достижений мы не находим работ, в которых учтено влияние сиблинговой позиции на формирование личности спортсмена вообще и на результативность его спортивной деятельности в частности. В то же время среди публикаций, не относящихся к области спортивной психологии, при изучении личности достаточно широко исследуют взаимоотношения в семье с учетом сиблинговой позиции детей и взрослых. Так, в перинатальной психологии накоплен большой теоретический и эмпирический опыт исследований влияния особенностей рождения на психическое и физическое развитие человека. В работах ведущих исследователей в области перинатальной психологии [5–10] дан обзор различных областей и направлений перинатальной психологии, где наряду с такими классическими направлениями, как перинатальная медицина (внутриутробная диагностика и терапия) [8]; теория адаптивности; концепция инстинктов и психосоматическая патология [7]; юнгенианский психоанализ [9]; рассмотрено и относительно новое направление — теория перинатальных матриц [9].

Перинатальная матрица — это информационный блок индивидуального бессознательного, связанный с опытом рождения [9]. Перинатальный опыт проявляется в четырех паттернах переживаний, в базовых перинатальных матрицах (БПМ), которые глубоко соответствуют четырем клиническим стадиям биологического рождения [5]. Рождение — это в первую очередь преодоление препятствий. Успешный результат рождения закрепляет двигательные паттерны рождения как некую схему, приводящую к успеху, в том числе, как мы полагаем, и в области спортивной деятельности.

Таким образом, опыт рождения представляет собой момент формирования врожденных поведенческих актов, которые связаны с мобилизацией внутренних ресурсов человека, направленных на преодоление внутренних и внешних противоречий и реализации программы деятельности, в том числе и спортивной [3].

В соответствии с БПМ важным конструктом является ресурсный потенциал личности — совокупность качеств субъекта или особое интегральное качество, которое выполняет функцию «реализации» субъекта, т. е. определяет и обеспечивает эффективность осуществления им в данных объективных условиях всех видов жизнедеятельности [11].

Понятие «сиблинговая позиция» (от англ. *siblings*, *sibs* — братья и сестры в одной семье) включает в себя формальные характеристики обстоятельств рождения данного человека: порядок рождения, пол и интервал между рождениями. Первые идеи по поводу того, что личность ребенка зависит от его позиции среди братьев и сестер, принадлежат А. Адлеру, который рассматривал этот вопрос в рамках созданного им направления индивидуальной психологии и утверждал, что порядок рождения — это важный фактор личностного развития, определяющий личностные характеристики человека в детстве и во взрослом возрасте [12]. Гипотеза исследования заключается в предположении о том, что формально-динамические свойства и ресурсный

потенциал спортсменов, занимающихся бадминтоном, на статистически значимом уровне обусловлены сиблинговой позицией: спортсмены, рожденные вторыми и последующими детьми, обладают более выраженными формально-динамическими свойствами и более высоким ресурсным потенциалом по сравнению со спортсменами, которые являются старшими или единственными детьми в семье.

Цель исследования — изучить взаимосвязь формально-динамических свойств и ресурсного потенциала спортсменов, занимающихся бадминтоном, в зависимости от их сиблинговой позиции. В задачи входило: 1) выявить специфику формально-динамических особенностей спортсменов, занимающихся бадминтоном, с учетом их сиблинговой позиции; 2) определить особенности ресурсного потенциала у спортсменов с различной сиблинговой позицией; 3) определить точки приложения осуществляемых спортивным психологом коррекционных воздействий, направленных на повышение ресурсного потенциала и результативности спортсменов в соревновательный период.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Исследование проводили на базе Учебно-тренировочного центра в городском населенном пункте Кратово (Московская обл.), где происходило тренировочное мероприятие спортсменов (юниоров) по бадминтону.

В исследовании приняли участие 40 спортсменов, из них 20 юношей и 20 девушек в возрасте 13–15 лет (средний возраст — 14,5 лет), кандидаты в мастера спорта, реализующие себя в области спорта высших достижений. Были сформированы две группы спортсменов с учетом их очередности рождения: первая группа — «старший или единственный ребенок» и вторая группа — «второй и последующие дети» (по порядку рождения в семье). Критерии включения: спортсмены со спортивным званием I и II разряда и кандидаты в мастера спорта. Критерии исключения: мастера спорта, близнецы.

Теоретико-методологический подход. Осуществленное нами исследование базируется на идиодинамической исследовательской парадигме В. М. Русалова, которая позволяет изучать формально-динамические свойства индивидуальности спортсмена как результат обобщения врожденных биологических программ, действующих по логике «тела», или общей биологической конституции человека [13, 14]. В исследовании сиблинговых позиций мы исходили из обзорно-аналитических работ по изучению сиблинговых отношений [12, 15, 16].

### Методы исследования

#### Структурированное интервью

Проводили структурированное интервью со спортсменами — участниками исследования, в ходе которого последовательно собирали данные о сиблинговой позиции спортсмена в семье.

#### Опросник формально-динамических свойств индивидуальности (ОФДСИ) В. М. Русалова [17]

Данный тест используют для диагностики свойств «предметно-деятельностного» (психомоторная и

интеллектуальная сферы) и «коммуникативного» аспектов. Оценивают такие сферы личности, как эмоциональная, психомоторная, интеллектуальная и коммуникативная.

Эмоциональная сфера — это чувствительность, импульсивность, сила и динамика проявления эмоций. Психомоторная (двигательная) сфера — выражение общей активности, а именно темп, скорость, ритм и общее количество движений. Интеллектуальная сфера — уровень интеллектуальных возможностей, стремление к деятельности, связанной с умственным напряжением. Коммуникативная сфера — потребность в общении, стремление к установлению знакомств, степень общительности.

Оценивали также характеристики индивидуальности, которые проявляются в этих сферах: эргичность (выносливость человека, физическая и умственная), пластичность (способность психики приспосабливаться к новым условиям), скорость (темп реакций и поведения, в котором протекают психические процессы) и эмоциональность (впечатлительность, импульсивность, чуткость к эмоциональным воздействиям и к возможным несоответствиям с изначально задуманным).

*Тест «Перинатальный опыт — ресурсный потенциал»*  
(Н. П. Коваленко)

В основе данной методики лежит система выявления блоков памяти, относящихся к перинатальному опыту. В перинатальной психологии выявлено, что перинатальный опыт существенно влияет на формирование базовых психофизиологических программ подсознания [9], а это значит, что он влияет на характер поведения, стратегии самореализации и развития. Перинатальная травма может быть вытеснена в глубинные слои подсознания, может быть компенсирована в процессе жизни, но, несмотря на это, она может влиять на общее психическое здоровье и ресурсный потенциал человека [9]. Данная методика позволяет исследовать этот ранний опыт по четырем матрицам (БПМ).

Высокие показатели, полученные по первой матрице (БПМ-1), свидетельствуют о созревании сенсорных и физиологических систем, о накоплении жизненных сил и хорошем иммунитете, об умении расслабляться и радоваться жизни. Низкие показатели указывают о трудностях в этой сфере.

Показатели второй матрицы (БПМ-2) помогают оценить мобилизацию и стрессоустойчивость спортсмена, умение преодолевать трудности и способность быстро принимать решения. Низкие показатели указывают на негативный опыт, чувство беспомощности, отчаяния и вины, когда необходимо активно действовать, субъект может испытывать «мозговую атаку», быть подвержен страху.

Третья матрица (БПМ-3) позволяет оценить витальную силу, опыт борьбы за жизнь, свободу, уверенность в достижении поставленной цели, включение лидерского инстинкта. Низкие показатели свидетельствуют о неуверенном поведении, неумении бороться, о появлении трудностей в преодолении препятствий; возможно появление установки «за меня это сделает кто-то другой».

Четвертая матрица (БПМ-4) позволяет (при позитивном опыте) получить сведения о стремлении личности к самореализации, о ее адаптивных способностях, о сформированном базовом доверии к миру, активизации лидерского инстинкта и самосохранения. При наличии негативного раннего опыта результаты данной матрицы

свидетельствуют о незащищенности, о недоверии к миру, о чувстве одиночества.

*Использование U-критерия Манна–Уитни*

Значимость различий в показателях между группами определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни.

*Статистическая обработка*

Для оценки статистически значимых связей между исследуемыми явлениями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft; США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование позволяет выявить некоторые особенности ресурсного потенциала и формально-динамических свойств спортсменов с учетом их сиблинговой позиции.

Одной из задач исследования было выявить особенности формально-динамических свойств индивидуальности у спортсменов бадминтона в зависимости от их сиблинговой позиции («старший или единственный ребенок» и «второй и последующие дети»).

Анализ показателей, полученных по БПМ-2, связанной с активизацией и динамизацией процессов обеспечения спортивной деятельности, а также применение U-критерия Манна–Уитни позволили выявить значимые различия в уровне ресурсного потенциала спортсменов между группами (рис. 1; табл. 1).

Спортсмены из группы «второй и последующие дети» отличаются существенно более высокими значениями (9,35 балла) по БПМ-2 от спортсменов группы «старший или единственный ребенок» (7,25 балла). Спортсмены группы «второй и последующие дети» обладают на 2,1% большей стрессоустойчивостью, способностью к мобилизации, они умеют легче проходить через трудности и способны быстрее принимать решения, чем спортсмены из группы «старший или единственный ребенок».

Исследование формально-динамических свойств спортсменов осуществляли с помощью опросника ОФДСИ (автор В. М. Русалов), результаты представлены на рис. 2.

Применение U-критерия Манна–Уитни (табл. 1) позволило выявить значимые различия между группами в показателях психомоторной пластичности (гибкости переключения с одной физической работы на другую, склонности к разнообразным формам двигательной активности).

Спортсмены, входящие в группу «второй и последующие дети», характеризуются значительно более высокой психомоторной пластичностью (36,1 балла), по сравнению со спортсменами группы «старший или единственный ребенок» (33,85 балла) (табл. 1). Спортсмены, рожденные вторыми и последующими детьми в семье, на 2,25% более активны и динамичны, они легче и успешнее преодолевают препятствия, у них более развиты процессы активизации и динамизации жизнеобеспечения. Спортсмены, рожденные первыми или единственными детьми в семье, менее пластичны, им приходится энергетически больше вкладываться в получение результата.

Установлено, что спортсмены, рожденные вторыми и последующими детьми в семье, наряду с более высоким

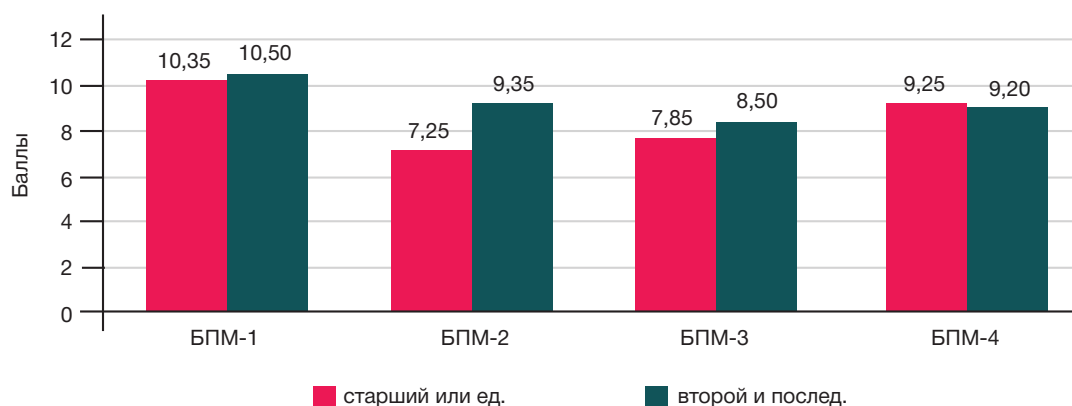


Рис. 1. Сравнение особенностей ресурсного потенциала спортсменов с разной сиблинговой позицией (по  $U$ -критерию Манна-Уитни) по методике «Перинатальный опыт — ресурсный потенциал»

уровнем динамичности и активности (что является их сильной стороной в спорте), характеризуются и меньшей эмоциональной устойчивостью, что делает их более уязвимыми по сравнению со спортсменами — единственными или первыми детьми в семье, которые за счет меньшей пластичности обладают большей эмоциональной стабильностью и устойчивостью. Установленные закономерности необходимо учитывать в работе со спортсменами, с целью повышения результативности в соревновательном цикле.

Взаимосвязи формально-динамических свойств и ресурсного потенциала спортсменов с различной сиблинговой позицией представлены в табл. 2.

В группе «старший или единственный ребенок в семье» не выявлено значимой связи между показателями ресурсного потенциала и формально-динамическими характеристиками, что позволяет предполагать достаточную изолированность друг от друга данных психологических подструктур в личности спортсменов этой категории (табл. 2).

В группе спортсменов «старший или единственный ребенок» обнаружен ряд значимых корреляций, имеющих отрицательный характер: между показателями созревания сенсорных и физиологических систем (БПМ-1) и коммуникативной пластичностью ( $r = -0,50$ ); между показателями стрессоустойчивости, умением проходить через трудности и коммуникативной пластичностью ( $r = -0,60$ ).

В этой же группе («старший или единственный ребенок») выявлены положительные корреляции между показателями стрессоустойчивости, умением проходить через трудности (БПМ-2) и психомоторной эргичностью ( $r = 0,63$ ), а также психомоторной скоростью ( $r = 0,61$ ), т. е. для спортсменов данной группы характерны нормальный мышечный тонус и обычная двигательная активность, средневыраженное стремление к физическому напряжению и средняя мышечная работоспособность, а также свойственная средняя скорость моторно-

двигательных операций. Верхняя граница средних значений психомоторной эргичности и средние значения психомоторной скорости сочетаются с средними баллами, полученными по БПМ-2, т. е. с такими конструктами, как активизация и динамизация процессов обеспечения, стрессоустойчивость, умение проходить через трудности, способность быстро принимать решения. Здесь же проявилась менее значимая, но также положительная корреляция ( $r = 0,44$ ) между интеллектуальной пластичностью спортсменов и их умением проходить через трудности (стрессоустойчивостью).

В данной группе выявлены положительные корреляции между показателями жизненной силы (по БПМ-3) и интеллектуальной скорости ( $r = 0,53$ ), а также между показателями жизненной силы и интеллектуальной пластичностью ( $r = 0,47$ ).

В группе «второй и последующие дети в семье» обнаружены значимые корреляции по каждой из четырех матриц, что свидетельствует о высокой интегрированности параметров матриц в формально-динамическую структуру личности спортсмена (табл. 2). Так, выявлена отрицательная корреляция между показателями созревания сенсорных и физиологических систем (БПМ-1) и интеллектуальной эмоциональностью ( $r = -0,44$ ).

В этой группе выявлены также менее значимые, но тоже отрицательные взаимосвязи показателей стрессоустойчивости и интеллектуальной эмоциональности ( $r = -0,47$ ), а также коммуникативной эмоциональности ( $r = -0,49$ ). Спортсмены данной группы характеризуются средней выраженностью эмоциональных переживаний в случае неудач в работе и в ситуациях, требующих умственного напряжения; средней гибкостью при переключении с одной физической деятельности на другую; средневыраженной склонностью к разнообразным формам двигательной активности.

В группе «второй и последующие дети в семье» проявилась положительная корреляция ( $r = 0,49$ ) между

Таблица 1. Значимые различия в показателях формально-динамических характеристик спортсменов с разной сиблинговой позицией (с применением  $U$ -критерия Манна-Уитни)

Показатели формально-динамических характеристик	Средние значения по БПМ		Медианы (нижний квартиль; верхний квартиль)				Уровень значимости $p$
	Старший или единственный ребенок	Второй и последующий ребенок	Старший или единственный ребенок	Второй и последующие дети	$U$	$Z$	
БПМ-2	7,25	9,35	7 (5,5; 9)	9 (8; 11)	114	2,35	0,018533
ПМ	33,85	36,1	34 (31; 36,5)	37,5 (31; 40)	129	1,91	0,048523

Примечание: \* — различия на уровне значимости  $p < 0,05$ ; БПМ-2 — вторая базовая перинатальная матрица; ПМ — пластичность психомоторная.



Рис. 2. Сравнение формально-динамических свойств спортсменов с разной сиблинговой позицией (по  $U$ -критерию Манна-Уитни) по опроснику ОФДСИ

показателями стрессоустойчивости и психомоторной эргичности. Верхняя граница средних значений эргичности психомоторной (ЭРМ) сочетается с преимущественно высокими баллами, полученными по БМП-2, т. е. с такими конструктами, как активизация и динамизация процессов обеспечения, стрессоустойчивость и умение проходить через трудности и способность быстро принимать решения. Кроме того, выявлена сильная отрицательная корреляция ( $r = -0,72$ ) между показателями жизненной силы (БМП-3) и коммуникативной эмоциональностью (ЭК). Нижняя граница средних значений ЭК сочетается с преимущественно высокими баллами, полученными по БМП-3, т. е. с такими конструктами, как уверенность в достижении поставленной цели, включение лидерского потенциала и стремление к свободе. У спортсменов этой группы обнаружена отрицательная корреляция ( $r = -0,46$ ) между показателями жизненной силы (БМП-3) и коммуникативной пластичностью. Кроме того, показатели жизненной силы у данной категории спортсменов положительно коррелируют ( $r = 0,58$ ) с показателями интеллектуальной эргичности.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные соотносятся с результатами других исследователей [9, 13, 14, 18], однако необходимо подчеркнуть, что авторы упомянутых публикаций не занимались сиблинговыми исследованиями в области спорта высших достижений. Результаты проведенного

нами исследования дают возможность определить точки приложения психокоррекционных воздействий в работе со спортсменами обозначенных нами категорий.

Так, со спортсменами, которые являются старшими или единственными детьми в семье, целесообразно проводить работу по повышению стрессоустойчивости, развивать у них способность к мобилизации, учить при переживании трудностей осваивать и применять различные копинг-механизмы, а также овладевать способами быстрого принятия решений. Кроме того, важными направлениями работы являются психокоррекционные упражнения на переключение внимания с одних форм двигательной активности на другие, а также релаксационные мероприятия, направленные на совершенствование восстановительных процессов у спортсменов.

Спортсменов, рожденных вторыми и последующими детьми в семье, важно обучать методам саморегуляции функциональных состояний, приемам самоорганизации учебно-тренировочной и соревновательной деятельности, совершенствовать их волевые качества, повышать эмоциональную стабильность и устойчивость [19].

Кроме того, в работе со спортсменами — участниками исследования (реализующими себя в спорте высших достижений) спортивному психологу при отборе и применении методик работы важно учитывать достаточно широкий возрастной диапазон спортивной команды.

Выработка рекомендаций по работе со спортсменами с учетом их сиблинговой позиции позволит спортивному

Таблица 2. Матрицы инеркорреляций показателей формально-динамических характеристик и показателей ресурсного потенциала спортсменов (с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена; по методике ОФДСИ)

Формально-динамические характеристики спортсменов	Сиблинговая позиция: «старший или единственный ребенок»				Сиблинговая позиция: «второй или последующие дети»			
	БМП-1	БМП-2	БМП-3	БМП-4	БМП-1	БМП-2	БМП-3	БМП-4
ЭРМ	0,42	0,63	0,26	0,02	0,35	0,49	0,25	0,08
ЭРИ	-0,02	-0,02	-0,14	0,21	0,17	-0,05	0,58	0,05
ПИ	0,13	0,44	0,47	0,13	0,08	0,28	0,23	0
ПК	-0,50	-0,60	-0,31	-0,05	-0,27	-0,29	-0,46	-0,32
СМ	0,28	0,61	0,34	-0,12	0,28	0,21	0,31	0,06
СИ	0,34	0,39	0,53	0,18	0,3	0,2	0,32	0,15
ЭМ	-0,22	-0,28	0,05	0,23	-0,29	-0,34	-0,16	-0,49
ЭИ	-0,28	-0,21	-0,17	0,07	-0,44	-0,47	-0,39	-0,20
ЭК	-0,33	-0,24	-0,02	0,04	-0,34	-0,49	-0,72	-0,25

Примечание:  $n = 20$ ; БМП-1 — первая базовая перинатальная матрица; БМП-2 — вторая базовая перинатальная матрица; БМП-3 — третья базовая перинатальная матрица; БМП-4 — четвертая базовая перинатальная матрица; ЭРМ — эргичность психомоторная; ЭРИ — эргичность интеллектуальная; ПИ — пластичность интеллектуальная; ПК — пластичность коммуникативная; СМ — скорость психомоторная; СИ — скорость интеллектуальная; ЭМ — эмоциональность моторная; ЭИ — эмоциональность интеллектуальная; ЭК — эмоциональность коммуникативная. Светло-серый — корреляции на уровне значимости  $p < 0,05$ ; серый — корреляции на уровне значимости  $p < 0,01$ ; темно-серый — корреляции на уровне значимости  $p < 0,001$ .

психологу еще более дифференцированно и эффективно организовывать психологическое сопровождение учебно-тренировочного и соревновательного процесса.

## ВЫВОДЫ

В области ресурсного потенциала спортсменов, занимающихся бадминтоном, выявлены значимые различия, обусловленные сиблинговой позицией: спортсмены, родившиеся вторыми и последующими детьми, отличаются существенно более высоким уровнем ресурсного потенциала, по сравнению со спортсменами — старшими или единственными детьми в семье, которые обладают средним ресурсным потенциалом. Спортсмены, входящие в группу «старший или единственный ребенок», характеризуются значительно меньшей психомоторной пластичностью по сравнению со спортсменами группы «второй и последующие дети»; это условное ограничение преодолевается ими с помощью упорства и постоянного стремления к достижению результата. Установлено, что

спортсмены, рожденные старшими или единственными в семье, добиваются своих высоких результатов именно за счет более интенсивных и упорных тренировок, по сравнению со спортсменами второй группы. В группе «второй и последующие дети» выявлена сильная взаимосвязь между показателями коммуникативной эмоциональности и уверенности в достижении поставленной цели, а также между уровнем лидерского потенциала и стремлением к свободе. Таким образом, задачи исследования решены, цель работы достигнута. Гипотеза исследования нашла свое подтверждение. Результаты исследования рекомендованы для использования психологами в коррекции учебно-тренировочной деятельности спортсменов, это может повысить результаты в соревновательном процессе. Перспективные задачи дальнейших исследований: 1) выявление, описание и объяснение механизмов обнаруженных нами закономерностей; 2) исследование сиблинговой позиции как значимого фактора результативности тренировочной и соревновательной деятельности в области спорта высших достижений.

## Литература

- Поляев Б. А., Макарова Г. А., Парастаев С. А., редакторы. Спортивная медицина: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 880 с.
- Гущин В. И. Практика оптимизации психологической готовности спортсмена. Руководство для психологов. 2022; 132 с.
- Шемят И. С., Густова Л. В., Шемят С. С., Парфентьев В. И., Парфентьева О. И. Влияние особенностей рождения ребенка на волевые качества и успешность в спортивной деятельности. Наука и школа. 2015; 6: 184–98.
- Дорофеева Н. В. Влияние особенностей взаимодействия в семье на формирование аттитудов юных спортсменов. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2021; 10 1(34): 348–51.
- Гроф С. Путешествие в поисках себя. М.: АСТ, 2008; 352 с.
- Филиппова Г. Г. Материалы к утверждению перинатальной психологии и перинатальной психотерапии в качестве модальности на Комитет модальности ОППЛ (16 декабря 2006 г., г. Москва). IX съезд ОППЛ и четвертый Паназиатский конгресс «Психотерапия и консультирование в эпоху перемен» (17–20 мая 2007 г., г. Екатеринбург). Перинатальная психология и психология родительства. 2007; 2: 5–42.
- Добряков И. В. Перинатальная психология. СПб., 2015; 234 с.
- Гарбузов В. И. Концепция инстинктов и психосоматическая патология: наднормоз. диагностика и терапия психосоматических заболеваний и неврозов. СПб.: СОТИС, 1999; 319 с.
- Коваленко Н. П. Ресурсная терапия. СПб.: Петрополис, 2022; 304 с.
- Завгородняя И. В. Перинатальная психология и медицина: поиск путей взаимодействия. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2015; 4 (10). Доступно по ссылке (дата обращения: 22.03.2023): <http://medpsy.ru/climp>.
- Замараева З. П. Ресурсно-потенциальный подход в системе социальной защиты населения России. Пермь: Дашков и К, 2019; 270 с.
- Зырянова Н. М. Ранние сиблинговые исследования. Психологические исследования: электрон. науч. журн. 2008; 2 (2). Доступно по ссылке (дата обращения: 22.03.2023): <http://psystudy.ru>.
- Русалов В. М. Биологические основы индивидуально-психологических различий. М.: Наука, 1979; 352 с.
- Русалов В. М. Темперамент в структуре индивидуальности человека: дифференциально-психофизиологические и психологические исследования. М.: ИП РАН, 2012; 528 с.
- Алибегашвили Н. М. Основные подходы в изучении сиблинговых отношений. Мир науки. Педагогика и психология. 2019; 4 (7): 31–36.
- Баскаева О. В. Основные направления сиблинговых исследований. Вестник РГГУ. Серия «Психология. Педагогика. Образование». 2021; 2: 96–115. DOI: 10.28995/2073-6398-2021-2-96-115.
- Русалов В. М. Опросник формально-динамических свойств индивидуальности человека (ОФДСИ). М.: ИП РАН, 2004; 136 с.
- Гиссен Л. Д. Время стрессов. Обоснование и практические результаты психопрофилактической работы в спортивных командах. М.: Спорт, 2022; 200 с.
- Мезенцев А. А., Ракитина О. В. О взаимосвязи целеполагания и эмоциональной устойчивости личности: к постановке проблемы. В книге: Лубской А. А., редактор. Конференциум АСОУ: сборник научных трудов и материалов научно-практических конференций. М.: АСОУ, 2022; 4: 302–5.

## References

- Polyaev BA, Makarova GA, Parastaev SA, redaktory. Sportivnaya medicina: nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 2022; 880 s. Russian.
- Gushhin VI. Praktika optimizatsii psihologicheskoy gotovnosti sportsmena. Rukovodstvo dlya psihologov. 2022; 132 s. Russian.
- Shemet IS, Gustova LV, Shemet SS, Parfentev VI, Parfenteva OI. Vliyaniye osobennostey rozhdeniya rebenka na volevye kachestva i uspehnost' v sportivnoy deyatelnosti. Nauka i shkola. 2015; 6: 184–98. Russian.
- Dorofeeva NV. Vliyaniye osobennostey vzaimodeystviya v sem'e na formirovaniye attitudov yunyh sportsmenov. Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psihologiya. 2021; 10 1(34): 348–51. Russian.
- Grof S. Puteshestvie v poiskakh sebya. M.: AST, 2008; 352 s. Russian.
- Filippova GG. Materialy k utverzhdeniyu perinatal'noy psihologii i perinatal'noy psihoterapii v kachestve modal'nosti na Komitet modal'nosti OPPL (16 dekabrya 2006 g., g. Moskva). IX



- s"ezd OPPL i chetvertyj Panaziatskij kongress «Psixoterapiya i konsul'tirovanie v ehposu peremen» (17–20 maya 2007 g., g. Ekaterinburg). Perinatal'naya psihologiya i psixologiya roditel'stva. 2007; 2: 5–42. Russian.
7. Dobryakov IV. Perinatal'naya psihologiya. SPb., 2015; 234 s. Russian.
  8. Garbuzov VI. Konceptiya instinktov i psihosomaticeskaya patologiya: nadnozolog. diagnostika i terapiya psihosomaticeskikh zabolevanij i nevrozov. SPb.: SOTIS, 1999; 319 s. Russian.
  9. Kovalenko NP. Resursnaya terapiya. SPb.: Petropolis, 2022; 304 s. Russian.
  10. Zavgorodnyaya IV. Perinatal'naya psihologiya i medicina: poisk putej vzaimodejstviya. Klinicheskaya i medicinskaya psihologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika: ehlektron. nauch. zhurn. 2015; 4 (10). Dostupno po ssylke (data obrashheniya: 22.03.2023): <http://medpsy.ru/climp>. Russian.
  11. Zamaraeva ZP. Resursno-potencial'nyj podhod v sisteme social'noj zashhity naseleniya Rossii. Perm.: Dashkov i K, 2019; 270 s. Russian.
  12. Zyryanova NM. Rannie siblingovye issledovaniya. Psihologicheskie issledovaniya: ehlektron. nauch. zhurn. 2008; 2 (2). Dostupno po ssylke (data obrashheniya: 22.03.2023): <http://psystudy.ru>. Russian.
  13. Rusalov VM. Biologicheskie osnovy individual'no-psihologicheskikh razlichij. M.: Nauka, 1979; 352 s. Russian.
  14. Rusalov VM. Temperament v strukture individual'nosti cheloveka: differencial'no-psihofiziologicheskie i psihologicheskie issledovaniya. M.: IP RAN, 2012; 528 s. Russian.
  15. Alibegashvili NM. Osnovnye podhody v izuchenii siblingovykh odnoshenij. Mir nauki. Pedagogika i psihologiya. 2019; 4 (7): 31–36. Russian.
  16. Baskaeva OV. Osnovnye napravleniya siblingovykh issledovanij. Vestnik RGGU. Seriya «Psihologiya. Pedagogika. Obrazovanie». 2021; 2: 96–115. DOI: 10.28995/2073-6398-2021-2-96-115. Russian.
  17. Rusalov VM. Oprosnik formal'no-dinamicheskikh svojstv individual'nosti cheloveka (OFDSI). M.: IP RAN, 2004; 136 s. Russian.
  18. Gissen LD. Vremya stressov. Obosnovanie i prakticheskie rezul'taty psihoprofilakticheskoy raboty v sportivnykh komandax. M.: Sport, 2022; 200 s. Russian.
  19. Mezencev AA, Rakitina OV. O vzaimosvyazi celepolaganiya i ehemocional'noj ustojchivosti lichnosti: k postanovke problemy. V knige: Lubskoj A. A., redaktor. Konferencium ASOU: sbornik nauchnykh trudov i materialov nauchno-prakticheskikh konferencij. M.: ASOU, 2022; 4: 302–5. Russian.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАНТОВ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ С УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА И АДРЕНАЛИНА ПРИ ОХЛАЖДЕНИИ

В. П. Патракеева <sup>✉</sup>, Е. В. Контиевская

Институт физиологии природных адаптаций, Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени Н. П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Формирование адаптивной реакции в ответ на холодовое воздействие связано с повышением синтеза гормонов надпочечников, регулирующих функциональную и метаболическую активность иммунокомпетентных клеток. Варианты реагирования на холод могут значительно различаться даже у людей, длительное время проживающих на северных территориях. Целью работы было определить взаимосвязь фонового уровня кортизола и адреналина, а также изменения их концентрации при формировании адаптивной иммунной реакции в ответ на общее охлаждение. Обследовали 173 человека до и после кратковременного общего охлаждения. В периферической крови определены лейкограмма, уровень кортизола, адреналина и ферритина, наличие в лимфоцитах гликогена. Установлены три варианта реагирования: 1) относительно низкая фоновая концентрация кортизола и адреналина, без повышения их уровня после холодового воздействия не оказывает значимого влияния на миграционную активность лимфоцитов; 2) преимущественная активизация симпатико-адреналово-медуллярной оси связана с мобилизацией лимфоцитов в кровотоки, при снижении их гликолитической активности; 3) более высокий фоновый уровень кортизола и дальнейшее повышение его концентрации до верхней границы нормы после охлаждения связаны с активизацией гликолиза в лимфоцитах и усилением их миграции в ткани.

**Ключевые слова:** охлаждение, адреналин, кортизол, лимфоцит, адаптация

**Финансирование:** работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

**Вклад авторов:** В. П. Патракеева — планирование исследования, сбор, обработка и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; Е. В. Контиевская — сбор и обработка данных, анализ литературы.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 7 декабря 2016 г., протокол № 6 от 14 февраля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева  
пр. Никольской, д. 20, г. Архангельск, 163020, Россия; patrakeeva.veronika@yandex.ru

**Статья получена:** 10.05.2023 **Статья принята к печати:** 10.06.2023 **Опубликована онлайн:** 26.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.020

## THE RELATIONSHIP BETWEEN THE VARIANTS OF IMMUNE RESPONSE AND THE CORTISOL AND ADRENALINE LEVELS ASSOCIATED WITH COOLING

Patrakeeva VP <sup>✉</sup>, Kontievskaya EV

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

The development of adaptive response to cold exposure is associated with the increased synthesis of the adrenal hormones involved in regulation of the immunocompetent cells' functional and metabolic activity. Even people residing permanently in the North show different variants of response to cold. The study was aimed to determine the relationship between the baseline cortisol and adrenaline levels, as well as the changes in their concentrations associated with the adaptive immune response to whole body cooling. A total of 173 individuals were assessed before and after the short-term whole body cooling. White blood cell differential, cortisol, adrenaline and ferritin levels, and the presence of glycogen in lymphocytes were determined in peripheral blood. Three variants of response were defined: 1) the relatively low baseline levels of cortisol and adrenaline together with no increase in these levels after the cold exposure have no significant effect on the lymphocyte migration activity; 2) predominant activation of the sympathetic–adrenal–medullary axis is associated with lymphocyte mobilization into the bloodstream along with the decrease in their glycolytic activity; 3) the higher baseline levels of cortisol and further increase in its concentration until it reaches the upper limit of the normal range following cooling are associated with intensification of glycolysis in lymphocytes and the increase of lymphocyte migration to the tissues.

**Keywords:** cooling, adrenaline, cortisol, lymphocyte, adaptation

**Funding:** the study was performed as part of the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations, N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project № 122011300377-5).

**Author contribution:** Patrakeeva VP — study planning, data acquisition, processing and interpretation, literature review, manuscript writing; Kontievskaya EV — data acquisition and processing, literature review.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, the Ural branch of RAS (protocol № 4 of 7 December 2016, protocol № 6 of 14 February 2022) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975, rev. 2013).

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva  
Nikolsky prospect, 20, Arkhangelsk, 163020, Russia; patrakeeva.veronika@yandex.ru

**Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 10.06.2023 **Published online:** 26.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.020

Иммунная и нервная системы, взаимодействуя друг с другом, обеспечивают формирование адапционных реакций к условиям проживания. На мембране иммунокомпетентных клеток имеются рецепторы к нейротрансмиттерам, посредством которых они могут

влиять на функциональную и метаболическую активность клеток, в то же время Т-лимфоциты способны регулировать как синтез, так и деградацию нейротрансмиттеров [1, 2]. Воздействие холодового фактора приводит к изменению уровней гормонов срочной и долговременной адаптации.

Формирование адаптивных физиологических процессов реализуется в основном за счет двух систем: симпатико-адреналово-медуллярной оси и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Гормон симпатико-адреналово-медуллярной оси адреналин в норме присутствует в крови в небольших количествах, при воздействии стрессового фактора концентрация его значительно повышается, активизируя катаболические процессы. Катехоламины регулируют ряд функций лейкоцитов, включая пролиферацию и дифференцировку, митогенные ответы, литическую активность естественных киллеров и продукцию цитокинов, высокие дозы нарушают агрегацию тромбоцитов [3–6]. Стероидный гормон гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортизол может повышать уровень глюкозы в крови, подавлять иммунную систему, индуцируя апоптоз провоспалительных Т-клеток, подавлять выработку В-клетками антител и снижать миграцию нейтрофилов во время воспаления [7]. Кортизол снижает синтез гликогена и способствует метаболизму жиров, белков и углеводов посредством глюконеогенеза [8]. Глюконеогенез позволяет быстро реагировать на изменения потребности в АТФ. Усиление липолиза в жировых тканях под влиянием кортизола способствует высвобождению глицерина и свободных жирных кислот, которые также используются при  $\beta$ -окислении и в качестве источника энергии для других клеток. Эффект воздействия кортизола во многом обусловлен длительностью влияния и величиной дозы. Активация катаболических механизмов, направленных на обеспечение энергетических потребностей организма, оправдана при кратковременном стрессовом состоянии, тогда как хроническое воздействие стрессового фактора и длительное иммуносупрессорное влияние повышенных доз кортизола может привести к истощению адаптационных резервных сил организма. Степень адаптированности к специфическим природным условиям, в том числе к холодовому воздействию, различна даже у людей, постоянно проживающих на Севере. Во многом это определено фоновым уровнем активированности нейро-иммуно-эндокринной системы, а также наличием резервных возможностей, позволяющих адекватно реагировать на внешние стимулы. Цель исследования — определить взаимосвязь фонового уровня кортизола и адреналина, а также изменения их концентрации при формировании адаптивной иммунной реакции в ответ на общее охлаждение.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изменения иммунологических, гематологических и биохимических параметров периферической венозной и капиллярной крови изучали у 173 практически здоровых человек. Критерии включения: отсутствие на период обследования острых заболеваний; неприменение закаляющих процедур; возраст от 20 до 60 лет. Забор крови проводил квалифицированный медперсонал два раза: 1) до нахождения в холодовой камере УШЗ-25Н («Ксирон холод»; Россия) в течение 5 мин при  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  и 2) сразу после нахождения в камере. Сыворотку и плазму крови отделяли центрифугированием, образцы однократно замораживали при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Исследование проводили утром с 8 до 10 ч строго натощак. Лейкограмму определяли на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex; Япония). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание адреналина тест-наборами (IBL, Hamburg; Германия), кортизола (DBC; Канада),

ферритина (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Германия). Оценку результатов проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC («Thermo Scientific»; Финляндия). Содержание гликогена в лимфоцитах определяли цитохимическим методом («Абрис+»; Россия) с подсчетом процента положительно реагирующих клеток на микроскопе Биомед 4 LED («Биомед»; Россия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft; США). Для описания данных использовали медиану (Me) и 25–75-й перцентили. Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнение данных в группах в зависимости от изменения уровня лимфоцитов в периферической крови после кратковременного общего охлаждения. В группе 1 ( $n = 52$ ) содержание лимфоцитов снизилось в 1,5–2 раза с  $2,1 (1,77; 2,44) \times 10^9$  до  $1,69 (0,95; 2,16) \times 10^9$  кл/л ( $p < 0,001$ ), в группе 2 ( $n = 42$ ) повысилось с  $1,49 (1,26; 1,74) \times 10^9$  до  $2,22 (1,48; 2,61) \times 10^9$  кл/л ( $p < 0,01$ ), в группе 3 ( $n = 79$ ) не установлено достоверных изменений —  $1,88 (1,46; 2,17) \times 10^9$  и  $1,82 (1,46; 2,56) \times 10^9$  кл/л. Формирование адаптивной реакции, связанной со снижением числа лимфоцитов в циркуляции (группа 1), происходит на фоне относительно повышенного уровня кортизола  $317,4 (283,5; 732,2)$  ммоль/л, после общего охлаждения концентрация его в данной группе повышается до верхней границы нормы, т. е. до  $606,3 (281,0; 963,2)$  ммоль/л. Если в ответ на общее охлаждение содержание лимфоцитов в периферической крови повышалось (группа 2) либо не было установлено достоверных различий (группа 3), фоновое содержание кортизола было фактически в 2 раза ниже и не изменялось после холодового воздействия (рис. 1).

Глюкокортикоиды, являясь основными эффекторными молекулами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обеспечивают мобилизацию энергетических субстратов в кровотоке. Кортизол может изменять клеточные биоэнергетические функции путем трансактивации или трансрепрессии ядерных и митохондриальных генов-мишеней и активации цитозольных сигнальных путей, таким образом влияя на активность митохондрий. В значительной степени продукция АТФ зависит от потребления клетками кислорода через систему окислительного фосфорилирования (OXPHOS), расположенную во внутренней митохондриальной мембране [9–11]. Известно, что кратковременное воздействие кортизола индуцирует митохондриальный биогенез и ферментативную активность отдельных субъединиц OXPHOS, что приводит к более высокой митохондриальной активности, тогда как длительное воздействие высоких доз кортизола приводит к ее снижению, дисфункции системы OXPHOS, увеличению продукции активных форм кислорода и структурным аномалиям [12]. Таким образом, более высокое фоновое содержание кортизола и дальнейшее повышение его концентрации в ответ на холодовое воздействие может ассоциироваться со снижением функциональной активности митохондрий при активации гликолитической активности. С одной стороны, активизация гликолиза необходима для репрограммирования лимфоцитов, их быстрой активации. С другой стороны, согласно модели митохондриальной аллостатической нагрузки,

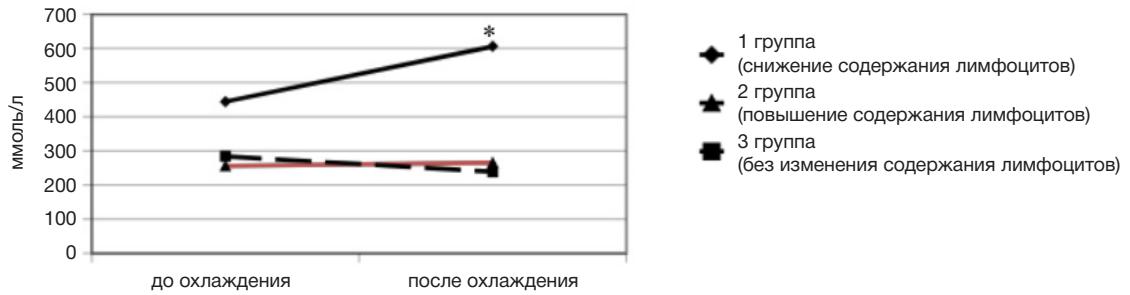


Рис. 1. Изменение содержания кортизола после общего охлаждения; \* —  $p < 0,01$

функционирование митохондрий может устанавливать пределы способности человека адаптироваться к внешним стрессорам, посредством чего более высокое содержание митохондрий и их функция связаны с повышенным потенциалом адаптивности и биологической устойчивости, в то время как сниженное функционирование митохондрий ограничивает адаптивную способность и открывает пути развития патологий, связанных со стрессом [13]. Нами установлено, что адаптивная реакция на охлаждение, сопровождающаяся снижением числа лимфоцитов в циркуляции на фоне длительного воздействия более высоких концентраций кортизола, ассоциируется с активизацией гликолиза и снижением гликогена в лимфоцитах с 4,01 до 2,83% ( $p < 0,01$ ), что необходимо для эффективной выработки АТФ при активации иммунокомпетентных клеток.

Эффекторным медиатором симпатико-адреналово-медуллярной оси является адреналин. Фоновый уровень его не различался во всех трех группах и в группе 1 составил 30,7 (25,7; 43,8) нг/мл, в группе 2 — 30,0 (29,14; 44,6) нг/мл, в группе 3 — 32,5 (26,38; 39,0) нг/мл. После кратковременного общего охлаждения у обследованных лиц, для которых установлено повышение содержания лимфоцитов (группа 2), зарегистрировано значимое повышение концентрации адреналина (рис. 2). Для групп 1 и 3 не установлено достоверного изменения концентрации данного катехоламина.

Адреналин приводит к повышению активности сукцинатдегидрогеназы и ингибированию активности  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы в митохондриях лимфоцитов периферической крови [14], снижает окислительное фосфорилирование в митохондриях и вызывает митохондриальную дисфункцию [15, 16]. Повышение уровня адреналина в группе 2 связано с отсутствием изменения в лимфоцитах гликогена (соответственно до охлаждения — 3,6, после — 4,8%), что, вероятно, связано со способностью адреналина увеличивать более чем в 2 раза время фосфорилирования АДФ, что значительно снижает скорость синтеза АТФ.

Стресс-индуцированные изменения под воздействием адреналина и кортизола могут влиять на обмен железа.

Косвенным критерием оценки железообеспеченности является уровень ферритина. С одной стороны, это депо железа, с другой стороны — маркер острой фазы воспаления, и повышение уровня ферритина в крови может быть связано с деструкцией тканей при воспалении. Железо обеспечивает эффективную холодовую адаптацию, поддерживает энергетический баланс и термогенез [17]. Оценивая взаимосвязь уровней адреналина, кортизола и ферритина при различных вариантах реагирования на общее охлаждение, показано, что фоновое содержание ферритина в группах 1 и 2 фактически не различается, в группе 3 регистрируется наиболее низкое его содержание, которое после холодового воздействия значительно повышается в пределах нормативных значений (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адаптацию к низким температурам обеспечивает взаимодействие иммунной и эндокринной систем. Воздействие внешних факторов по-разному влияет на организм, в зависимости от фонового состояния и способности реагировать, т. е. наличия резервных возможностей организма для формирования срочных и долгосрочных адаптационных реакций. Влияние стрессового фактора приводит к активации надпочечников, секреции адреналина и кортизола, которые могут изменять количество иммунокомпетентных клеток в кровотоке, однако результаты исследований противоречивы, есть данные как о стимулирующем, так и иммуносупрессивном эффекте, механизм такого взаимодействия до конца не ясен [18–21]. Кроме того, важным фактором в реализации адаптивных реакций на гипотермию является наличие достаточного резерва железа. Ферритин, являясь депо железа и регулируя его метаболизм, контролирует целостность и функцию митохондрий в клетках, обеспечивая энергетический и тепловой гомеостаз [22]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что повышенная фоновая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на общее охлаждение приводит к активации

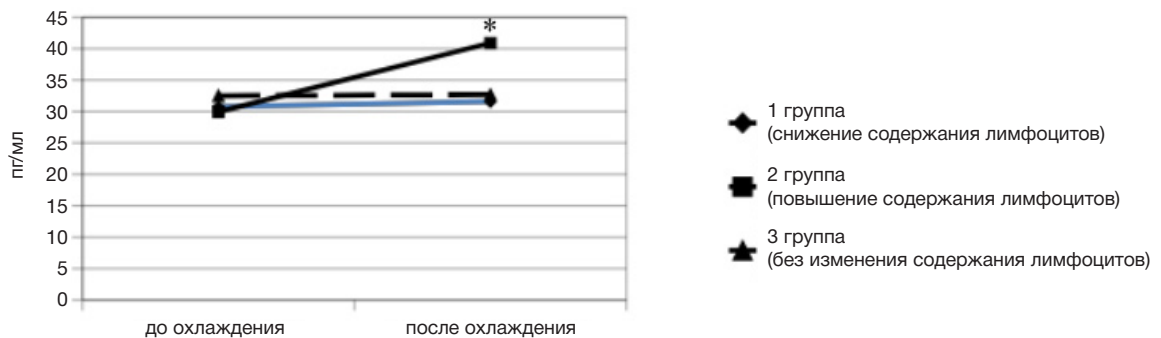
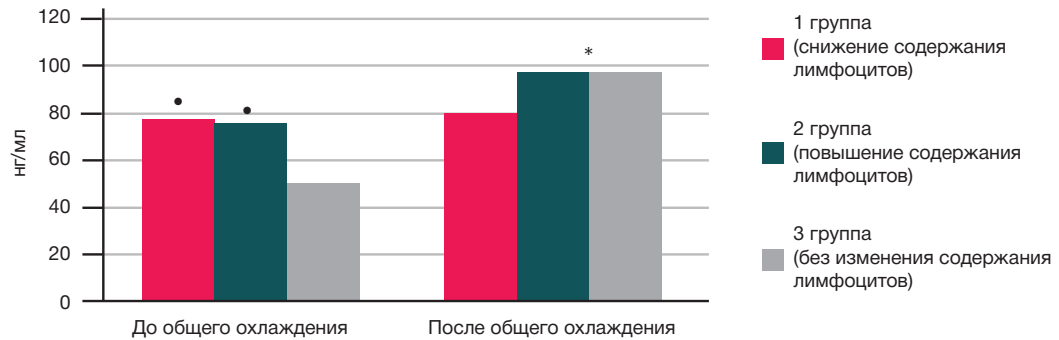


Рис. 2. Изменение концентрации адреналина после общего охлаждения; \* —  $p < 0,01$



**Рис. 3.** Концентрация ферритина до и после общего кратковременного охлаждения. \* —  $p_2 < 0,01$  (статистическая значимость различий на уровне 0,01 у добровольцев из группы 3 до и после общего охлаждения); • —  $p_{1-3, 2-3} < 0,01$  (статистическая значимость различий на уровне 0,01 у добровольцев до общего охлаждения между группами 1 и 3 и группами 2 и 3 соответственно)

гликолиза со снижением в циркуляции числа лимфоцитов, что может быть результатом повышения их миграции. В то же время длительное воздействие повышенных концентраций кортизола можно рассматривать как состояние хронического стресса, оказывающее влияние, аналогичное длительной антигенной стимуляции и может способствовать образованию лимфоцитов с признаками репликативного старения [23]. Повышение в циркуляции лимфоцитов после холодового воздействия при активизации симпатико-адреналово-медуллярной оси может быть опосредовано за счет усиления выхода клеток из депо либо изменения соотношения маргинального и циркулирующего пулов лимфоцитов, вызванного вазоконстрикцией. Отсутствие изменений в уровне лимфоцитов при общем охлаждении происходит без значимого изменения концентраций кортизола и адреналина, но со значительным повышением уровня ферритина. Охлаждение способствует деградации тяжелых цепей ферритина, что вызывает ферроптоз, высвобождение свободного железа, индуцирование накопления активных форм кислорода и ингибирование пути глутатион (GSH)-глутатионпероксидазы 4 (GPX4) [24, 25].

## Выводы

Установлено, что вариант реагирования на общее охлаждение взаимосвязан с преимущественной активизацией симпатико-адреналовой либо гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Низкое фоновое содержание кортизола и адреналина, а также отсутствие изменения их концентрации после общего охлаждения не

связано с повышением активности гликолиза лимфоцитов, что, с одной стороны, может свидетельствовать о более стабильном состоянии организма и отсутствии стрессового влияния данной холодовой экспозиции, с другой стороны, повышение уровня ферритина может свидетельствовать о формировании воспалительных процессов. Влияние кортизола и адреналина связано с изменением уровня клеток в циркуляции, а также с их метаболической активностью. Более высокий фоновый уровень кортизола приводит к активизации гликолиза со снижением гликогена и как следствие дальнейшей интенсивной нагрузке АТФ, что необходимо для активации иммунокомпетентных клеток. На этом фоне происходит снижение числа лимфоцитов в циркуляции, что может быть связано с перераспределением функционально активных клеток в ткани для обеспечения формирования эффективной иммунной защиты. Адреналин, вероятно, за счет торможения скорости фосфорилирования АДФ, не позволяет в такой короткий срок (5 мин) обеспечить повышение уровня гликолитической активности лимфоцитов. Увеличение концентрации адреналина в ответ на холодовое воздействие связано с повышением в циркуляции лимфоцитов, так как время воздействия исключает возможность лимфопоэза, данный факт может быть объяснен перераспределением клеток из маргинального слоя в циркулирующий за счет вазоконстрикторного влияния адреналина, либо за счет выхода клеток из депо. Полученные данные дополняют знания о роли нейро-иммуно-эндокринной регуляции при формировании индивидуальной холодовой чувствительности.

## Литература

- Elkhatib SK, Case AJ. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104293.
- Репина В. П. Влияние катехоламинов на уровень иммуноглобулинов и цитокинов в крови. *Российский аллергологический журнал.* 2008; S1: 242–43.
- Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Park JJ, Jones C, et al. Importance of catecholamine signaling in the development of platelet exhaustion after traumatic injury. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022; 20 (9): 2109–18.
- Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol.* 2019; 9: 3143.
- Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. Evidence for a beta-adrenoceptor-mediated regulation of human natural killer cells. *J Immunol.* 1985; 134: 4095.
- Bruscoli S, Riccardi C, Ronchetti S. GILZ as a Regulator of Cell Fate and Inflammation. *Cells.* 2022; 11 (1): 122.
- Kadmiel M, Cidowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34 (9): 518–30.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 99–126.
- Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813: 1814–21.
- Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 303–10.

11. Hunter RG, Seligsohn M, Rubin TG, Griffiths BB, Ozdemir Y, Pfaff DW, Datson NA, McEwen BS. Stress and corticosteroids regulate rat hippocampal mitochondrial DNA gene expression via the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 9099–104.
12. Du J, Wang Y, Hunter R, Wie Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 3543–8.
13. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
14. Kondrashova M, Zakharchenko M, Khunderyakova N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41 (10): 2036–50.
15. Belosludtseva NV, Kireeva TA, Belosludtsev KN, Khunderyakova NV, Mironova GD. Comparative Study of Functional Changes in Heart Mitochondria in Two Modes of Epinephrine Exposure Modeling Myocardial Injury in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171 (6): 727–31.
16. Mishra S, Chattopadhyay A, Naaz S, Ghosh AK, Das AR, Bandyopadhyay D. Oleic acid ameliorates adrenaline induced dysfunction of rat heart mitochondria by binding with adrenaline: An isothermal titration calorimetry study. *Life Sci*. 2019; 218: 96–111.
17. Blankenhaus B, Braza F, Martins R, Bastos-Amador P, González-García I, Carlos AR, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Molecular Metabolism*. 2019; 24: 64–79.
18. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015; 116: 407–17.
19. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2014; 20: 754–8.
20. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells-From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones — Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37 (9): 1345–68.
21. Reiske L, Schmucker S, Steuber J, Stefanski V. Glucocorticoids and Catecholamines Affect In Vitro Functionality of Porcine Blood Immune Cells. *Animals (Basel)*. 2019; 9 (8): 545.
22. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, et al. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function. *Cell Metabolism*. 2010; 12: 194–201.
23. Valenzuela HF, Effros RB. Divergent telomerase and CD28 expression patterns in human CD4 and CD8 T cells following repeated encounters with the same antigenic stimulus. *Clin Immunol*. 2002; 105: 117–25.
24. Liu J, Hu Z, Ma Q, Wang S, Liu D. Ferritin-dependent cellular autophagy pathway promotes ferroptosis in beef during cold storage. *Food Chem*. 2023; 412: 135550.
25. Dematapitiya C, Perera C, Chinthaka W, Senanayaka S, Tennakoon D, Ameer A, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *MC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 68.

## References

1. Elkhatib SK, Case AJ. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2019; 146: 104293.
2. Repina VP. Vliyanie katekolaminov na uroven' immunoglobulinov i citokinov v krvi. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2008; S1: 242–43. Russian.
3. Matthay ZA, Fields AT, Nunez-Garcia B, Park JJ, Jones C, et al. Importance of catecholamine signaling in the development of platelet exhaustion after traumatic injury. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022; 20 (9): 2109–18.
4. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol*. 2019; 9: 3143.
5. Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. Evidence for a beta-adrenoceptor-mediated regulation of human natural killer cells. *J Immunol*. 1985; 134: 4095.
6. Bruscoli S, Riccardi C, Ronchetti S. GILZ as a Regulator of Cell Fate and Inflammation. *Cells*. 2022; 11 (1): 122.
7. Kadmiel M, Cidowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (9): 518–30.
8. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 872: 99–126.
9. Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoids induce mitochondrial gene transcription in HepG2 cells: role of the mitochondrial glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813: 1814–21.
10. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
11. Hunter RG, Seligsohn M, Rubin TG, Griffiths BB, Ozdemir Y, Pfaff DW, Datson NA, McEwen BS. Stress and corticosteroids regulate rat hippocampal mitochondrial DNA gene expression via the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113: 9099–104.
12. Du J, Wang Y, Hunter R, Wie Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 3543–8.
13. Picard M, Juster R, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 303–10.
14. Kondrashova M, Zakharchenko M, Khunderyakova N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41 (10): 2036–50.
15. Belosludtseva NV, Kireeva TA, Belosludtsev KN, Khunderyakova NV, Mironova GD. Comparative Study of Functional Changes in Heart Mitochondria in Two Modes of Epinephrine Exposure Modeling Myocardial Injury in Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171 (6): 727–31.
16. Mishra S, Chattopadhyay A, Naaz S, Ghosh AK, Das AR, Bandyopadhyay D. Oleic acid ameliorates adrenaline induced dysfunction of rat heart mitochondria by binding with adrenaline: An isothermal titration calorimetry study. *Life Sci*. 2019; 218: 96–111.
17. Blankenhaus B, Braza F, Martins R, Bastos-Amador P, González-García I, Carlos AR, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis. *Molecular Metabolism*. 2019; 24: 64–79.
18. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015; 116: 407–17.
19. Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2014; 20: 754–8.
20. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS. Stress-induced redistribution of immune cells-From barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones — Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37 (9): 1345–68.
21. Reiske L, Schmucker S, Steuber J, Stefanski V. Glucocorticoids and Catecholamines Affect In Vitro Functionality of Porcine Blood Immune Cells. *Animals (Basel)*. 2019; 9 (8): 545.
22. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, et al. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function. *Cell Metabolism*. 2010; 12: 194–201.
23. Valenzuela HF, Effros RB. Divergent telomerase and CD28 expression patterns in human CD4 and CD8 T cells following repeated encounters with the same antigenic stimulus. *Clin Immunol*. 2002; 105: 117–25.
24. Liu J, Hu Z, Ma Q, Wang S, Liu D. Ferritin-dependent cellular autophagy pathway promotes ferroptosis in beef during cold storage. *Food Chem*. 2023; 412: 135550.
25. Dematapitiya C, Perera C, Chinthaka W, Senanayaka S, Tennakoon D, Ameer A, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *MC Infect Dis*. 2019; 19 (1): 68.

## ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D, КАЛЬЦИЕМ И ФОСФОРОМ ЛИЦ, ПРОХОДЯЩИХ СЛУЖБУ В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ

Р. С. Рахманов <sup>✉</sup>, Д. А. Нарутдинов, Е. С. Богомолова, С. А. Разгулин, Г. Г. Бахмудов, Л. Л. Зайцев

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Неадекватная ультрафиолетовая инсоляция является одним из ключевых условий в патогенезе развития D-витаминной недостаточности организма на Севере. Целью работы было оценить насыщенность организма витамином D, кальцием и фосфором военнослужащих, проходящих службу по контракту в Арктике. В исследовании участвовали военнослужащие, проходящие службу по контракту, работающие на мысе Челюскин и острове Диксон ( $n = 51$ ). В июле определяли содержание в сыворотке крови 25-OH — промежуточного продукта превращения витамина D, уровень кальция ионизированного и общего, фосфора неорганического. В летний период года у военнослужащих, работающих в Арктике  $5,9 \pm 0,4$  года, выявлено три уровня обеспеченности витамином D: дефицит ( $29,4\%$ ), недостаточность ( $52,9\%$ ) и оптимальный, но в нижней зоне границы нормы, уровень ( $17,7\%$ ). Низкое содержание ионизированного кальция определено в  $29,4\%$  проб крови ( $15,5 \pm 0,6$  нг/мл). В  $70,6\%$  проб, входящих в границы нормы, по  $Q_{25}$  были близки к нижней границе нормы ( $1,16$  ммоль/л), по  $Q_{75}$  ( $1,22$  ммоль/л) — в нижней половине зоны нормы ( $1,15-1,35$  нг/мл). Общий кальций и фосфор неорганический выявлены на уровне нижней зоны референтных границ (соответственно  $2,29 \pm 0,009$  и  $0,83 \pm 0,006$  ммоль/л). В целом на фоне недостаточной насыщенности организма витамином D выявлено снижение содержания ионизированного кальция, что свидетельствует о нарушении кальциевого обмена. Его дефицит обусловлен концентрацией и общего кальция и неорганического фосфора, находящихся в нижних зонах референтных значений. В период полярной ночи следует ожидать более негативные изменения D-витаминной и фосфорно-кальциевой насыщенности организма. Исследование актуализирует проведение в течение всего года восполнение дефицита D и минеральных веществ у военнослужащих.

**Ключевые слова:** Арктика, военнослужащие по контракту, витамин D, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический

**Вклад авторов:** Р. С. Рахманов — разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи; Е. С. Богомолова — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Д. А. Нарутдинов — сбор первичного материала; С. А. Разгулин — обзор литературы; Г. Г. Бахмудов — статистическая обработка результатов; Л. Л. Зайцев — участие в статистической обработке материала и интерпретации данных.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 4 от 14 марта 2022 г.), проведено с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Рофайль Сальхович Рахманов  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, 603950, г. Нижний Новгород, Россия; raf53@mail.ru

**Статья получена:** 14.03.2023 **Статья принята к печати:** 02.04.2023 **Опубликована онлайн:** 19.04.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.010

## ASSESSMENT OF THE VITAMIN D, CALCIUM AND PHOSPHORUS SUFFICIENCY IN INDIVIDUALS DEPLOYED IN ARCTIC

Rakhmanov RS <sup>✉</sup>, Narutdinov DA, Bogomolova ES, Razgulin SA, Bakhmudov GG, Zaitsev LL

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Inadequate ultraviolet insolation is one of the key prerequisites for the pathogenesis of body's vitamin D insufficiency in the North. The study was aimed to assess the body's vitamin D, calcium and phosphorus sufficiency in the contract servicemen deployed in Arctic. The contract servicemen deployed on the Cape Chelyuskin and Dixon Island were surveyed ( $n = 51$ ). The serum levels of 25(OH)D, the intermediate of the vitamin D conversion, along with the ionized calcium, total calcium, and inorganic phosphorus levels, were determined in June. Three degrees of the vitamin D sufficiency were revealed in the military, who had been deployed in Arctic for  $5.9 \pm 0.4$  years: deficiency (in  $29.4\%$ ), insufficiency (in  $52.9\%$ ), and optimal levels (in  $17.7\%$ ). However, the optimal levels revealed were close to the lower limit of normal range. Low ionized calcium levels were found in  $29.4\%$  of blood samples ( $15.5 \pm 0.6$  ng/mL). A total of  $70.6\%$  of samples that were within normal range were close to the lower limit of normal range based on  $Q_{25}$  ( $1.16$  mmol/L) and were within the lower half of normal range ( $1.15-1.35$  ng/mL) based on  $Q_{75}$  ( $1.22$  mmol/L). The measured total calcium and inorganic phosphorus levels were close to the lower limits of reference ranges ( $2.29 \pm 0.009$  and  $0.83 \pm 0.006$  mmol/L, respectively). In general, the reduced ionized calcium levels associated with vitamin D insufficiency were revealed, which were indicative of impaired calcium metabolism. The vitamin D deficiency results from the total calcium and inorganic phosphorus concentrations that are close to lower limits of reference ranges. Further negative changes in the body's vitamin D, phosphorus and calcium sufficiency should be expected during polar night. The study actualizes the year-round replenishment of the vitamin D and mineral deficiency in the military.

**Keywords:** Arctic, contract servicemen, vitamin D, total calcium, ionized calcium, inorganic phosphorus

**Author contribution:** Rakhmanov RS — developing the study concept and design, manuscript writing; Bogomolova ES — editing, approval of the final version of the article; Narutdinov DA — primary data acquisition; Razgulin SA — literature review; Bakhmudov GG — statistical processing of the results; Zaitsev LL — participation in statistical data processing and data interpretation.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Privolzhsky Research Medical University (protocol № 4 of 14 March 2022), it was carried out in accordance with the ethical principles stipulated in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association; the informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Rofail S. Rakhmanov  
pl. Minina i Pozharskogo, 10/1, 603950, Nizhny Novgorod, Russia; raf53@mail.ru

**Received:** 14.03.2023 **Accepted:** 02.04.2023 **Published online:** 19.04.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.010

Арктика — регион с экстремальными условиями обитания. Они негативно влияют на функциональное состояние организма, уменьшая его резервные возможности, усложняют быт и возможности осуществления профессиональной деятельности людей [1]. Для данного климатического пояса характерна неадекватная

Таблица 1. Показатели содержания 25-ОНД и минеральных веществ в сыворотке крови лиц группы наблюдения (абс. вел.)

№ п/п	Исследуемый показатель, референтные границы	$M \pm m$	Me	$Q_{25}-Q_{75}$
1	25-ОНД, 30–100 нг/мл	$24,1 \pm 0,9$	24	17,9–28,7
2	Ионизированный кальций, 1,15–1,35 ммоль/л	$1,2 \pm 0,005$	1,18	1,14–1,2
3	Кальций общий, 2,02–2,6 ммоль/л	$2,2 \pm 0,009$	2,2	2,14–2,24
4	Фосфор неорганический, 0,7–1,8 ммоль/л	$0,8 \pm 0,006$	0,83	0,79–0,85

ультрафиолетовая инсоляция, что является одним из ключевых условий в патогенезе развития D-витаминной недостаточности организма [2–6].

Витамин D выполняет множество важных функций в организме человека; рецепторы, чувствительные к воздействию этого витамина, установлены во многих клетках организма. Он влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет; выявлена роль в регуляции нейрорегуляторных влияний на развитие мозга, поддержании когнитивной функции, памяти и поведения, связанных с расстройствами психического здоровья [7, 8]. Показана связь его низких значений с повышенным риском развития ряда видов рака и инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета обоих типов, туберкулеза, бронхиальной астмы, репродуктивной дисфункции, психических расстройств, осложнений беременности [9–11]. Дефицит витамина D усугубляет аутоиммунные заболевания [12, 13], влияет на уровень заболеваемости инфекционными, воспалительными заболеваниями [14–19]. Определена связь между дефицитом витамина D и увеличением числа случаев госпитализации пожилых людей [20]. Он играет важную роль в механизме возникновения окислительного стресса и повреждения тканей и клеток организма [21, 22]. Система витамина D, с одной стороны, регулируется эпигенетическими механизмами, а с другой стороны, участвует в регуляции эпигенетических событий [23].

Известно, что D-витаминная обеспеченность организма тесно связана с фосфорно-кальциевым обменом [24–26].

Цель работы — оценить насыщенность организма витамином D, кальцием и фосфором военнослужащих, проходящих службу по контракту, в Арктике.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в летний период года (в июле). Объектом наблюдения были лица мужского пола — военнослужащие, проходящие службу по контракту, осуществляющие профессиональную деятельность в Арктической зоне России ( $n = 51$ ): мыс Челюскин и остров Диксон.

Возраст лиц группы наблюдения достигал  $35,3 \pm 0,6$  года. Общий срок службы по контракту лиц группы наблюдения составил  $12,8 \pm 0,76$  года, из них военнослужащие, осуществляющие профессиональную деятельность в условиях Арктики, —  $5,9 \pm 0,36$  года. Медиана значения составила 6 лет; квартильные интервалы — от 4 до 7 лет. Профессиональная деятельность осуществлялась посуточно: сутки — работа, сутки (двое) — отдых. В дни работ время нахождения на открытой территории составляло 3–7 ч. В нерабочие дни, за исключением летнего периода года, нахождение на открытой территории было минимальным по погодным условиям.

Питание было организовано в столовых подразделений в соответствии с нормой пайка № 1 с учетом выдачи продуктов, дополнительных в районах Крайнего Севера согласно нормативным документам.

О насыщенности организма витамином D судили по содержанию в пробах крови 25-ОН — промежуточного продукта превращения витамина D (25-ОНД). Определение проводили на масс-спектрометре «AB SCIEX QTRAP 5500» (SCIEX; Германия) методом tandemной масс-спектрометрии. По содержанию 25-ОНД дифференцировали насыщенность организма: глубокий дефицит (5–10 нг/мл); дефицит (10–20 нг/мл), недостаточность (20–30 нг/мл); оптимальный уровень (30–100 нг/мл) [24, 27].

Определяли кальций ионизированный и кальций общий. Ионизированный кальций представляет собой метаболически активную форму (свободный); общий — не является биологически активной формой — связан с белками и другими молекулами. Ионизированный кальций определяли методом ионоселективной потенциометрии на анализаторе электролитов «AVL9180». Общий кальций и неорганический фосфор определяли с помощью гелий-неонового лазера в полностью автоматическом режиме гематологической системой на анализаторе «AU5800» (Abbott; США).

Референтные величины общего кальция в сыворотке крови составляют 2,02–2,6 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,15–1,35 ммоль/л, неорганического фосфора — 0,7–1,8 ммоль/л [28].

Первичный материал статистически обработали на ПЭВМ с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft; США). Рассчитывали средние величины и ошибки средних ( $M \pm m$ ), медианы и квартильные отклонения ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Нормальность распределения первичных данных определяли по критерию Колмогорова–Смирнова, достоверность различий для параметрических выборок рассчитывали по  $t$ -критерию Стьюдента для вероятности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание 25-ОНД в группе наблюдения находилось в интервале, оцениваемом как «близко к оптимальному» (табл. 1). Однако величина  $Q_{25}$  свидетельствовала о наличии лиц, у которых насыщенность данным витамином была в зоне дефицита.

Средние значения ионизированного и общего кальция, неорганического фосфора выявлены в референтных интервалах.

При оценке содержания 25-ОНД по индивидуальным данным выделили три когорты лиц с различным его уровнем в организме (табл. 2). У основной доли регистрировали либо дефицит содержания 25-ОНД, либо его уровень оценивали как недостаточный. Значение данного витамина в когорте с дефицитом были статистически достоверно меньшим в 1,6 раза ( $p = 0,001$ ), чем в когорте, где оценивалась, как недостаточное, и в 2,2 раза, чем в когорте с оптимальным содержанием ( $p = 0,0001$ ). Значение 25-ОНД в когорте 2 было меньшим, чем в группе 3, в 1,3 раза ( $p = 0,001$ ).

Среднее значение ионизированного кальция по  $Q_{25}$  составляло 1,14 ммоль/л, т. е. выходило за нижнюю границу



Таблица 2. Характеристика группы наблюдения по содержанию 25-OHD

№ п/п	Оценка содержания	Абс. значение, $M \pm m$ , нг/мл	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	Доля в группе, %
1	Глубокий дефицит	–	–	–	0
2	Дефицит	15,5 ± 0,6	16,2	14,0–16,7	29,4
3	Недостаточность	25,4 ± 0,6	25,25	23,3–28,6	52,9
4	Оптимальный уровень	34,1 ± 0,8	34,8	31,7–35,25	17,7

нормы (1,15–1,35 ммоль/л). Среднее значение  $Q_{75}$ , равное 1,2 ммоль/л, показывало, что эта величина находилась чуть выше медианы (1,18 ммоль/л). По индивидуальным данным практически у одной третьей части группы наблюдения содержание данного минерала было низким; оно было статистически значимо меньшим на 6,7% ( $p = 0,001$ ), чем в когорте с нормальным уровнем (табл. 3). У лиц с нормальным уровнем ионизированного кальция значение  $Q_{25}$  всего на 0,01 ед. было выше нижней границы нормы.

Индивидуальные показатели общего кальция варьировали в интервале от 2,1 до 2,27 ммоль/л. Медиана составила 2,2 ммоль/л, интервал  $Q_{25}-Q_{75}$  был в пределах 2,14–2,24 ммоль/л. При этом индивидуальные значения содержания данного минерала в крови лиц обследованной группы были в нижней зоне референтного интервала.

Фосфор неорганический находился в пределах границ нормы. Индивидуальные показатели колебались в границах 0,77–0,9 ммоль/л, медиана составляла 0,83 нг/мл, интервал  $Q_{25}-Q_{75}$  — 0,79–0,85 нг/мл. Значения содержания данного минерала в крови лиц обследованной группы также выявлены в нижней зоне референтного интервала.

Таким образом, на фоне недостаточной насыщенности организма витамином D выявлено снижение содержания ионизированного кальция, что свидетельствовало о нарушении кальциевого обмена [28]. Дефицит данного витамина обуславливал и низкие концентрации общего кальция и фосфора неорганического, находящихся в нижних зонах референтных значений.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Показатели D-витаминной насыщенности организма населения значительно различаются в различных странах, по полу и времени года [29, 30]. Широко распространен дефицит и недостаточность витамина D в Российской Федерации [24].

В регуляции обеспеченности организма витамином D важную роль играет ультрафиолетовое излучение. В коже может синтезироваться до 80% витамина D при достаточной инсоляции поверхности кожи; для его синтеза важно не только количество солнечных дней, но и интенсивность инсоляции УФ области В открытой поверхности тела [2].

Арктика — это зона повышенного ультрафиолетового дефицита, что обусловлено изменением высоты стояния солнца над горизонтом. Даже в летний сезон условия для усвоения естественной УФ-радиации минимальны в связи с низкой высотой стояния солнца, значительными

потерями в туманные и облачные дни (их число достигает 75–90%) [1].

Известно, что содержание витамина D в организме зависит от ряда обстоятельств: среди них — и сезон года. Например, в Санкт-Петербурге концентрация витамина D летом была выше, чем зимой, в 1,75 раза. Сезонное улучшение насыщенности организма в Самаре определено у 61,4% обследованных лиц против достаточной величины лишь у 23,4% — зимой. В осенне-зимне-весенний периоды года организм не синтезирует достаточного количества данного витамина [3–6, 31].

Несмотря на то что наше исследование было проведено в летний период года, у большей части лиц организованного коллектива насыщенность организма витамином D была недостаточной или дефицитной. Только у одной шестой части обследованных был установлен оптимальный уровень, однако его среднее значение находилось в нижней зоне интервала «оптимальный уровень». Нижнее значение квартильного интервала ( $Q_{25}$ ) обнаружено близко к верхней границе зоны, оцениваемой как «недостаточность», — 31,75 нг/мл.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Так, у взрослого населения Архангельска (приарктическая территория) в весенне-осенний период года в 29% случаев обнаруживается состояние дефицита и в 41% случаев — недостаточность витамина D, а у студентов соответственно в 40 и 32% случаев (еще у 8% — глубокий дефицит) [5].

Витамин D и его метаболиты являются важной составляющей эндокринной системы, которая контролирует гомеостаз кальция в организме [32, 33]. Активная форма витамина D — важный регулятор кальциево-фосфатного гомеостаза: поддержание гомеостаза кальция и фосфора, осуществление процессов минерализации и ремоделирования костной ткани [23–26].

Кальций, содержащийся в костях, обеспечивает структуру и прочность скелета, а имеющийся в экстрацеллюлярной жидкости и в цитозоле — необходим для поддержания многочисленных биохимических процессов [26].

В нашем исследовании было установлено сниженное содержание ионизированного кальция в крови практически у 30,0% обследованных лиц, а у остальных — в пределах нижней границы референтного значения. Значит, физиологическая его функция, а именно участие в качестве кофактора в процессе коагуляции, поддержание оптимального количества ионов для минерализации скелета, участие в стабилизации плазматических

Таблица 3. Характеристика группы наблюдения по содержанию ионизированного кальция

№ п/п	Оценка содержания	Абс. значение, $M \pm m$ , ммоль/л	Me	$Q_{25}-Q_{75}$	Доля в группе, %
1	Низкий уровень	1,12 ± 0,003	1,125	1,12–1,14	29,4
2	Нормальный уровень	1,195 ± 0,005	1,2	1,16–1,22	70,6

мембран путем связывания фосфолипидов в липидном бислое и регуляции проницаемости мембран для натрия нарушались. Повышение проницаемости для натрия ослабляет активность всех возбудимых тканей [26].

Связанный кальций, а также фосфор неорганический выявлены в пределах границ нормы; у всех наблюдаемых лиц эти величины лежали в пределах нижней границы зоны нормы.

Полученные данные позволяют предположить, что в период полярной ночи будут более существенные изменения D-витаминной и фосфорно-кальциевой насыщенности организма.

Таким образом, негативные сдвиги в балансе данного витамина и минеральных веществ представляют риск для здоровья военнослужащих, длительно осуществляющих свою профессиональную деятельность в Арктике.

Необходимы круглогодичные профилактические меры для компенсации дефицита в организме витамина D и минеральных веществ.

## Выводы

В летний период года у военнослужащих, осуществляющих профессиональную деятельность в Арктике 5,9 ± 0,4 года, в 29,4% случаев выявлено состояние дефицита по обеспеченности организма витамином D, в 52,9% — недостаточность и в 17,7 % — оптимальный уровень. Низкий ионизированный кальций обнаружен в 29,4% случаях. Результаты 70,59% исследованных проб, входящих в границы нормы, по  $Q_{25}$  находились на нижней границе нормы. Общий кальций и фосфор неорганический определялись на уровнях нижней зоны референтной границы.

## Литература

- Гудков А. Б., Попова О. Н., Небученных А. А., Богданов М. Ю. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы. *Морская медицина*. 2017; 3 (1): 7–13.
- Бабиенко В. В., Шалыгин А. В. Оценка эффективности применения ультрафиолетового излучения для коррекции витамин D дефицитных состояний. *Современные проблемы гигиены, радиационной гигиены и экологической медицины: сборник научных статей Гродно*. 2020; 10: 46–59.
- Кострова Г. Н., Малявская С. И. и др. Обеспеченность витамином D жителей г. Архангельска в разные сезоны года. *Журнал медико-биологических исследований*. 2022; 10 (1): 5–14. DOI: 1 0.37482/2687-1491-Z085.
- Kozlov AI, Verhubsky GG. Blood serum 25-Hydroxyvitamin D in various populations of Russia, Ukraine, and Belarus: a systematic review with elements of meta-analysis. *Human Physiology*. 2017; 43 (6): 729–40. DOI: 10.1134/S0362119717060044.
- Малявская С. И., Кострова Г. Н., Лебедев А. В., Голышева Е. В. Обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска. *Экология человека*. 2016; 12: 37–42.
- Коробецына Р. Д., Сорокина Т. Ю. Статус витамина D населения России репродуктивного возраста за последние 10 лет. *Российская Арктика*. 2022; 18: 44–55. DOI: 10.24412/2658-4255-2022-3-44-55.
- Рылова Н. В., Мальцев С. В., Жолинский А. В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*. 2017; 5 (106): 10–14.
- Ланец И. Е., Гостищищева Е. В. Современные взгляды на роль витамина d в организме человека. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2022; 5: 39–45. Доступно по ссылке: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288> (дата обращения: 14.03.2023)
- Древаль А. В., Крюкова И. В., Барсуков И. А., Тевосян Л. Х. Внекостные эффекты витамина D. *PMЖ*. 2017; 1: 53–56.
- Вильмс Е. А., Добровольская Е. В., Турчанинов Д. В., Быкова Е. А., Сохошко И. А. Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования. *Вопросы питания*. 2019; 88 (4): 75–82. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10044.
- Коденцова В. М., Бекетова Н. А., Никиток Д. Б., Тутельян В. А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018; 4: 32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Малявская С. И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2017; 19: 52–60.
- Fairchok M, Schofield C, Chen W, Pugh M, Bigg H, John C Arnold, et al. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017; 3: 030. DOI.org/10.23937/2474-3658/1510030.
- Костромин А. В., Панова Л. Д., Малиевский В. А., Кривкина Н. Н., Ярукова Е. В., Акульшина А. В. и др. Современные данные о влиянии витамина d на иммунитет и роль в профилактике острых респираторных инфекций. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 5. Доступно по ссылке: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29186> (дата обращения: 14.03.2023).
- Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021; 11 (11): 1624. DOI: 10.3390/biom11111624.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- Лазарева Н. Б., Реброва Е. В., Пантелеева Л. Р., Рязанова А. Ю., Бондаренко Д. А. Витамин D и острые респираторные инфекции: профилактика или лечение. *Медицинский совет*. 2019; 6: 116–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-116-124.
- Kim Y, Kim K, Kim M, Sol I, Yoon S, Ahn H, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27 (6): 580–90. DOI: 10.1111/pai.12599.
- Kajal S, Kajal S, Gupta Y, Deepak R, Verma H. Vitamin D Deficiency and Interleukin Levels in Allergic Rhinitis: A Case-Control Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 74 (12): 1720–4. DOI: 10.1007/s12070-021-02897-y.
- Beirne A, McCarroll K, Walsh JB, Casey M, Eamon Laird E, Helene McNulty H, et al. Vitamin D and Hospital Admission in Older Adults: A Prospective Association. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 616. DOI: 10.3390/nu13020616.
- Reddy AM, Iqbal M, Chopra H, Urmi Sh, Junapudi S, Bibi Sh, et al. Pivotal role of vitamin D in mitochondrial health, cardiac function, and human reproduction. *EXCLI J*. 2022; 21: 967–90. DOI: 10.17179/excli2022-4935.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8 (2): 30. DOI: 10.3390/biology8020030.
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020; 62 (4): 662–7. DOI: 10.3897/foimed.62.e50204.
- Маганева И. С., Пигарова Е. А., Шульпекова Н. В., Дзеранова Л. К., Еремкина А. К., Милютин А. П., и др. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (6): 68–79. DOI: 10.14341/probl12851.

25. Юрьева Э. А., Османов И. М., Воздвиженская Е. С., Шабельникова Е. И. Обмен кальция и фосфатов в норме и при патологии у детей. *Практика педиатра*. 2021; 4: 24–30.
26. Берковская М. А., Кушханашхова Д. А., Сыч Ю. П., Фадеев В. В. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после бариатрических операций и роль восполнения дефицита витамина D в профилактике и лечении послеоперационных костно-метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (1): 73–81. DOI: 10.14341/omet12306.
27. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13 (8): 466–79. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.
28. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам исследования. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007; 779 с.
29. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJW, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. *Adv Nutr*. 2017; 8 (6): 947–57. DOI: 10.3945/an.117.015578.
30. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022; 11 (1): e210282. DOI: 10.1530/EC-21-0282.
31. Коденцова В. М., Мендель О. И., Хотимченко С. А., Батулин А. К., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 86 (2): 47–62.
32. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 453: 36–45. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
33. van Driel M. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 453: 46–51. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.008.

## References

1. Gudkov AB, Popova ON, Nebuchennykh AA, Bogdanov MYu. Ehkologo-fiziologicheskaya karakteristika klimaticheskix faktorov Arktiki. *Obzor literatury. Morskaya medicina*. 2017; 3 (1): 7–13. Russian.
2. Babienco VV, Shalygin AV. Ocenka ehffektivnosti primeneniya ul'traioletovogo izlucheniya dlya korrekcii vitamin D deficitnyx sostoyanij. *Sovremennye problemy gigieny, radiacionnoj gigieny i ehkologicheskoy mediciny: sbornik nauchnyx statej Grodno*. 2020; 10: 46–59. Russian.
3. Kostrova GN, Malyavskaya SI, i dr. Obespechennost' vitaminom D zhitelej g. Arxangel'ska v raznye sezony goda. *Zhurnal mediko-biologicheskix issledovanij*. 2022; 10 (1): 5–14. DOI: 10.37482/2687-1491-Z085. Russian.
4. Kozlov AI, Vershubsky GG. Blood serum 25-Hydroxyvitamin D in various populations of Russia, Ukraine, and Belarus: a systematic review with elements of meta-analysis. *Human Physiology*. 2017; 43 (6): 729–40. DOI: 10.1134/S0362119717060044.
5. Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, Golysheva EV. Obespechennost' vitaminom D razlichnyx vozrastnyx grupp naseleniya g. Arxangel'ska. *Ehkologiya cheloveka*. 2016; 12: 37–42. Russian.
6. Korobicyna RD, Sorokina TYu. Status vitamina D naseleniya Rossii reproduktivnogo vozrasta za poslednie 10 let. *Rossijskaya Arktika*. 2022; 18: 44–55. DOI: 10.24412/2658-4255-2022-3-44-55. Russian.
7. Rylova NV, Malcev SV, Zholinskij AV. Rol' vitamina D v regulyacii immunnoj sistemy. *Prakticheskaya medicina*. 2017; 5 (106): 10–14. Russian.
8. Lanec IE, Gostinshheva EV. Sovremennye vzglyady na rol' vitamina d v organizme cheloveka. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. 2022; 5: 39–45. Dostupno po ssylke: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288> (data obrashheniya: 14.03.2023). Russian.
9. Dreval AV, Kryukova IV, Barsukov IA, Tevosyan LX. Vnekostnyye ehffekty vitamina D. *RMZh*. 2017; 1: 53–56. Russian.
10. Vilms EA, Dobrovolskaya EV, Turchaninov DV, Bykova EA, Soxoshko IA. Obespechennost' vzroslogo naseleniya Zapadnoj Sibiri vitaminom D: dannye populyacionnogo issledovaniya. *Voprosy pitaniya*. 2019; 88 (4): 75–82. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10044. Russian.
11. Kodencova VM, Beketova NA, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Karakteristika obespechennosti vitaminami vzroslogo naseleniya Rossijskoj Federacii. *Profilakticheskaya medicina*. 2018; 4: 32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432. Russian.
12. Gromova OA, Torshin IYu, Zaxarova IN, Malyavskaya SI. Rol' vitamina D v regulyacii immuniteta, profilaktike i lechenii infekcionnyx zabolevanij u detej. *Medicinskij sovet*. 2017; 19: 52–60. Russian.
13. Fairchok M, Schofield C, Chen W, Pugh M, Bigg H, John C Arnold, et al. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017; 3: 030. DOI.org/10.23937/2474-3658/1510030.
14. Kostromin AV, Panova LD, Malievskij VA, Kryukina NN, Yarukova EV, Akul'shina AV, i dr. Sovremennye dannye o vliyanii vitamina d na immunitet i rol' v profilaktike ostryx respiratornyx infekcijyu. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 5. Dostupno po ssylke: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29186> (data obrashheniya: 14.03.2023). Russian.
15. Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021; 11 (11): 1624. DOI: 10.3390/biom11111624.
16. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
17. Lazareva NB, Rebrova EV, Panteleeva LR, Ryazanova AYu, Bondarenko DA. Vitamin D i ostrye respiratornye infekcii: profilaktika ili lechenie. *Medicinskij sovet*. 2019; 6: 116–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-116-124. Russian.
18. Kim Y, Kim K, Kim M, Sol I, Yoon S, Ahn H, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27 (6): 580–90. DOI: 10.1111/pai.12599.
19. Kajal S, Kajal S, Gupta Y, Deepak R, Verma H. Vitamin D Deficiency and Interleukin Levels in Allergic Rhinitis: A Case-Control Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 74 (12): 1720–4. DOI: 10.1007/s12070-021-02897-y.
20. Beirne A, McCarroll K, Walsh JB, Casey M, Eamon Laird E, Helene McNulty H, et al. Vitamin D and Hospital Admission in Older Adults: A Prospective Association. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 616. DOI: 10.3390/nu13020616.
21. Reddy AM, Iqbal M, Chopra H, Urmi Sh, Junapudi S, Bibi Sh, et al. Pivotal role of vitamin D in mitochondrial health, cardiac function, and human reproduction. *EXCLI J*. 2022; 21: 967–90. DOI: 10.17179/excli2022-4935.
22. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8 (2): 30. DOI: 10.3390/biology8020030.
23. Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020; 62 (4): 662–7. DOI: 10.3897/folmed.62.e50204.
24. Maganeva IS, Pigarova EA, Shulpekova NV, Dzeranova LK, Eremkina AK, Milyutina AP, i dr. Ocenka fosforno-kal'cievogo obmena i metabolitov vitamina D u pacientov s pervichnym giperparatireozom na fone bolyusnoj terapii kolekal'ciferolom. *Problemy ehndokrinologii*. 2021; 67 (6): 68–79. DOI: 10.14341/probl12851. Russian.
25. Yureva EhA, Osmanov IM, Vozdvizhenskaya ES, Shabel'nikova EI. Obmen kal'ciya i fosfatov v norme i pri patologii u detej. *Praktika pедиатра*. 2021; 4: 24–30. Russian.
26. Berkovskaya MA, Kushxanashxova DA, Sych YuP, Fadeev VV. Sostoyanie fosforno-kal'cievogo obmena u pacientov после bariatricheskix operacij i rol' vospolneniya deficita vitamina D v profilaktike i lechenii послеоперационных костно-метаболических нарушений. *Ozhirenie i metabolizm*. 2020; 17 (1): 73–81. DOI: 10.14341/omet12306. Russian.

27. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13 (8): 466–79. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.
28. Kishkun AA. Rukovodstvo po laboratornym metodam issledovaniya. M.: «GEhOTAR-Media», 2007; 779 s. Russian.
29. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJw, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population. *Adv Nutr.* 2017; 8 (6): 947–57. DOI: 10.3945/an.117.015578.
30. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect.* 2022; 11 (1): e210282. DOI: 10.1530/EC-21-0282.
31. Kodencova VM, Mendel OI, Xotimchenko SA, Baturin AK, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Fiziologicheskaya potrebnost' i ehffektivnye dozy vitamina D dlya korrekcii ego deficita. *Sovremennoe sostoyanie problemy. Voprosy pitaniya.* 2017; 86 (2): 47–62. Russian.
32. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 36–45. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.008.
33. van Driel M. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 46–51. DOI: 10.1016/j.mce.2017.06.008.

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ СЕТИ ПАССИВНОЙ РАБОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. А. Гуляев<sup>1,2</sup>✉, Л. М. Ханухова<sup>2</sup>, А. А. Гармаш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Инженерно-физический институт биомедицины Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинская клиника La-Salute, Москва, Россия

Интерес к активности нейронных сетей покоя человеческого мозга обусловлен поиском определения человеческого самосознания как идентификатора человеческой личности. В настоящее время в изучении данной проблемы лидирующие позиции занимает технология фМРТ покоя. Определенные недостатки ограничивают ее широкое применение. С 2010 г. все больший интерес вызывает возможность применения нейрофизиологических методов диагностики состояния сетей пассивной работы мозга на основании анализа ЭЭГ-микросостояний. Целью исследования было продемонстрировать возможность регистрации поведения сетей головного мозга как в состоянии пассивной работы, так и в ответ на раздражитель, вызывающий заранее известный ответ. Обследовано 42 человека в состоянии пассивного расслабленного бодрствования с выделением отдельных последовательностей ЭЭГ-микросостояний и решением обратной задачи ЭЭГ-исследования. Проверку адекватности полученных данных проводили путем сравнения с результатами, получаемыми при заданной стимуляции слухоречевой функции. Сделан вывод о возможности исследования активности дефолтных сетей головного мозга с помощью комбинирования анализа ЭЭГ-микросостояний с решением обратной ЭЭГ-задачи. Предлагаемая технология может найти применение как в научных исследованиях, так и в клинической практике в виде новых технологий и приборов, позволяющих определять изменения нейропсихологических процессов.

**Ключевые слова:** мышление, технология, сеть работы мозга, нейропсихологические процессы, нейрофизиология, ЭЭГ-микросостояния, гибридные методы исследования, обратная ЭЭГ-задача

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом НИЯУ МИФИ (протокол № 09-01/23 от 09 января 2023 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих пересмотров.

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Александрович Гуляев  
Каширское шоссе, д. 31, г. Москва, 119604, Россия; sergruss@yandex.ru

**Статья получена:** 08.02.2023 **Статья принята к печати:** 30.03.2023 **Опубликована онлайн:** 16.04.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.009

## NEUROPHYSIOLOGICAL METHOD FOR STUDYING CHANGES IN THE BRAIN'S DEFAULT MODE NETWORK ACTIVITY

Gulyaev SA<sup>1,2</sup>✉, Khanukhova LM<sup>2</sup>, Garmash AA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Physics and Engineering in Biomedicine, National Research Nuclear University "MEPhI", Moscow, Russia

<sup>2</sup> La-Salute Clinic, Moscow, Russia

Curiosity about the activity of neural networks in the human brain results from the search for definition of human self-consciousness as an identifier of human personality. Today, the RS-fMRI technology occupies a leading position among methods used to study this problem. The widespread use of the technology is limited by certain drawbacks. Starting from 2010, there is a growing interest in the possibility of using neurophysiological methods for the diagnosis of the brain's default mode network (DMN) state based on the analysis of EEG microstates. The study was aimed to demonstrate the possibility of recording the activity of brain networks both at rest and under exposure to the stimulus evoking a known response. A total of 42 people underwent assessment in the relaxed wakefulness state with the eyes closed that involved extraction of certain EEG microstate sequences and the EEG inverse problem solution. The data obtained were tested for adequacy via comparison with the results obtained by the preset stimulation of auditory and language function. The conclusion was made about the possibility of assessing the brain's DMN's activity by combining the analysis of EEG microstates with the EEG inverse problem solution. The proposed technology can be used in both scientific research and clinical practice in the form of new techniques and systems allowing one to determine alterations in neuropsychological processes.

**Keywords:** thinking, technology, default mode network (DMN), neuropsychological processes, neurophysiology, EEG microstates, hybrid research methods, EEG inverse problem solution

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the National Research Nuclear University "MEPhI" (protocol № 09-01/23 of 09 January 2023), it was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki issued in 1964 and its subsequent revisions.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey A. Gulyaev  
Kashirskoe shosse, 31, Moscow, 119604, Russia; sergruss@yandex.ru

**Received:** 08.02.2023 **Accepted:** 30.03.2023 **Published online:** 16.04.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.009

Интерес к активности нейронных сетей человеческого мозга обусловлен поиском определения человеческого самосознания. Еще в 1637 г. Р. Декарт в работе «Рассуждение о методе» [1] сформулировал утверждение *Je pense, donc je suis* («Я мыслю, следовательно, я существую»), определяя человеческое самосознание как ключевой фактор именно человеческой природы. Однако общепринятым является и тот факт, что организация мыслительного процесса по сути индивидуальна. Влияние общества может создавать некоторую общность взглядов и систем культурного восприятия, но если рассматривать

данный вопрос с позиции любого конкретного случая, то мыслительный процесс будет индивидуален и уникален у каждой отдельной личности.

Даже в пассивном состоянии человеческий мозг не утрачивает своей активности. Обработывая накопленную информацию, сохраненную в памяти, он на ее основе создает целенаправленные решения. В современной литературе [2] данные процессы прочно связываются с активностью сетей пассивной работы головного мозга сложных нейронных структур, демонстрирующих свою активность вне реализации эффекторных нервных

функций. Режим активности этих сетей зависит от множества факторов, таких как активность воспоминаний, анализа текущей ситуации, планирования процессов и др., однако изучение активности головного мозга в отдельных группах людей во время процессов передачи информации продемонстрировало определенное сходство полученных результатов [3]. Исследования позволили обнаружить характерные изменения активности патологических процессов вследствие воздействия спонтанных разрядов у больных с генетической генерализованной эпилепсией и у людей, страдающих аутизмом [4–6]. Продемонстрированы изменения активности этих мозговых сетей при различных подтипах депрессии [7, 8]. Данные публикации подтверждают идею о том, что работа головного мозга реализуется через активность либо отдельных нейронных сетей, либо автономно функционирующих частей единой мозговой сети, способных проявлять свою активность не только в режиме активной деятельности, но и в периоды пассивного бодрствования, как элементы напрямую связанные с индивидуально-личностными характеристиками человеческого мышления.

Принято считать, что основная сеть пассивной работы мозга включает заднюю медиальную кору, медиальную префронтальную кору и височно-теменное соединение, объединяя области оценки информации с областями ее анализа [9]. Эту конструкцию рассматривают как некую «внутреннюю» систему с высокой активностью в состоянии покоя, но сниженной во время выполнения экспериментальных задач. Некоторые исследователи сравнили данный феномен с «блужданием ума», связанного с активностью третичных зон коры, ответственных за анализ прошлого и моделирование будущего [10–12], и проявляющегося в виде спонтанных воображаемых образов. Кроме того, была высказана мысль о разделении единой мозговой сети на сети «внутренней» и «внешней» систем [13], по аналогии с функциональным представлением о «внутреннем» и «внешнем» потоках обработки информации [14]. Однако эти предположения нуждаются в более детальном объективном подтверждении с проведением новых исследовательских работ и использованием более доступных методик, чем существующая на сегодняшний день фМРТ покоя.

Первые объективные исследования активности сетей пассивной работы мозга были проведены с помощью нейрорадиологических методов, в частности позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной томографии (PET/SPECT), однако данный подход требует введения в организм человека радиоактивных изотопов, что позволяет производить только разовые исследования. В настоящее время среди диагностических технологий лидирующие позиции занимает Resting State fMRI (RS-fMRI, или фМРТ-покоя) — более безопасный метод, вошедший в практику после исследований Бисвалы и его коллег, изучавших функции моторной коры и независимые источники спонтанной активности в мозге [15]. Человеческий мозг функционально активен даже в состоянии покоя. Основным постулатом фМРТ покоя являются различия между уровнями оксигенации крови (blood oxygen level dependent, BOLD), что позволяет определить активный участок нервной ткани по повышенному уровню расхода кислорода. Включение в эту технологию большого количества математических методов анализа данных в настоящее время позволило не только выделить отдельные зоны спонтанной мозговой активности покоя, но и получить информацию об их взаимосвязи, сформулировав идею об

общем объединении мозговых сетей в единую структуру — мозговой коннектом [16]. Несмотря на все преимущества фМРТ покоя [17] существенные временные задержки при его проведении не позволяют регистрировать процессы с быстрой динамикой, поскольку формирование BOLD-сигнала, основанное на переходе оксигемоглобина в карбоксигемоглобин и связанное с изменением активности нервной ткани, составляет в среднем 2 с. Метод требует дополнительного оборудования и специфичного программного обеспечения (связанного с системой подавления шумов от работающей аппаратуры), а также имеет низкую временную разрешающую способность, что затрудняет фиксацию динамики быстрых изменений мозговой активности [18–20].

В 2010 г. была предложена и реализована идея применения ЭЭГ — технологии для регистрации активности сетей пассивной работы мозга с помощью анализа отдельных мозговых ритмов [21]. Однако результаты исследования, отражавшие данные частотного анализа, не дали однозначного результата относительно возможности их широкого внедрения в диагностический процесс.

По данным базы данных PubMed, в течение последующих 11 лет было опубликовано не менее 300 работ по использованию данных частотного анализа ЭЭГ-сигнала для анализа активности сетей пассивной работы мозга. Все публикации включали описание двух общих проблем: затруднения в сопоставлении результата с данными фМРТ покоя и его низкую пространственную точность, связанную с особенностью распределения биоэлектрического потенциала по поверхности скальпа [22, 23]. В результате несмотря на периодически возникающий интерес, нейрофизиологические методы, даже реализованные на основе современных ЭЭГ-систем, мало применяются в исследованиях структуры и функции отдельных мозговых сетей.

Тем не менее, еще в 1998 г. специфика регистрации активности отдельных нейронных групп посредством анализа ЭЭГ-сигнала была предложена D. Lehmann: наблюдая отдельные варианты суммарного поверхностного потенциала головы, он пришел к выводу, что суммарная электрическая активность мозга может быть представлена последовательностью фиксированных во времени биоэлектрических паттернов продолжительностью около 40–120 мс, в которых распределенные нейронные пулы синхронно активны и генерируют стабильные топографии пространственного потенциала на коже головы, называемые ЭЭГ-микросостояниями [24, 25]. Был сделан вывод, что длительность отдельно взятого микросостояния может быть интерпретирована как отражение сохранности и стабильности функционирования находящейся в его основе нейронной сборки, а частота регистрации — как активность отдельных нейронных генераторов во время реализации исследуемой мозговой функции. Однако регистрация отдельных ЭЭГ-микросостояний еще не позволяла определять мозговые структуры (сети), являющиеся источниками их активности, а также то, насколько данный процесс специфичен для мыслительного процесса.

В 1994–1997 гг. R.D. Pascual-Marqui предложил систему решения обратной ЭЭГ-задачи на основе технологии совмещения дипольной локализации и послонной модели головы, получившую название электромагнитной томографии низкого разрешения (LORETA).

Вывод о локализации (1998 г.) был основан на методе статистического параметрического картирования,

применяемого к изображениям LORETA с высоким временным разрешением, а с 1999 г. в технологию была добавлена количественная нейроанатомия на основе шаблонов, представленных Центром визуализации мозга Монреальского неврологического института (MNI). Сочетание этих разработок поставило LORETA на уровень, сравнимый с классическими методами функциональной визуализации, такими как ПЭТ и фМРТ [26].

В 2008 г. группа R. Grech, проанализировав разные технологии дипольной локализации сигнала, пришла к выводу, что среди наиболее часто используемых и официально представленных и зарегистрированных программ постобработки и анализа ЭЭГ для локализации сигнала, обладающего ритмической активностью, пакет sLORETA дает наилучшее решение с учетом как ошибки локализации, так и ложных источников. В 2014 г. симультанные исследования фМРТ-ЭЭГ показали, что технология LORETA, использованная для определения мощности ЭЭГ для альфа-, бета-, дельта- и тета-диапазонов в интересующей области, выявляет тесную связь между спонтанными BOLD-флуктуациями в сетях пассивной работы мозга и различными ЭЭГ-ритмами [27]. Это позволило сделать вывод о том, что отдельная выделяемая нейронная сеть характеризуется специфичной «электрофизиологической подписью», созданной комбинацией мозговых ритмов, выполняющих различные предполагаемые функции [28].

Таким образом, изучение нейронных сетей головного мозга в настоящее время может быть реализовано не только с помощью ставшей классической технологии фМРТ покоя, но и с применением комбинирования методов выделения отдельных ЭЭГ-микросостояний с решением обратной задачи ЭЭГ. Это сочетание позволяет исследовать их активность с временной задержкой меньшей, чем у нейрорадиологических методов, но при этом обладает пространственной точностью, достаточной для комбинации с результатами широко применяемых в настоящее время методов нейрорадиовизуализации.

Целью проведенного исследования было продемонстрировать возможность регистрации активности поведения сети пассивной работы мозга с помощью нейрофизиологических методов и показать адекватность полученных данных на примере изменения исследуемых характеристик в ответ на внешний раздражитель, вызывающий заранее известный ответ. Нулевая гипотеза эксперимента: если в случае специфической нагрузки не будет регистрироваться ожидаемого изменения биоэлектрической активности, то результаты, полученные при исследовании состояния пассивного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, не отражают активность сети пассивной работы мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали результаты добровольных ЭЭГ-исследований 42 человек. Критерии включения участников в исследование: отсутствие установленных неврологических и психиатрических заболеваний, что указывалось в добровольном согласии. Критерии исключения: русский язык у участника не является родным; леворукость (даже переученная); употребление психоактивных веществ. В исследованной группе возрастной диапазон участников исследования колебался от 19 до 40 лет, средний возраст составил  $32,37 \pm 8$  лет. Все испытуемые были праворукими,

что подтверждалось технологией, предложенной ранее [29], и русскоговорящими.

Сравнение результатов участка фоновой записи электроэнцефалограмм выполняли в режиме реального времени в состоянии пассивного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, как описано ранее [30]. Использовали сертифицированный к применению в медицинских организациях 52-канальный биоусилитель с частотой дискретизации АЦП, равной 500 Гц («Медицинские компьютерные системы»; Зеленоград, Россия), с участком записи, во время которого обследуемый прослушивал короткий рассказ на родном (русском) языке (3 мин), выбранным из общей записи ЭЭГ-обследования.

В записи использовали монополярный монтаж отведений с усредненным референтом, обеспечивающий характеристики разности потенциалов равными величине исходного скальпового потенциала на каждом электроде.

Выбор пробы с прослушиванием в качестве тестовой нагрузки был обусловлен возможностью ее выполнения в положении максимально близком к фоновому состоянию пассивного расслабленного бодрствования, что позволяло оценить изолированное влияние выбранной функциональной пробы на мозговую активность. Причиной выбора пробы с прослушиванием была также относительная изученность системы слухового восприятия у человека и знания о пространственной локализации ее главных элементов. Предварительного ознакомления с прослушиваемым текстом у испытуемых не было, дополнительные мотивации тоже отсутствовали.

Все исследования проводили в затемненной и тихой комнате, однако от использования полностью звукоизолированного помещения было решено отказаться из-за невозможности исключения шумовых сигналов работающей аппаратуры, а также вероятности возникновения скрытой психогенной реакции обследуемого на изолированное помещение. Последняя могла внести в исследование большее искажение, чем тонально-шумовые помехи с известными характеристиками, вызвавшими появление ритмической активности над 37 и 47 корковыми полями.

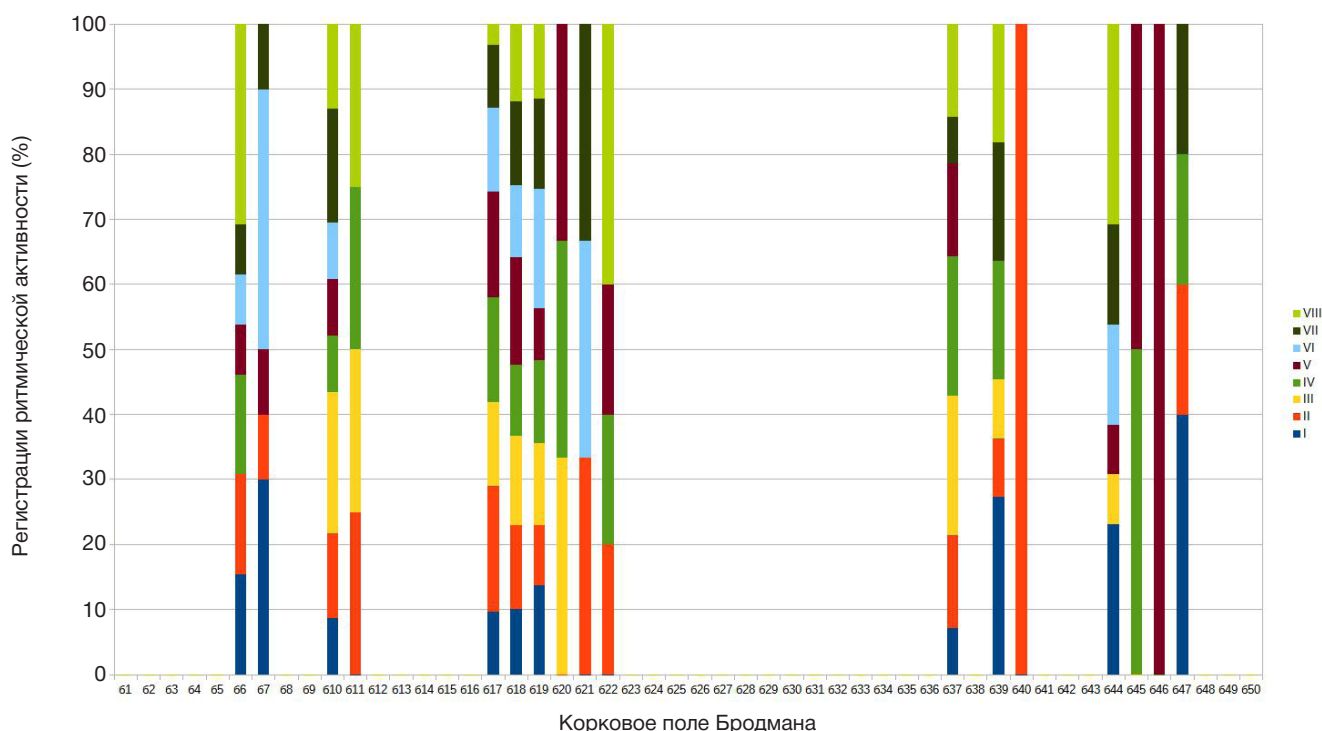
Общие технологические этапы эксперимента были следующие. Первичное исследование испытуемого, пребывающего в состоянии пассивного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами. Достижение состояния пассивного расслабленного бодрствования оценивали по стабилизации показателей альфа-активности в затылочных отведениях и формированию четко выраженных зональных различий. После достижения состояния пассивного расслабленного бодрствования производили запись длительной эпохи на протяжении 3–5 мин с записью в отдельный файл данных. После получения данных оценивали состояние пациента и при сохранении выраженности зональных различий ЭЭГ записи производили функциональную нагрузку с прослушиванием в течение 3–5 мин (с использованием речевой аудиозаписи на родном языке).

Результаты ЭЭГ исследования сохраняли в отдельный файл формата европейского стандарта передачи данных (\*.edf), предоставляющего возможность проведения дальнейшего анализа с помощью пакета прикладных программ обработки ЭЭГ-сигнала sLORETA.

Подавление артефактов записи производили с помощью технологии анализа независимых компонент сигнала, позволяющих отделить нативные ЭЭГ-данные от колебательных феноменов иной природы,







**Рис. 2.** Изменение характеристик ритмической активности отдельных ЭЭГ-микросостояний (классы I–VIII), регистрируемой над отдельными полями Бродмана в состоянии функциональной пробы (процентное соотношение; сравнение с результатами фоновой записи;  $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -тест).

(1 и 2), но только в рамках одного микросостояния, а также ритмическая активность над областью дополнительной моторной зоны (поле 6), третичными корковыми областями поля 7 и областью префронтальной коры (поле 10), характеризующими процессы обработки внешней информации (рис. 1).

При выполнении функциональной нагрузочной пробы с прослушиванием в качестве результата ожидалось обнаружить регистрацию активности корковых полей, связанных с реализацией речевой функции полей 37–47 (отвечающих за музыкальное восприятие и реализацию музыки), поля 22 (ответственного за шумо-тональное восприятие), полей 39, 40 (формирующих третичную кору области Вернике) и полей 44, 45 (формирующих третичную область Брока).

При индивидуальном анализе в каждом конкретном случае выявлены различные индивидуальные последовательности включения отдельных корковых полей, что формировало уникальный профиль каждого обследуемого. Отмечалось также, что не во всех случаях в последовательности включались известные речевые поля.

Фактически зарегистрировано несколько вариантов ответа в виде последовательностей с включением шумового восприятия поля 22 в сочетании с полем 39, сочетание ритмической активности полей 37 и 47, характеризующих музыкальное восприятие и реализацию, классическое включение слухо-речевых полей 39, 40, 44 и 45, а также варианты без включения полей, связанных с слухо-речевым восприятием.

Тем не менее, групповое сравнение выявило феномен упорядочивания упорядоченной структуры ЭЭГ-микросостояний в сравнении с состоянием пассивного расслабленного бодрствования без нагрузки, а также изменения характеристик ритмической активности корковых структур (рис. 2).

Так, несмотря на сохраняющееся преобладание ритмической активности 17, 18 и 19 полей, отражавших

пребывание испытуемых с закрытыми глазами, активность корковых областей, ответственных за обработку информации, сосредоточилась в 6, 7 и 10 корковых полях. Помимо этого, кроме активности полей 22, 37 и 40 у пациентов во время прослушивания зарегистрировано появление ритмической активности над 39, 44, 45, 46 и 47 полями, связанными со структурами латерального потока речевого анализатора (центрами Вернике, Брока).

Проведение статистического сравнения с использованием непараметрического метода хи-квадрат позволило определить удовлетворительный показатель статистической значимости полученных данных (менее 0,001), что позволяет отвергнуть нулевую гипотезу исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На текущий момент времени представленные в большинстве научных работ методики анализа активности сетей пассивной работы мозга выполнены с помощью прямых результатов частотного ЭЭГ-анализа [21–23]. Одной из основных проблем, с которыми сталкиваются исследователи, является сопоставление данных, полученных с помощью ЭЭГ и фМРТ покоя, поскольку технологией выделения активности дефолтных сетей при фМРТ является отображение функционально активных участков церебральных структур как зон с измененным BOLD-сигналом, в то время как ЭЭГ-анализ определяет наличие ритмической активности в зоне интереса, которое физиологически не эквивалентно возбуждению [35–39].

По результатам нашего исследования, простым решением данной проблемы может стать регистрация продолженной последовательности феноменов перехода от состояния возбуждения к состоянию формирования ритмической активности в продолженной эпохе записи, объединенное в единое ЭЭГ-микросостояние.

В текущей работе было использовано положение, что регистрация отдельных ЭЭГ-микросостояний отражает

активность конечного количества нейронных сетей, поэтому применение технологии решения обратной задачи ЭЭГ для каждого из выделенных ЭЭГ-микросостояний, позволяло определить пространственное расположение отдельных мозговых структур, вовлекаемых в реализацию общей мозговой активности состояния покоя с большей пространственной точностью, чем использование только одного частотного анализа.

В частности, было показано, что в состоянии пассивного расслабленного бодрствования определяли активность корковых структур, включая сенсомоторные и зрительные, что по нашему мнению, возможно, было характеристикой мозговой активности, связанной с анализом и переработкой информации, которой человек оперирует в состоянии покоя [10, 13].

В то же время, введение в исследование функционального раздражителя, обнаружившее статистически подтвержденное изменение активности с ожидаемым вовлечением в процесс третичных областей слухового анализатора позволило трактовать данные, полученные в ходе анализа состояния пассивного расслабленного бодрствования как действительное проявление активности мозговых сетей покоя.

Таким образом, введение модели ЭЭГ-микросостояний формировало предобработку нативного ЭЭГ-сигнала, позволяя выделить формирующие его компоненты, производимые отдельными нейрональными структурами, а сочетание этой модели с решением обратной задачи, выполняемое с помощью доступных для научных решений пакетов обработки, позволяет предложить простую и

экономически более выгодную технологию определения изменения нейropsychологических процессов.

## Выводы

Проведенная работа показала возможность реализации ЭЭГ-анализа сетей пассивной работы мозга и открывает перспективу возможности осуществления доступных и объективных исследований когнитивных процессов с результатом, обладающим высоким временным разрешением, поскольку процесс регистрации биоэлектрической активности головного мозга не ограничен рамками медленных биохимических реакций. Такой подход позволит не только оценивать пространственную локализацию мозговых структур, ответственных за реализацию отдельных когнитивных функций, но и определить динамику и последовательность их вовлечения в когнитивный процесс. Разработка таких систем возможна с использованием современного оборудования, в том числе средств с открытым исходным кодом, доступных к свободному распространению, что позволяет предложить новый подход к широкому развитию и использованию ЭЭГ технологии как в научных, так и в практических исследованиях. Их активное внедрение позволит определить новые перспективы исследования мыслительных процессов человека и, возможно, предложить новые системы контроля когнитивных функций как в обычных условиях, так и в среде с повышенной психоэмоциональной нагрузкой.

## Литература

- Descartes R. Discours de la methode pour bien conduire sa raison, et chercher la verité dans les sciences. Plus la dioptrique et les meteores, qui sont essais de cette methode Rev., & corr. en cette derniere ed. France, Paris. Theodore Girard, 1668; 4 (413): 31.
- Yeshurun Y, Nguyen M, Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nat Rev Neurosci*. 2021; 22 (3): 181–92. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00420-w>.
- Zadbood A, Chen J, Leong YC, Norman KA, Hasson U. How We Transmit Memories to Other Brains: Constructing Shared Neural Representations Via Communication. *Cereb Cortex*. 2017; 27 (10): 4988–5000. Available from: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx202>.
- Parsons N, Bowden SC, Vogrin S, D'Souza WJ. Default mode network dysfunction in idiopathic generalised epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020; 159: 106254. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106254>.
- Bathelt J, Geurts HM. Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence. *Autism*. 2021; 25 (2): 556–65. Available from: <https://doi.org/10.1177/1362361320969258>.
- Harikumar A, Evans DW, Dougherty CC, Carpenter KLH, Michael AM. A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Connect*. 2021; 11 (4): 253–63. Available from: <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0865>.
- Borserio BJ, Sharpley CF, Bitsika V, Sarmukadam K, Fourie PJ, Agnew LL. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev Neurosci*. 2021; 32 (6): 597–613. Available from: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0132>.
- Liang S, Deng W, Li X, Greenshaw AJ, et al. Biotypes of major depressive disorder: Neuroimaging evidence from resting-state default mode network patterns. *Neuroimage Clin*. 2020; 28: 102514. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102514>.
- Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20 (10): 593–608. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>.
- Preminger S, Harmelech T, Malach R. Stimulus-free thoughts induce differential activation in the human default network. *Neuroimage*. 2011; 54 (2): 1692–702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.036>.
- Andrews-Hanna JR, Saxe R, Yarkoni T. Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses. *Neuroimage*. 2014; 91: 324–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.032>. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24486981; PMCID: PMC4001766.
- Konishi M, McLaren DG, Engen H, Smallwood J. Shaped by the Past: The Default Mode Network Supports Cognition that Is Independent of Immediate Perceptual Input. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0132209. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132209>.
- Kernbach JM, Yeo BTT, Smallwood J, Margulies DS, Thiebaut de Schotten M, Walter H, Sabuncu MR, Holmes AJ, Gramfort A, Varoquaux G, Thirion B, Bzdok D. Subspecialization within default mode nodes characterized in 10,000 UK Biobank participants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115 (48): 12295–300. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1804876115>.
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C, Buckner RL. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol*. 2010; 104 (1): 322–35. Available from: <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>.
- Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*.

- 2012; 62 (2): 938–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>.
16. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging*. 2019; 28 (4): 189–96. Available from: <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000214>.
  17. Ebrahimzadeh E, Saharkhiz S, Rajabion L, Oskouei HB, Seraji M, Fayaz F, et al. Simultaneous electroencephalography-functional magnetic resonance imaging for assessment of human brain function. *Front Syst Neurosci*. 2022; 16: 934266. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.934266>.
  18. Gabrielsen TP, Anderson JS, Stephenson KG, Beck J, King JB, Kellams R, Top DN Jr, Russell NCC, Anderberg E, Lundwall RA, Hansen B, South M. Functional MRI connectivity of children with autism and low verbal and cognitive performance. *Mol Autism*. 2018; 9: 67. DOI: 10.1186/s13229-018-0248-y.
  19. Li J, Xu L, Zheng X, Fu M, Zhou F, Xu X, et al. Common and Dissociable Contributions of Alexithymia and Autism to Domain-Specific Interoceptive Dysregulations: A Dimensional Neuroimaging Approach. *Psychother Psychosom*. 2019; 88 (3): 187–89. DOI: 10.1159/000495122.
  20. Sachs ME, Habibi A, Damasio A, Kaplan JT. Decoding the neural signatures of emotions expressed through sound. *Neuroimage*. 2018; 174: 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.058. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501874.
  21. Hlinka J, Alexakis C, Diukova A, Liddle PF, Auer DP. Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: an inter-subject analysis. *Neuroimage*. 2010; 53 (1): 239–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.002>.
  22. Al-Ezzi A, Kamel N, Faye I, Gunaseli E. Analysis of Default Mode Network in Social Anxiety Disorder: EEG Resting-State Effective Connectivity Study. *Sensors (Basel)*. 2021; 21 (12): 4098. Available from: <https://doi.org/10.3390/s21124098>.
  23. Das A, de Los Angeles C, Menon V. Electrophysiological foundations of the human default-mode network revealed by intracranial-EEG recordings during resting-state and cognition. *Neuroimage*. 2022 ; 250: 118927. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118927>.
  24. Mishra A, Englitz B, Cohen MX. EEG microstates as a continuous phenomenon. *Neuroimage*. 2020; 208: 116454. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116454>. Epub 2019 Dec 10.
  25. Milz P, Faber PL, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates--Associations with modalities of thinking. *Neuroimage*. 2016; 125: 643–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.023>.
  26. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, Xanthopoulos P, Sakkalis V, Vanrumste B. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2008; 5: 25. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>.
  27. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W, Shah NJ. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88214. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>.
  28. Whittingstall K, Bartels A, Singh V, Kwon S, Logothetis NK. Integration of EEG source imaging and fMRI during continuous viewing of natural movies. *Magn Reson Imaging*. 2010; 28 (8): 1135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.042>.
  29. The Doman-Delacato treatment of neurologically handicapped children. *Neurology*. 1968; 18 (12): 1214–6. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.18.12.1214>.
  30. Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol*. 2017; 128 (10): 2070–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>.
  31. Duan Y, Wang J. Design of Semiautomatic Digital Creation System for Electronic Music Based on Recurrent Neural Network. *Comput Intell Neurosci*. 2022; 2022: 5457376. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/5457376>.
  32. Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates--Associations with modalities of thinking. *Neuroimage*. 2016; 125: 643–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.023>.
  33. Poldrack RA, Mumford JA, Nichols TE. *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press. 17 p. Available from: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511895029>.
  34. Sarter M, Fritschy JM. Reporting statistical methods and statistical results in EJN. *Eur J Neurosci*. 2008; 28 (12): 2363–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06581.x>.
  35. Lopes Da Silva FH, Storm Van Leeuwen W. The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci Lett*. 1977; 6 (2-3): 237–41. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/0304-3940\(77\)90024-6](https://www.doi.org/10.1016/0304-3940(77)90024-6).
  36. Klimesch W.  $\alpha$ -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16 (12): 606–17. Available from: <https://www.doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>.
  37. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999; 29 (2–3): 169–95. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00056-3](https://www.doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00056-3).
  38. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*. 2007; 53 (1): 63–88. Available from: <https://www.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>.
  39. Klimesch W, Doppelmayr M, Hanslmayr S. Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Prog Brain Res*. 2006; 159: 151–65. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59010-7](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59010-7).

## References

1. Descartes R. *Discours de la methode pour bien conduire sa raison, et chercher la verité dans les sciences. Plus la dioptrique et les meteores, qui sont essais de cette methode*. Rev., & corr. en cette derniere ed. France, Paris. Theodore Girard, 1668; 4 (413): 31.
2. Yeshurun Y, Nguyen M, Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Nat Rev Neurosci*. 2021; 22 (3): 181–92. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00420-w>.
3. Zadbood A, Chen J, Leong YC, Norman KA, Hasson U. How We Transmit Memories to Other Brains: Constructing Shared Neural Representations Via Communication. *Cereb Cortex*. 2017; 27 (10): 4988–5000. Available from: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx202>.
4. Parsons N, Bowden SC, Vogrin S, D'Souza WJ. Default mode network dysfunction in idiopathic generalised epilepsy. *Epilepsy Res*. 2020; 159: 106254. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106254>.
5. Bathelt J, Geurts HM. Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence. *Autism*. 2021; 25 (2): 556–65. Available from: <https://doi.org/10.1177/1362361320969258>.
6. Harikumar A, Evans DW, Dougherty CC, Carpenter KLH, Michael AM. A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Connect*. 2021; 11 (4): 253–63. Available from: <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0865>.
7. Borserio BJ, Sharpley CF, Bitsika V, Sarmukadam K, Fourie PJ, Agnew LL. Default mode network activity in depression subtypes. *Rev Neurosci*. 2021; 32 (6): 597–613. Available from: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0132>.
8. Liang S, Deng W, Li X, Greenshaw AJ, et al. Biotypes of major depressive disorder: Neuroimaging evidence from resting-state default mode network patterns. *Neuroimage Clin*. 2020; 28: 102514. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102514>.

9. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20 (10): 593–608. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>.
10. Preminger S, Harmelech T, Malach R. Stimulus-free thoughts induce differential activation in the human default network. *Neuroimage*. 2011; 54 (2): 1692–702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.036>.
11. Andrews-Hanna JR, Saxe R, Yarkoni T. Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses. *Neuroimage*. 2014; 91: 324–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.032>. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24486981; PMCID: PMC4001766.
12. Konishi M, McLaren DG, Engen H, Smallwood J. Shaped by the Past: The Default Mode Network Supports Cognition that Is Independent of Immediate Perceptual Input. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0132209. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132209>.
13. Kernbach JM, Yeo BTT, Smallwood J, Margulies DS, Thiebaut de Schotten M, Walter H, Sabuncu MR, Holmes AJ, Gramfort A, Varoquaux G, Thirion B, Bzdok D. Subspecialization within default mode nodes characterized in 10,000 UK Biobank participants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115 (48): 12295–300. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1804876115>.
14. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C, Buckner RL. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol*. 2010; 104 (1): 322–35. Available from: <https://doi.org/10.1152/jn.00830.2009>.
15. Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*. 2012; 62 (2): 938–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>.
16. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging*. 2019; 28 (4): 189–96. Available from: <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000214>.
17. Ebrahimzadeh E, Saharkhiz S, Rajabion L, Oskouei HB, Seraji M, Fayaz F, et al. Simultaneous electroencephalography-functional magnetic resonance imaging for assessment of human brain function. *Front Syst Neurosci*. 2022; 16: 934266. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.934266>.
18. Gabrielsen TP, Anderson JS, Stephenson KG, Beck J, King JB, Kellems R, Top DN Jr, Russell NCC, Anderberg E, Lundwall RA, Hansen B, South M. Functional MRI connectivity of children with autism and low verbal and cognitive performance. *Mol Autism*. 2018; 9: 67. DOI: 10.1186/s13229-018-0248-y.
19. Li J, Xu L, Zheng X, Fu M, Zhou F, Xu X, et al. Common and Dissociable Contributions of Alexithymia and Autism to Domain-Specific Interoceptive Dysregulations: A Dimensional Neuroimaging Approach. *Psychother Psychosom*. 2019; 88 (3): 187–89. DOI: 10.1159/000495122.
20. Sachs ME, Habibi A, Damasio A, Kaplan JT. Decoding the neural signatures of emotions expressed through sound. *Neuroimage*. 2018; 174: 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.058. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501874.
21. Hlinka J, Alexakis C, Diukova A, Liddle PF, Auer DP. Slow EEG pattern predicts reduced intrinsic functional connectivity in the default mode network: an inter-subject analysis. *Neuroimage*. 2010; 53 (1): 239–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.002>.
22. Al-Ezzi A, Kamel N, Faye I, Gunaseli E. Analysis of Default Mode Network in Social Anxiety Disorder: EEG Resting-State Effective Connectivity Study. *Sensors (Basel)*. 2021; 21 (12): 4098. Available from: <https://doi.org/10.3390/s21124098>.
23. Das A, de Los Angeles C, Menon V. Electrophysiological foundations of the human default-mode network revealed by intracranial-EEG recordings during resting-state and cognition. *Neuroimage*. 2022 ; 250: 118927. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118927>.
24. Mishra A, Englitz B, Cohen MX. EEG microstates as a continuous phenomenon. *Neuroimage*. 2020; 208: 116454. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116454>. Epub 2019 Dec 10.
25. Milz P, Faber PL, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates--Associations with modalities of thinking. *Neuroimage*. 2016; 125: 643–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.023>.
26. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, Xanthopoulos P, Sakkalis V, Vanrumste B. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2008; 5: 25. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>.
27. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W, Shah NJ. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88214. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>.
28. Whittingstall K, Bartels A, Singh V, Kwon S, Logothetis NK. Integration of EEG source imaging and fMRI during continuous viewing of natural movies. *Magn Reson Imaging*. 2010; 28 (8): 1135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.042>.
29. The Doman-Delacato treatment of neurologically handicapped children. *Neurology*. 1968; 18 (12): 1214–6. Available from: <https://doi.org/10.1212/wnl.18.12.1214>.
30. Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol*. 2017; 128 (10): 2070–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>.
31. Duan Y, Wang J. Design of Semiautomatic Digital Creation System for Electronic Music Based on Recurrent Neural Network. *Comput Intell Neurosci*. 2022; 2022: 5457376. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/5457376>.
32. Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates--Associations with modalities of thinking. *Neuroimage*. 2016; 125: 643–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.023>.
33. Poldrack RA, Mumford JA, Nichols TE. *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press. 17 p. Available from: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511895029>.
34. Sarter M, Fritschy JM. Reporting statistical methods and statistical results in *EJN*. *Eur J Neurosci*. 2008; 28 (12): 2363–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06581.x>.
35. Lopes Da Silva FH, Storm Van Leeuwen W. The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci Lett*. 1977; 6 (2-3): 237–41. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/0304-3940\(77\)90024-6](https://www.doi.org/10.1016/0304-3940(77)90024-6).
36. Klimesch W.  $\alpha$ -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*. 2012; 16 (12): 606–17. Available from: <https://www.doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>.
37. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999; 29 (2–3): 169–95. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00056-3](https://www.doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00056-3).
38. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*. 2007; 53 (1): 63–88. Available from: <https://www.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>.
39. Klimesch W, Doppelmayr M, Hanslmayr S. Upper alpha ERD and absolute power: their meaning for memory performance. *Prog Brain Res*. 2006; 159: 151–65. Available from: [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59010-7](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59010-7).

## ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

В. П. Патракеева <sup>✉</sup>, Л. К. Добродеева

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени Н. П. Лавёрова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

ЛХ характеризуется значительным увеличением лимфатических узлов и наличием редких клеток Ходжкина и Штернберга-Рид. Патогенез до конца не изучен. Риск развития может увеличиваться при иммуносупрессии, у пациентов с ВИЧ, трансплантацией паренхиматозных органов, аутоиммунными состояниями и т. д. Возможность дифференцировать патогенетические и защитные иммунные реакции при этой болезни позволит помочь разобраться в причинах заболевания и прогнозах лечения. Цель работы — определить особенности иммунных реакций при ЛХ в зависимости от длительности болезни и уровня циркулирующих лимфоцитов. Обследовано 134 пациента с ЛХ. Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. На лимфоцитах методами непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии определяли экспрессию маркеров лимфоцитов. В сыворотке крови методом ИФА определяли содержание цитокинов, иммуноглобулинов, аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Проведен сравнительный анализ иммунных реакций в зависимости от содержания лимфоцитов в периферической крови. Установлено, что длительное течение ЛХ сопряжено со снижением числа функционально активных Т-лимфоцитов, нарастанием нейтропении и моноцитопении, на фоне повышения активности реактивных реакций и аутосенсibilизации. При лимфопении погибают преимущественно малые лимфоциты, их концентрация снижается в 3 раза; лимфопения ассоциирована с дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов и касается как зрелых, так и незрелых Т-клеток, концентрации которых в крови падают в 2,5–3 раза, при этом содержание В-лимфоцитов не претерпевает резких изменений. Прогрессирование болезни сопровождается сокращением резервов регуляции лимфоцитарного гомеостаза со стороны гранулоцитов и моноцитов с нарастанием нейтропении и моноцитопении.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, аутосенсibilизация, лимфопения, лимфоцитоз, реакины, антителозависимая цитотоксичность

**Финансирование:** работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации 122011300377-5.

**Вклад авторов:** Л. К. Добродеева — планирование исследования, сбор, обработка и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка рукописи; В. П. Патракеева — обработка данных, анализ литературы, подготовка рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 7 декабря 2016 г., протокол № 6 от 14 февраля 2022 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. (2013 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Павловна Патракеева  
пр. Никольский, д. 20, г. Архангельск, 163020, Россия; patrakeeva.veronika@yandex.ru

**Статья получена:** 07.04.2023 **Статья принята к печати:** 04.06.2023 **Опубликована онлайн:** 21.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.018

## IMMUNE RESPONSES ASSOCIATED WITH HODGKIN LYMPHOMA

Patrakeeva VP <sup>✉</sup>, Dobrodeeva LK

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

HL is characterized by significantly enlarged lymph nodes and the presence of rare Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Pathogenesis is not fully understood. The increase in the disease risk can be associated with immunosuppression, HIV, parenchymal organ transplantation, autoimmune disorders, etc. The possibility of differentiating pathogenetic and protective immune responses associated with this disease will help understand the causes of the disease and the treatment prognosis. The study was aimed to determine the features of immune responses in HL depending on the disease duration and the circulating lymphocyte counts. A total of 134 patients with HL were assessed. The cytogram and phagocytosis were assessed in blood smears stained by the Wright-Giemsa procedure. The expression of lymphocyte markers in lymphocytes was determined using the indirect immunoperoxidase technique and flow cytometry. Serum levels of cytokines, immunoglobulins, autoantibodies and circulating immune complexes were assessed by enzyme immunoassay. Comparative analysis of the immune responses depending on peripheral blood leukocyte counts is provided. It has been found that prolonged HL course is associated with the decrease in the functionally active T cell counts, progressive neutropenia and monocytopenia, along with the increased activity of the reaginic reactions and autosensitization. In individuals with lymphocytopenia, mainly small lymphocytes die, the 3-fold decrease in the counts of such lymphocytes is observed; lymphocytopenia is associated with the deficiency of circulating T cells, both mature and immature, the concentrations of which decrease by 2.5–3 times, while B cell counts show no dramatic changes. The disease progression is associated with reduction of the lymphocyte homeostasis control by granulocytes and monocytes, along with progressive neutropenia and monocytopenia.

**Keywords:** Hodgkin disease, autosensitization, lymphopenia, lymphocytosis, reagins, antibody-dependent cytotoxicity

**Funding:** the study was performed as part of the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations, Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project №122011300377-5).

**Author contribution:** Dobrodeeva LK — study planning, data acquisition, processing and interpretation, literature review, manuscript writing; Patrakeeva VP — data processing, literature review, manuscript writing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, the Ural branch of RAS (protocol № 4 of 7 December 2016, protocol № 6 of 14 February 2022) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1975, rev. 2013).

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika P. Patrakeeva  
Nikolsky prospect, 20, Arkhangelsk, 163020, Russia; patrakeeva.veronika@yandex.ru

**Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 04.06.2023 **Published online:** 21.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.018

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина, ЛХ) — лимфопролиферативное заболевание, этиологию которого обсуждают до сих пор. Прежде всего, решается вопрос происхождения клеток, поражаемых при данной болезни. Фактически лимфатический узел преобразуется в гранулема, в которой неравномерно располагаются скопления лимфоидных, ретикулярных, плазматических клеток, а также нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Главным диагностическим признаком являются одноклеточные клетки Ходжкина — клетки с резко базофильной цитоплазмой, с крупными ядрышками, активно делящиеся. Путем эндогенного митоза клетка Ходжкина трансформируется в многоклеточную клетку Штернберга–Рид, которая имеет цитоплазму с меньшим числом базофилов и не отличается высокой скоростью деления [1]. Данные клетки активно взаимодействуют со своим микроокружением, создают оптимальные условия для роста за счет аутомедиаторов и паракринных медиаторов клеточной пролиферации, ингибирования апоптоза и подавления цитотоксических клеток [2]. Клетки Штернберга–Рид теряют большую часть своей В-клеточной идентичности, включая В-клеточные рецепторы, и не подвергаются запрограммированной клеточной гибели. Известно, что иммуносупрессия (ВИЧ, инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр, аутоиммунные заболевания и т. д.) значительно увеличивает риск формирования лимфомы [3]. Инфекции, вызванные такими вирусами, как респираторно-синцитиальные, аденовирусы, вирусы парагриппа, коксаки ЕСНО, вирусы герпеса и многие другие, обладают цитопатическим эффектом, т. е. приводят к дегенеративным изменениям в клеточных структурах, влияющим в дальнейшем на пролиферативную активность клеток, и реализуют антиапоптотический эффект. Они в одинаковой степени поражают клетки различного происхождения, в том числе культуры, не имеющие лимфоидных элементов. Изучение особенностей функционирования иммунной системы при пролиферативных заболеваниях необходимо для понимания возможностей иммунной защиты организма при данном заболевании.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 134 пациента с уточненным диагнозом ЛХ, обратившихся в МК «Биокор» (г. Архангельск, Россия). Изучение иммунного статуса и гемограмм у больных проведено в периоды ремиссии. Критерии включения: пациенты любого пола; сроки заболеваемости — 2–18 лет; продолжительность ремиссии — от 5 месяцев до 2,5 лет. Диагноз подтвержден гистологически: наличие клеток Ходжкина установлено во всех случаях, клетки Штернберга–Рид выявлены у 78 больных (58,21%). При постановке диагноза поражение лимфатических узлов смешанно-клеточного варианта установлено у 98 больных (73,13%), в остальных случаях преобладал нодулярный склероз. Локализация поражения лимфатических узлов была следующей: преимущественно подмышечная (125 случаев; 93,28%), средостенная (65 случаев; 48,51%) или паховая области (52 случая; 38,81%); поднижнечелюстные лимфатические узлы были поражены редко — у 21 пациента (15,67%). Цитограмму и фагоцитоз изучали в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, подсчет производили из расчета на 100 клеток. На лимфоцитах методом непрямой иммунопероксидазной реакции и проточной цитометрии (Epics XL; США) определяли

экспрессию маркеров лимфоцитов. В сыворотке крови определяли содержание цитокинов IL1 $\beta$ , IL2, IL4, IL10, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  (Bender MedSystems; Австрия), анти-dsDNA, IgG, IgA, IgM (ORGenTec Diagnostika; Германия), IgE (Monobind; США), циркулирующие иммунные комплексы — методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Multiscan MC» (ThermoFisher Scientific Inc., Финляндия) и автоматическом анализаторе «Evolis» (Bio-Rad; США). Результаты исследования обработаны с применением пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft; США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерий Шапиро–Уилка. Описание полученных данных проводили при помощи среднего значения и стандартного отклонения, частоты повышенных концентраций. Статистически значимые отличия между группами выявляли, используя параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, а также непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при *p* не более 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ средних значений показателей иммунного статуса в зависимости от содержания лимфоцитов в венозной периферической крови (табл. 1).

Увеличение содержания лимфоцитов сопровождается активизацией нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Активизация нейтрофилов наблюдается в 62% случаев ЛХ с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов в периферической венозной крови. Повышение содержания нейтрофилов сопровождается сдвигом влево; содержание палочкоядерных нейтрофилов заметно выше в случаях отсутствия лимфопении. Известно, что активизация пролиферации нейтрофильных лейкоцитов сопровождается повышением экспрессии CD10, что ассоциировано с увеличением возможности клетки отвечать на множество воспалительных пептидов [4–8]. В случаях лимфопении реакция со стороны нейтрофильных гранулоцитов отсутствует. Повышение содержания нейтрофилов у больных с ЛХ при нормальном или повышенном уровне содержания лимфоцитов сопровождается также увеличением содержания моноцитов, признаками активизации их пролиферации и повышением содержания промоноцитов. Итак, ЛХ при нормальном содержании в крови лимфоцитов сопровождают нейтроцитоз и моноцитоз, в то время как при выраженной лимфопении частота выявления повышенных концентраций моноцитов и нейтрофилов была в 4 раза ниже. Данная реакция очень похожа на реакцию организма на глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды давно используют для лечения нейтропении [9–12], они оказывают влияние на миграцию родоначальных клеток, грануломоноцитарных клеток-предшественников в кровь из костного мозга, с повышением числа колониеобразующих клеток в 2–4 раза, они стимулируют продукцию колониестимулирующих факторов моноцитами, выход зрелых гранулоцитов из костного мозга в кровь, их перераспределение в сосудистом русле и миграцию [13–16]. Остается открытым вопрос: что происходит при лимфопении у больных ЛХ — отсутствие реакции глюкокортикоидов, или гормоны не оказывают существенного влияния на все указанные выше процессы? Установлено, что статистически значимым фактором, оказывающим влияние на формирование лимфопении при ЛХ, оказалась длительность заболевания: при периоде

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в венозной периферической крови больных при ЛХ ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	Лимфоцитоз ( $n = 73$ )	Лимфопения ( $n = 61$ )
Лейкоциты, $10^9$ кл/л	11,54 ± 0,29	5,86 ± 0,28
Нейтрофилы, %	49,05 ± 0,19	36,69 ± 0,21
Нейтрофилы, $10^9$ кл/л	5,66 ± 0,19	2,15 ± 0,21 ***
Частота нейтроцитоза, к-во / %	62 / 84,93	8 / 13,11
Частота нейтропении, к-во / %	1 / 1,37	27 / 44,26
Моноциты, $10^9$ кл/л	1,98 ± 0,06	0,67 ± 0,05 ***
Частота моноцитоза, к-во / %	59 / 80,82	12 / 19,67
Лимфоциты, %	31,46 ± 0,18	36,69 ± 0,21
Лимфоциты, $10^9$ кл/л	3,63 ± 0,15	1,24 ± 0,06 ***
Лимфоцитограмма:		
малые, $10^9$ кл/л	1,93 ± 0,12	0,92 ± 0,04 ***
средние, $10^9$ кл/л	1,51 ± 0,05	0,29 ± 0,01 ***
большие, $10^9$ кл/л	0,19 ± 0,03	0,15 ± 0,02
Зрелые Т-лимфоциты CD3 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	1,66 ± 0,09	0,55 ± 0,09 ***
Незрелые Т-лимфоциты, $10^9$ кл/л	1,39 ± 0,07	0,06 ± 0,01 ***
Дефицит CD3 <sup>+</sup> , к-во / %	22 / 30,14	61 / 100
В-лимфоциты, CD19–20 <sup>+</sup> , %	15,55 ± 0,32	50,81 ± 0,19 ***
В-лимфоциты, CD19–20 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,57 ± 0,06	0,63 ± 0,05
Повышение CD19 <sup>+</sup> , к-во / %	62 / 84,93	53 / 86,88
CD16 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,43 ± 0,06	0,21 ± 0,04 **
CD10 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,47 ± 0,04	0,34 ± 0,05 *
CD71 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,63 ± 0,05	0,31 ± 0,06 **
CD25 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,51 ± 0,04	0,42 ± 0,03 *
HLADR11 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,55 ± 0,05	0,47 ± 0,07
CD8 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,76 ± 0,05	0,21 ± 0,06 ***
CD4 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,52 ± 0,02	0,58 ± 0,06
CD95 <sup>+</sup> , $10^9$ кл/л	0,45 ± 0,05	0,28 ± 0,05 **
Кортизол, нмоль/л	218,32 ± 10,34	129,48 ± 9,67 **
Норадреналин, нмоль/л (в положении лежа)	1,59 ± 0,27	9,22 ± 0,51 **

Примечание: \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \* —  $p < 0,05$ .

болезни до двух лет (68 человек) практически у всех больных (61 человек; 89,71%) не наблюдали лимфопении; и, напротив, при продолжительном течении болезни — четыре и более лет (52 больных) — снижение абсолютного содержания лимфоцитов установлено в 46 случаях (88,46%). Лимфопения, формирующаяся при длительном течении заболевания, обуславливает нарастание уровня дефицита циркулирующих зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и взаимосвязана со снижением уровней циркулирующих нейтрофилов и моноцитов ( $p < 0,001$ ).

Нейтропения ( $< 2 \times 10^9$  кл/л) выявлена в 19 случаях (31,14%), моноцитопения ( $< 0,2 \times 10^9$  кл/л) — у 6 больных (9,84%). Учитывая, что нейтрофильные гранулоциты и моноциты секретируют значительное разнообразие интерлейкинов, способных изменять рецепторную активность клеток, их адгезивные, миграционные способности и хемотаксис, а также активирующие, колониестимулирующие и митогенные продукты, можно полагать, что изменение их содержания является неблагоприятным критерием прогноза течения болезни. Нейтрофилы не только являются важными эффекторными клетками, но и регулируют, формируют реакции лимфоцитов. Они активно участвуют в формировании паракринного цитокинового профиля, секретируя все известные цитокины, участвуют в апоптозе, обуславливают

антителозависимую цитотоксичность и формируют внеклеточные ловушки [17–22]. В активированном состоянии под влиянием IFN $\gamma$  нейтрофилы экспрессируют высокоаффинный CD64 (Fc $\gamma$ RI), обеспечивающий антителозависимую цитотоксичность [23–29]. Можно полагать, что снижение активности реакции со стороны нейтрофилов является отражением истощения резервных возможностей регуляции лимфопролиферативных процессов, миграции и рециркуляции лимфоцитов. Подобная закономерность проявляется и относительно реакции моноцитов. Моноциты, так же как и нейтрофильные лейкоциты, формируют цитокиновый профиль, секретируют колониестимулирующие факторы, обеспечивают фагоцитоз и антителозависимую цитотоксичность [30–37]. Вероятно, что влияние моноцитов более пролонгировано, поскольку содержание тканевых моноцитов в несколько раз превышает уровень содержания тканевых нейтрофилов, а продолжительность жизни тканевых моноцитов может составлять несколько лет. Таким образом, реакции активизации нейтрофилов и моноцитов при ЛХ могут компенсировать функциональную недостаточность лимфоцитов, а также выполнять регуляторные функции поддержания той части лимфоцитов, которые еще сохранили возможность выполнения своих функциональных обязанностей.

Таблица 2. Содержание цитокинов, иммуноглобулинов и аутоантител в венозной периферической крови больных при ЛХ ( $M \pm m$ )

Исследуемые параметры	Лимфоцитоз ( $n = 73$ )	Лимфопения ( $n = 61$ )
IL1 $\beta$ , пг/мл	4,37 $\pm$ 0,06	1,57 $\pm$ 0,05 ***
IL2, пг/мл	8,34 $\pm$ 0,15	6,32 $\pm$ 0,19 **
IL4, пг/мл	15,29 $\pm$ 0,22	12,36 $\pm$ 0,23
IL10, пг/мл	1,57 $\pm$ 0,07	1,79 $\pm$ 0,05
IFN $\gamma$ , пг/мл	21,58 $\pm$ 0,12	10,94 $\pm$ 0,09 **
TNF $\alpha$ , пг/мл	24,43 $\pm$ 0,23	11,67 $\pm$ 0,13 **
IgM, г/л	1,62 $\pm$ 0,19	1,98 $\pm$ 0,22
IgG, г/л	21,34 $\pm$ 0,59	19,85 $\pm$ 0,41 *
IgA, г/л	0,92 $\pm$ 0,08	1,52 $\pm$ 0,11 ***
IgE, МЕ/мл	108,13 $\pm$ 2,35	194,45 $\pm$ 3,89 ***
Частота повышенных IgE, к-во / %	25 / 34,25	49 / 80,32
Анти dsDNA, ед/мл	73,29 $\pm$ 1,51	116,52 $\pm$ 3,58***
Частота повышенных анти dsDNA, к-во / %	32 / 50,68	48 / 96,72
Частота повышенных ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы), к-во / %	51 / 69,86	55 / 78,68

Примечание: \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \* —  $p < 0,05$ .

При наличии достаточно высоких концентраций нейтрофилов и моноцитов выявляются некоторые благоприятные особенности клеточного состава лейкоцитов: в среднем нормальное содержание зрелых Т-клеток, в то время как на фоне лимфопении регистрируется дефицит CD3<sup>+</sup>, а частота его выявления в 2,5 раза чаще; преобладание клеточноопосредованной цитотоксичности над хелперным влиянием Т-лимфоцитов; и наконец, достаточно высокий уровень резерва лимфоцитов, способных для дальнейшей дифференциации. В составе циркулирующих лимфоцитов у больных наибольший удельный вес составляют малые лимфоциты, относящиеся к неактивным клеткам – носителям генетической информации. Считается, что у практически здоровых людей малые (обычно темные, голые) лимфоциты размерами 6–8 мкм занимают 10–15% от всей циркулирующей в венозной крови популяции лимфоцитов [38–41]. Значительное увеличение содержания в крови малых лимфоцитов (до 53,17 и 74,19% от общего содержания лимфоцитов) у больных с диагнозом «болезнь Ходжкина» свидетельствует о наличии при этой болезни активизации процесса рециркуляции лимфоцитов. Известно, что рециркуляция лимфоцитов открывает доступ лимфоцитам к любой части тела и обеспечивает межклеточные взаимодействия и взаимодействие лимфоидных образований и лимфатических узлов, а также сохранение адаптивного содержания циркулирующих в крови лимфоцитов.

Наиболее резкие различия выявлены относительно содержания зрелых Т-клеток CD3<sup>+</sup> с выраженным дефицитом их содержания на фоне лимфопении. Недостаток содержания зрелых циркулирующих Т-клеток на фоне лимфопении выявлен у всех больных, в то время как при отсутствии лимфопении дефицит зрелых Т-лимфоцитов выявлен только в 30% случаев. Однако эта существенная разница фактически не оказала влияние на уровень активированных Т-клеток, а также содержание Т-хелперов. А вот концентрация Т-цитотоксических клеток на фоне лимфопении была в 3 раза ниже. Следует иметь в виду, что резкое снижение общего содержания лимфоцитов происходит не только за счет Т-цитотоксических клеток, но и в равной степени за счет лимфоцитов, не имеющих на мембране CD3, и удельный вес этих клеток достаточно велик

(38,57%). Итак, прогрессирование болезни и длительное ее течение сопряжены со снижением общего содержания лимфоцитов преимущественно за счет CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-цитотоксических клеток и неидентифицированных лимфоцитов. Снижение практически в 2 раза содержания лимфоцитов, меченных к апоптозу, косвенно указывает, что уровень активности лимфопрлиферации у больных на фоне лимфопении значительно ниже. Действительно, функциональная активность лимфоцитов при ЛХ снижена: ниже уровень бласттрансформации, индуцированной фитогемагглютинином (соответственно 22,56  $\pm$  1,13 и 43,24  $\pm$  1,89%); на фоне лимфопении ниже содержание активированных Т-клеток, особенно клеток с рецептором к IL2. Проллиферирующая часть лимфоцитов (CD10<sup>+</sup>), вероятно, относится преимущественно к В-клеткам: и тех, и других больше на фоне лимфопении; при лимфопении выше концентрации аутоантител к dsDNA и реагинов (IgE), а также Т-клеток с рецептором к Fc $\gamma$  CD23<sup>+</sup>. Содержание В-лимфоцитов было заметно выше нормы в 85–87% соответственно на фоне умеренного увеличения общего содержания лимфоцитов и при лимфопении; абсолютные уровни содержания В-лимфоцитов в среднем у больных обеих групп было практически одинаковым (табл. 2).

Снижение активности эффекторных клеток касается и фагоцитов. Среди обследуемых лиц с нормальным уровнем лимфоцитов и лимфопенией дефицит фагоцитарной защиты регистрировали соответственно у 65 (89,04%) и 60 (98,36%) пациентов. Но наиболее выраженные различия выявлены относительно фагоцитарной активности моноцитов: процент активно фагоцитирующих моноцитов был очень низкий — при нормальном содержании лимфоцитов он был равен 21,35  $\pm$  1,33%, а на фоне лимфопении уровень фагоцитирующих клеток составил 9,57  $\pm$  0,27%. Снижение функциональной активности эффекторных клеток, особенно моноцитов, возможно, является одним из главных факторов, имеющих патогенетическое значение в возникновении ЛХ. Наличие высоких концентраций циркулирующих иммунных комплексов у 69 и 78% обследуемых подтверждает несостоятельность фагоцитарной способности макрофагов в этой ситуации. Может быть, некоторое значение имеют аутоантитела, секрета которых явно активирована при заболевании, либо активизация синтеза IgE. Известно, что синтез



антител данного класса (реагинов) связан с низкими дозами антигена и длительностью антигенного влияния. Реагины обладают наиболее выраженной чувствительностью, они выявляют даже конформационные изменения антигена и осуществляют одну из самых сильных эффективных реакций антителозависимой цитотоксичности.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для ЛХ характерны изменение структуры лимфатического узла и формирование воспалительного микроокружения опухоли за счет перекрестного взаимодействия клеток Ходжкина и Штернберга–Рид с иммунным инфильтратом [42, 43]. Результаты исследований позволили разработать различные варианты лечения ЛХ, включая терапию с использованием направленных малых молекул, конъюгатов антител–лекарство и блокады контрольных точек [44, 45]. Однако сведений о функциональной активности иммунокомпетентных клеток при влиянии воспалительного микроокружения в зависимости от длительности заболевания недостаточно. Нами установлено, что при ЛХ развивается иммунный ответ с активизацией клеточно-опосредованных и антителозависимых реакций по изоляции и клиренсу патогена в лимфоцитах или самого трансформированного лимфоцита. При этом использованы, вероятно, все возможности вплоть до резервных и довольно рискованных защитных механизмов, таких как активизация синтеза аутоантител и иммуноглобулинов особого класса — IgE, обуславливающих реакции повышенного типа. Скорее всего, и нодулярный склероз лимфатических узлов также является вынужденной в данной ситуации формой изоляции патогена. После интенсивной или длительной борьбы может развиваться этап снижения резервов иммунной защиты и наступить период лимфоцитарного истощения. Он характеризуется дефицитом зрелых Т-клеток со всеми его последствиями. Вопрос о происхождении клеток Ходжкина и последующих за ними клеток Штернберга–Рид. Наличие на мембране этих клеток иммуноглобулинов, рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (FcγR), а также иммунных комплексов и, главное, способность этих клеток к фагоцитозу, свидетельствуют в пользу макрофагального происхождения этих клеток. Эта позиция все еще обсуждается. Но если считать, что инициация иммунной реакции фагоцитирующими и презентующими клетками предопределяет дальнейшую ее активность, то можно согласиться со всеми трудностями изоляции патогена, если тот самый патоген сохраняется или даже

размножается в фагоците. Во всяком случае, по нашим данным, моноциты обследованных больных крайне малоактивны, регистрируется накопление очень высоких концентраций ЦИК, которые утилизируют фактически только моноциты. В пользу этого мнения говорит и факт снижения содержания в крови мононуклеаров CD16<sup>+</sup> при прогрессировании болезни на фоне лимфопении. Известно, что экспрессия гена, кодирующего белок CD16, не ассоциирована с активностью фагоцитоза и присуща клеткам, активно секретирующим цитокины. Таким образом, лимфопения при болезни фактически является этапом истощения резервов поддержания иммунного гомеостаза в результате функциональной недостаточности фагоцитов и клеток, обладающих антителозависимой цитотоксичностью. Дисбаланс ответных реакций катехоламинов и кортизола обуславливает эту стадию истощения. При этом содержание катехоламинов в отличие от кортизола не снижается даже тогда, когда стресс становится привычным [46–48]. С этих позиций лимфопения при ЛХ с достаточно большой долей вероятности является критерием неблагоприятного прогноза. Такая лимфопения ассоциирована со снижением числа не только активированных Т-лимфоцитов, но и с дефицитом дифференцированных иммунокомпетентных клеток.

## ВЫВОДЫ

Основные события при ЛХ, развивающиеся в лимфоидных органах, заключаются в гибели лимфоцитов. Лимфоциты, вероятно, погибают в результате резко выраженной антителозависимой цитотоксичности, в которой участвуют нейтрофильные гранулоциты, моноциты, а впоследствии эозинофилы и макрофаги. Антитела, обеспечивающие данные реакции, относятся преимущественно к IgA и IgE. Поддерживают эту реакцию IL1β и TNFα; известно, что TNFα индуцирует синтез IL1β и IL5, предотвращая апоптоз клеток [49]. Погибают преимущественно малые лимфоциты, их концентрации снижаются при лимфопении в 3 раза; лимфопения ассоциирована с дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов и касается как зрелых, так и незрелых Т-клеток, концентрация которых в крови падает при лимфопении в 2,5–3 раза, при этом содержание В-лимфоцитов не претерпевает резких изменений. Нарастание лимфопении, т. е. прогрессирование болезни, сопровождается сокращением резервов регуляции лимфоцитарного гомеостаза со стороны гранулоцитов и моноцитов с нарастанием нейтропении и моноцитопении.

## Литература

- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al, editors. Hematology: basic principles and practice. Elsevier, Philadelphia, 2017; p. 130.
- Liu Y, Abdul Razak FR, Terpstra M, et al. The mutational landscape of Hodgkin lymphoma cell lines determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2014; 28: 2248–51.
- Рамазанова Р. Д., Ратобольских А. В. Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфомы ходжкина у детей. *Университетская медицина Урала*. 2021; 7-3 (26): 34–35.
- Ship MA, Stefano GB, Switzer SN, Griffin JD, Reinherz EL. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991; 78: 1834–41.
- Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1997; 124 (6): 329–34. DOI: 10.1007/s004320050178.
- Marini O, Costa S, Bevilacqua D. Mature CD10<sup>+</sup> and immature CD10<sup>-</sup> neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells. *Blood*. 2017; 129 (10): 1343–56. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
- Ding L, Vezzani B, Khan N, Su J, Xu L, Yan G, et al. CD10 expression identifies a subset of human perivascular progenitor cells with high proliferation and calcification potentials. *Stem*

- Cells. 2020; 38 (2): 261–75. DOI: 10.1002/stem.3112.
8. Huang X, He C, Lin G, Lu L, Xing K, Hua X, et al. Induced CD10 expression during monocyte-to-macrophage differentiation identifies a unique subset of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 524 (4): 1064–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.042.
  9. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 328 с.
  10. Файнштейн Ф. Э. Апластические и гипопластические анемии. М.: Медицина, 1965; 215 с.
  11. Juutilainen A, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuitinen T, Pulkki K, Koivula I, et al. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Annals of Hematology*. 2011; 90 (12): 1467–75. DOI: 10.1007/s00277-011-1211-6.
  12. Zierath D, Tanzi P, Shibata D, Becker KJ. Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (3): 555–62. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.048.
  13. Bagby GC, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1980; 92: 241–248.
  14. Golde D, Cline M. Hormonal interactions with hemopoietin cells in vitro. *Transplantation Proceedings*. 1978; 10: 95–97.
  15. Wright DG, Fanci AS, Dale DC. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *The New England Journal of Medicine*. 1978; 298: 295–300.
  16. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine Reviews*. 2021; 41: 470–490. DOI: 10.1210/ENDREV/BNA002.
  17. Нехаев С. Г., Григорьев С. Г. Полиморфноядерные лейкоциты как система антиэндотоксикационной защиты организма. *Иммунология*. 2010; 31 (3): 116–8.
  18. Cascao R, Rosario HS, Fonseca JE. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatologica portuguesa*. 2009; 34 (2B): 313–26.
  19. Hen Y, Wu H, Winnall WR, Loveland KL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates human neutrophils to release preformed activin. *Immunology and Cell Biology*. 2011; 89 (8): 889–96.
  20. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 22 (3): 1–15. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
  21. Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017; 6: e24437. DOI: 10.7554/eLife.24437.
  22. Jorch SK, Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine*. 2017; 23: 279–87. DOI: 10.1038/nm.4294.
  23. Huizinga TW, van der Schoot CE, Roos D, Weening RS. Induction of neutrophil Fc-gamma receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon-gamma in vivo. *Blood*. 1991; 77: 2088–90.
  24. Kakinoki Y, Kubota H, Yamamoto Y. CD64 surface expression on neutrophils and monocytes is significantly up-regulated after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor during CHOP chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2004; 79 (1): 55–62.
  25. Kerst JM, van der Winkel JG, Evanse AH. Granulocyte colony-stimulating factor induces Fc $\gamma$ R1(CD64) positive neutrophils via an effect on myeloid precursor cells. *Blood*. 1993; 81: 1457–64.
  26. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc $\gamma$  receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
  27. Dang Y, Lou J, Yan Y. The role of the neutrophil Fc $\gamma$  receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49: 154–60.
  28. Ambruso DR, Ellison M, Briones N. Effects of Interferon-Gamma 1-b (IFN- $\gamma$ ) on Neutrophil Function and Biochemistry in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Blood*. 2018; 132 (Suppl. 1): 2400. DOI: 10.1182/blood-2018-99-115683.
  29. Нестерова И. В., Чудилова Г. А., Ломтадзе Л. В., Ковалева Л. В., Сапун О. И. Фенотипические характеристики субпопуляций моноцитов CD64+CD16-CD32+CD11B+, CD64+CD16+CD32+CD11B+, CD64-CD16+ CD11B+ при врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных. *Иммунология*. 2014; 35 (1): 33–37.
  30. Aguilar-Ruiz SR, Torres-Aguilar H, Gonzalez-Dominguez E, Narvaez J, Gonzalez-Perez G, Vargas-Avala G, et al. Human CD16+ and CD16- monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011; 90 (6): 1119–31. DOI: 10.1189/jlb.0111022.
  31. Barclay AN, Brown MH, Law SK. The leukocyte antigen factbook. Academic Press. 1997; p. 192–193.
  32. Belg KU, Dayyani E, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The protein-inflammatory-CD14+CD16+DR-monocytes are a major source of TNF. *Journal of Immunology*. 2002; 168 (7): 3536–42. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3536.
  33. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers of Immunology*. 2019; 10: 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035.
  34. Sanchez-Torres C, Garcia-Roto GS, Comejo-Cortes MA, Rivas-Carvalho A, Sanchez-schmitz G. CD16+ and CD16+/- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4T-cells. *International Immunology*. 2001; 13: 1571–81. DOI: 10.1093/intimm/13.12.1571.
  35. De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunology Letters*. 2021; 230: 1–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.12.003.
  36. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crow S, Dalod M, Grau V, Hart DN. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010; 116 (16): 74–80.
  37. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc $\gamma$  receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
  38. Козинец Г. И., Терентьева Г. И., Файнштейн Ф. Э., Шишконов Э. Г., Лувльцина С. М., Ярустовская Л. Э., Липац А. А. Морфологическая и функциональная характеристика клеток костного мозга и крови. В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция. М.: Медицина, 1976; с. 98–155.
  39. Человек: медико-биологические данные: доклад рабочей группы Комитета И МКРЗ по условному человеку. Пер. с англ. М.: Медицина, 1977; 496 с.
  40. Miller JFAP. The function of the thymus and its impact on modern medicine. *Science*. 2020; 31: 369 (6503): eaba2429. DOI: 10.1126/science.aba2429.
  41. Egorov ES, Merzlyak EM, Shelenkov AA, Britanova OV, Sharonov GV, Staroverov DB, et al. Quantitative profiling of immune repertoires for minor lymphocyte counts using unique molecular identifiers. *Journal of Immunology*. 2015; 194 (12): 6155–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1500215.
  42. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*. 2010; 221 (3): 248–63.
  43. Carbone A, Gloghini A, Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Primary refractory and early-relapsed Hodgkin's lymphoma: strategies for therapeutic targeting based on the tumour microenvironment. *J Pathol*. 2015; 237 (1): 4–13.
  44. Bachanova V, Hegerova L, Cao Q, Janakiram M, Maakaron J, Ayyappan S, et al. Ruxolitinib plus nivolumab in patients with R/R Hodgkin lymphoma after failure of check-point inhibitors: Preliminary Report on Safety and Efficacy. *Blood*. 2021; 138 (1): 230.
  45. Zhao P, Xie L, Yu L, Wang P. Targeting CD47-SIRP $\alpha$  axis for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma immunotherapy. *Genes & Diseases*. 2023; 100070.
  46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress-system — organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13 (5–6): 257–67. DOI: 10.1159/000104853.
  47. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer.

- Cancer. 2019; 125 (9): 1417–31. DOI: 10.1002/cncr.31943.
48. Puloopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*. 2020; 117: 104587. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
  49. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2006; 25 (3): 409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3.
- ### References
1. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al, editors. *Hematology: basic principles and practice*. Elsevier, Philadelphia, 2017; p. 130.
  2. Liu Y, Abdul Razak FR, Terpstra M, et al. The mutational landscape of Hodgkin lymphoma cell lines determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2014; 28: 2248–51.
  3. Ramazanov RD, Ratobolskix AV. Rol' virusa Ehpshtejna–Barr v patogeneze limfomy xodzhkina u detej. *Universitetskaya medicina Urala*. 2021; 7–3 (26): 34–35. Russian.
  4. Ship MA, Stefano GB, Switzer SN, Griffin JD, Reinherz EL. CD10(CALLA)/neutral endopeptidase modulates inflammatory peptide-induced changes in neutrophil morphology, migration, and adhesion proteins and is itself regulated by neutrophil activation. *Blood*. 1991; 78: 1834–41.
  5. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patient with early gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1997; 124 (6): 329–34. DOI: 10.1007/s004320050178.
  6. Marini O, Costa S, Bevilacqua D. Mature CD10+ and immature CD10- neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells. *Blood*. 2017; 129 (10): 1343–56. DOI: 10.1182/blood-2016-04-713206.
  7. Ding L, Vezzani B, Khan N, Su J, Xu L, Yan G, et al. CD10 expression identifies a subset of human perivascular progenitor cells with high proliferation and calcification potentials. *Stem Cells*. 2020; 38 (2): 261–75. DOI: 10.1002/stem.3112.
  8. Huang X, He C, Lin G, Lu L, Xing K, Hua X, et al. Induced CD10 expression during monocyte-to-macrophage differentiation identifies a unique subset of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 524 (4): 1064–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.042.
  9. Kassirskij IA, Alekseev GA. *Klinicheskaya gematologiya*. M.: Medicina, 1970; 328 s. Russian.
  10. Fajnshejn FEh. *Aplasticheskie i gipoplasticheskie anemii*. M.: Medicina, 1965; 215 s. Russian.
  11. Juutilainen A, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuittinen T, Pulkki K, Koivula I, et al. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Annals of Hematology*. 2011; 90 (12): 1467–75. DOI: 10.1007/s00277-011-1211-6.
  12. Zierath D, Tanzi P, Shibata D, Becker KJ. Cortisol is More Important than Metanephrines in Driving Changes in Leukocyte Counts after Stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27 (3): 555–62. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.048.
  13. Bagby GC, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1980; 92: 241–248.
  14. Golde D, Cline M. Hormonal interactions with hemopoietin cells in vitro. *Transplantation Proceedings*. 1978; 10: 95–97.
  15. Wright DG, Fanci AS, Dale DC. Correction of human cyclic neutropenia with prednisolone. *The New England Journal of Medicine*. 1978; 298: 295–300.
  16. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine Reviews*. 2021; 41: 470–490. DOI: 10.1210/ENDREV/BNA002.
  17. Nexaev SG, Grigorev SG. Polimorfnoyadernnye lejkocity kak sistema antiehdnotoksikacionnoj zashhity organizma. *Immunologiya*. 2010; 31 (3): 116–8. Russian.
  18. Cascao R, Rosario HS, Fonseca JE. Neutrophils: Warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. *Acta reumatologica portuguesa*. 2009; 34 (2B): 313–26.
  19. Hen Y, Wu H, Winnall WR, Loveland KL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates human neutrophils to release preformed activin. *Immunology and Cell Biology*. 2011; 89 (8): 889–96.
  20. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 22 (3): 1–15. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
  21. Kenny EF, Herzig A, Krüger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR, et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017; 6: e24437. DOI: 10.7554/eLife.24437.
  22. Jorch SK, Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine*. 2017; 23: 279–87. DOI: 10.1038/nm.4294.
  23. Huizinga TW, van der Schoot CE, Roos D, Weening RS. Induction of neutrophil Fc-gamma receptor I expression can be used as a marker for biological activity of recombinant interferon-gamma in vivo. *Blood*. 1991; 77: 2088–90.
  24. Kakinoki Y, Kubota H, Yamamoto Y. CD64 surface expression on neutrophils and monocytes is significantly up-regulated after stimulation with granulocyte colony-stimulating factor during CHOP chemotherapy for patients with non-Hodgkins lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2004; 79 (1): 55–62.
  25. Kerst JM, van der Winkel JG, Evance AH. Granulocyte colony-stimulating factor induces Fc $\gamma$ RI(CD64) positive neutrophils via an effect on myeloidprecursor cells. *Blood*. 1993; 81: 1457–64.
  26. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fc $\gamma$  receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
  27. Dang Y, Lou J, Yan Y. The role of the neutrophil Fc $\gamma$  receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49: 154–60.
  28. Ambruso DR, Ellison M, Briones N. Effects of Interferon-Gamma 1-b (IFN- $\Gamma$ ) on Neutrophil Function and Biochemistry in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Blood*. 2018; 132 (Suppl. 1): 2400. DOI: 10.1182/blood-2018-99-115683.
  29. Nesterova IV, Chudidova GA, Lomtatidze LV, Kovaleva LV, Sapun OI. Fenotipicheskie karakteristiki subpopulyacij monocitov CD64+CD16-CD32+CD11B+, CD64+CD16+CD32+CD11B+, CD64-CD16+ CD11B+ pri vrozhdennoj pnevmonii u gluboko nedonoshennyx novorozhdennyx. *Immunologiya*. 2014; 35 (1): 33–37. Russian.
  30. Aguilar-Ruiz SR, Torres-Aguilar H, Gonzalez-Dominguez E, Narvaez J, Gonzalez-Perez G, Vargas-Avala G, et al. Human CD16+ and CD16- monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011; 90 (6): 1119–31. DOI: 10.1189/jlb.0111022.
  31. Barclay AN, Brown MH, Law SK. *The leukocyte antigen facts-book*. Academic Press. 1997; p. 192–193.
  32. Belg KU, Dayyani E, Horelt A, Siedlar M, Frankenberger M, Frankenberger B, et al. The protein-inflammatory-CD14+CD16+DR-monocytes are a major source of TNF. *Journal of Immunology*. 2002; 168 (7): 3536–42. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3536.
  33. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers of Immunology*. 2019; 10: 2035. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02035.
  34. Sanchez-Torres C, Garcia-Roto GS, Cornejo-Cortes MA, Rivas-Carvalho A, Sanchez-schmitz G. CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4T-cells. *International Immunology*. 2001; 13: 1571–81. DOI: 10.1093/intimm/13.12.1571.
  35. De Maeyer RPH, Chambers ES. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunology Letters*. 2021; 230: 1–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.12.003.

36. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crow S, Dalod M, Grau V, Hart DN. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010; 116 (16): 74–80.
37. Gasparoto TH, Dalboni TM, Amôr NG, Abe AE, Perri G, Lara VS, et al. Fcγ receptors on aging neutrophils. *Journal of Applied Oral Science*. 2021; 29: e20200770. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0770.
38. Kozinec GI, Terenteva GI, Fajnshtejn FEh, Shishkonov EhG, Lulcina SM, Yarustovskaya LEh, Lipac AA. Morfologicheskaya i funkcional'naya xarakteristika kletok kostnogo mozga i krovi. V kn.: Normal'noe krovetvorenie i ego regulyaciya. M.: Medicina, 1976; c. 98–155. Russian.
39. Chelovek: mediko-biologicheskie dannye: doklad rabochej gruppy Komiteta II MKRZ po uslovnomu cheloveku. Per. s angl. M.: Medicina, 1977; 496 s. Russian.
40. Miller JFAP. The function of the thymus and its impact on modern medicine. *Science*. 2020; 31: 369 (6503): eaba2429. DOI: 10.1126/science.aba2429.
41. Egorov ES, Merzlyak EM, Shelenkov AA, Britanova OV, Sharonov GV, Staroverov DB, et al. Quantitative profiling of immune repertoires for minor lymphocyte counts using unique molecular identifiers. *Journal of Immunology*. 2015; 194 (12): 6155–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1500215.
42. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*. 2010; 221 (3): 248–63.
43. Carbone A, Gloghini A, Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Primary refractory and early-relapsed Hodgkin's lymphoma: strategies for therapeutic targeting based on the tumour microenvironment. *J Pathol*. 2015; 237 (1): 4–13.
44. Bachanova V, Hegerova L, Cao Q, Janakiram M, Maakaron J, Ayyappan S, et al. Ruxolitinib plus nivolumab in patients with R/R Hodgkin lymphoma after failure of check-point inhibitors: Preliminary Report on Safety and Efficacy. *Blood*. 2021; 138 (1): 230.
45. Zhao P, Xie L, Yu L, Wang P. Targeting CD47-SIRPα axis for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma immunotherapy. *Genes & Diseases*. 2023; 100070.
46. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress-system — organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006; 13 (5–6): 257–67. DOI: 10.1159/000104853.
47. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*. 2019; 125 (9): 1417–31. DOI: 10.1002/cncr.31943.
48. Pulpulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*. 2020; 117: 104587. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
49. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2006; 25 (3): 409–16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

А. В. Возилова 

Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

Более 60 лет жители прибрежных сел реки Теча подвержены хроническому сочетанному облучению в широком диапазоне доз. Критический орган при облучении — красный костный мозг (ККМ). Целью работы было оценить влияние хронического облучения жителей Южного Урала на преждевременное старение Т-лимфоцитов на основе частоты нестабильных обменных aberrаций хромосом. Маркером клеточного старения была повышенная частота дицентриков и колец в Т-клетках облученных лиц (дозы на красный костный мозг — 0,5–2,5 Гр). Сформированы три возрастные подгруппы (40–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет) среди облученных и необлученных лиц. Подгруппы облученных лиц по дозам на ККМ достоверно не различались. Нестабильные хромосомные aberrации (НХА) в клетках облученных лиц отмечены достоверно чаще, чем в группе сравнения ( $p = 0,04$ ). Достоверно повышенную частоту хромосомных aberrаций выявили у облученных доноров в возрасте 40–59 лет при сравнении с необлученными донорами такого же возраста. В двух других возрастных периодах различий нет. Только у необлученных доноров выявили возрастную динамику увеличения хромосомных aberrаций. Хроническое облучение оказывает опосредованное влияние на преждевременное старение Т-лимфоцитов: 1) достоверно повышена частота НХА у облученных лиц в отдаленные сроки; 2) выявлено увеличение цитогенетического показателя у облученных лиц в возрасте 40–59 лет по сравнению с лицами, не подвергавшимися аварийному облучению. Отсутствие динамики увеличения дицентриков и колец в старших возрастных группах у облученных лиц может быть обусловлено особенностью критериев для включения доноров в цитогенетическое исследование. В старшем возрасте критерии могут способствовать включению лиц с радиорезистентными характеристиками.

**Ключевые слова:** нестабильные хромосомные aberrации, дицентрики, кольца, река Теча, старение Т-лимфоцитов, хроническое радиационное воздействие, Южный Урал

**Финансирование:** работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА РФ, в рамках выполнения НИР по Гос. заданию.

**Благодарности:** автор выражает благодарность м. н. с. Я. В. Кривошаповой и старшему лаборанту Н. Ф. Савковой за техническую и лабораторную поддержку.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ (протокол № 5 от 20 декабря 2022 г.); все участники цитогенетических исследований подписали добровольное информированное согласие на забор образцов крови и дальнейший анализ.

 **Для корреспонденции:** Александра Владимировна Возилова  
ул. Воровского, д. 68 А, г. Челябинск, 454141, Россия; vozilova@urcrm.ru

**Статья получена:** 13.01.2023 **Статья принята к печати:** 15.05.2023 **Опубликована онлайн:** 10.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.015

## ASSESSMENT OF THE EFFECT OF CHRONIC EXPOSURE ON PREMATURE AGING OF HUMAN T-LYMPHOCYTES BASED ON UNSTABLE CHROMOSOME ABERRATIONS

Vozilova AV 

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia


For more than 60 years, residents of the villages on the Techa River have been chronically exposed to combined radiation, receiving a wide range of doses. Red bone marrow (RBM) is the critical system in the exposure conditions. This study aimed to assess the effect of chronic exposure on premature aging of T-lymphocytes based on the frequency of unstable chromosome aberrations; the subjects were the residents of the Southern Urals that have been chronically exposed to radiation. The increased frequency of occurrence of dicentric and rings in T-cells of the exposed persons was the marker of cellular aging, with the associated doses to the red bone marrow (RBM dose) at 0.5–2.5 Gy. The participants (RBM donors), both exposed and non-exposed, were divided into three age subgroups: 40–59 years old, 60–69 years old, 70–79 years old. The differences in the RBM dose among the exposed individuals were insignificant. In the exposed group, unstable chromosome aberrations (UCA) were recorded significantly more often than in the control group ( $p = 0.04$ ). The age group of 40–59 years was the one where the exposed donors had significantly more frequently occurring chromosome aberrations compared to the non-exposed participants. There were no such differences registered in other age groups. The age-associated increase of the amount of chromosome aberrations was registered in the non-exposed group only. Chronic exposure to radiation indirectly promotes premature aging of T-lymphocytes: 1) in the long term, the exposed individuals had UCA significantly more often; 2) compared to the control group, the 40–59 years age subgroup of the exposed group had increased cytogenetic index. In the context of this study, the number of dicentric and rings was not registered as increasing in the older age subgroups of exposed individuals, which may be due to the specifics of the donor inclusion criteria, which, for the elderly, may favor radioresistant individuals.

**Keywords:** unstable chromosome aberrations, dicentric, rings, Techa River, aging of T-lymphocytes, chronic radiation exposure, Southern Urals

**Funding:** the work supported financially by the Federal Medical Biological Agency of Russia as part of the research effort under the State Assignment.

**Acknowledgements:** the author thanks YaV Krivoschapova, junior researcher, NF Savkova, senior laboratory assistant, for technical and laboratory support.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the ethics committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine (Minutes № 5 of December 20, 2022); all the cytogenetic study participants signed a voluntary informed consent for blood sampling and further analysis.

 **Correspondence should be addressed:** Alexandra V. Vozilova  
Vorovsky, 68 A, Chelyabinsk, 454141, Russia; vozilova@urcrm.ru

**Received:** 13.01.2023 **Accepted:** 15.05.2023 **Published online:** 10.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.015

Более 70 лет назад на ПО «Маяк» произошло несколько аварийных ситуаций, в ходе которых более 100 000 жителей Южного Урала подверглись хроническому облучению. На протяжении нескольких десятилетий специалисты ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА РФ проводят наблюдения за состоянием здоровья, изучают эффекты от воздействия ионизирующего излучения на органы и ткани облученных людей, а также оказывают медицинскую и психологическую помощь пострадавшим и их потомкам. Особенность облучения жителей прибрежных сел реки Теча заключалась в том, что воздействие было сочетанным. Внутреннее облучение действовало при поступлении радионуклидов с пищей и водой (в основном  $^{89,90}\text{Sr}$ ), внешнее —  $\gamma$ -облучение воздействовало от поверхности речной воды, куда осуществляли сбросы жидких радиоактивных отходов с ПО «Маяк». Важно отметить, что стронций, являясь аналогом кальция, заменяет его в костной ткани, и подвергает клетки костного мозга  $\beta$ -облучению, оказывая влияние на гемопоэз и иммунитет облученного человека. Этот тезис подтверждают результаты иммунологических, клинических, цитогенетических, эпидемиологических исследований населения прибрежных сел реки Теча, изложенные в научной литературе [1].

В последние десятилетия происходит естественное старение когорты жителей прибрежных сел реки Теча, что делает возможным начать исследование вопроса о влиянии хронического облучения на старение человека. Изучение механизмов старения — современная научная проблема для ученых и медицинских работников всего мира. Перед специалистами стоит задача сохранить качество жизни пожилого человека, а при увеличении продолжительности жизни, которую можно наблюдать сегодня в развитых странах, сделать возможным полноценное участие старшего поколения в жизни общества [2].

Помимо изучения естественных механизмов старения организма на всех уровнях (клеточном, тканевом, органном и т. д.) важно исследовать влияние неблагоприятных факторов, которые могут ускорять процессы, приводящие к старению, или запускать его механизмы раньше по времени. В этом случае можно говорить о преждевременном (неестественном) старении изучаемых систем или организма в целом [3]. Отсюда актуальным научным вопросом является изучение способности ионизирующей радиации влиять на преждевременное старение биологических систем, поскольку этот фактор присутствует в современной цивилизации.

Обменные хромосомные aberrации (дицентрические и кольцевые хромосомы) являются общепринятым маркером клеточного старения и характеризуют процессы, связанные с нестабильностью генома человека [4, 5]. Обмены между разными хромосомами образуются в результате двухцепочечных разрывов ДНК (реже в результате одноцепочечных разрывов) и вследствие их неправильной репарации. В клетке в среднем за сутки происходит около 8,8 двухцепочечных и 55 000 одноцепочечных разрывов ДНК [2]. С возрастом эффективность репарации таких разрывов и/или элиминации клеток с нерепарированными повреждениями ДНК снижается, что приводит к увеличению частоты хромосомных aberrаций.

В биодозиметрических исследованиях повышенная частота дицентриков и колец в клетках является маркером воздействия ионизирующей радиации. Хорошо изучены зависимости доза-эффект для рентгеновского, гамма- и других видов облучения, что позволяет на основе частоты нестабильных хромосомных aberrаций (НХА) оценить

дозу облучения человека, если после инцидента прошло несколько месяцев. В отдаленные сроки повышенная частота НХА служит биомаркером действия ионизирующей радиации [6].

Цитогенетическое исследование стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) Т-лимфоцитов периферической крови у облученных жителей Южного Урала началось более 40 лет назад [7, 8]. За весь период наблюдения у лиц, подвергшихся хроническому облучению, отмечали достоверно повышенные уровни НХА по сравнению с лицами, не подвергавшимися аварийному облучению. Однако при исследовании динамики частоты НХА было отмечено снижение частоты aberrаций в два раза (через 25 лет и 50 лет с начала облучения) [9]. Подобные результаты объясняются элиминацией клеток с нестабильными aberrациями в ходе митоза из-за нарушения сегрегации хромосом в дочерние клетки. Наличие нестабильных перестроек свидетельствует о том, что клетка с aberrацией вступила в первый митоз в культуре в условиях *in vitro*, либо она является дочерней от клетки-предшественницы. Так, было показано, что во втором митозе частота клеток с дицентриками снижалась на 50%, а в третьем митозе, несмотря на снижение на 70%, клетки с такими aberrациями все-таки присутствовали [10]. Примечательно, что высокие шансы проходить клеточный цикл имели дицентрики с близкорасположенными двумя центромерами.

В ходе многочисленных радиобиологических исследований выяснилось, что частота обменных aberrаций хромосом коррелирует с возрастом человека. У новорожденных детей дицентрических хромосом в ФГА стимулированных Т-клетках не выявлено, а затем с возрастом у обследованных количество клеток с подобными нарушениями возрастало [11]. Отмечен рост частоты НХА при разбегении возраста обследованных лиц на 10-летние интервалы [12]. Таким образом, повышенная частота НХА является маркером воздействия ионизирующей радиации и маркером клеточного старения [13]. Исходя из вышесказанного можно предположить, что при облучении человека действие ионизирующей радиацией будет приводить к образованию дополнительных хромосомных aberrаций в клетках. Следовательно, увеличение частоты хромосомных повреждений у облученных лиц по сравнению с необлученными людьми того же возраста будет свидетельствовать о преждевременном старении клеток в условиях действия радиации.

Цель представленного исследования состояла в изучении влияния ионизирующей радиации на преждевременное старение Т-лимфоцитов периферической крови человека, на основе частоты НХА, в условиях, когда критической системой при хроническом облучении был красный костный мозг.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

На основе базы данных УНПЦ РМ, включающей цитогенетические результаты на 800 облученных лиц (дозы на ККМ от 0,001 Гр до 4,1 Гр, возраст от 40 лет до 89 лет) и 100 человек, аварийному облучению не подвергавшихся, сформировать одинаковые разновозрастные подгруппы среди облученных и необлученных лиц, проанализировать частоту хромосомных aberrаций в каждой возрастной подгруппе и сравнить показатели между собой. Оценить

возрастную динамику хромосомных aberrаций в возрастных подгруппах у облученных и необлученных лиц. На основании полученных результатов сделать вывод о влиянии хронического облучения, которому подверглись жители Южного Урала, на преждевременное клеточное старение Т-клеток в отдаленные сроки от начала воздействия.

### Характеристика обследованных людей

Комбинированное облучение жителей прибрежных сел реки Теча началось в результате загрязнения речной системы радиоактивными сбросами с ПО «Маяк» в 1950 г. Источниками внешнего  $\gamma$ -облучения являлись загрязненные радионуклидами донные отложения и пойменные почвы. Источниками внутреннего  $\beta$ -облучения являлись радионуклиды, поступавшие в организм с речной водой и продуктами питания местного производства. Дозы внутреннего облучения оценивали на основе данных измерений содержания радионуклидов  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  в теле облученных лиц, дозы внешнего облучения были рассчитаны на основе учета режимов поведения возрастных групп населения на загрязненных территориях. В работе были использованы дозы облучения на красный костный мозг (ККМ), рассчитанные специалистами биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России на основе системы TRDS-2016 [14].

Цитогенетическое исследование жителей, подвергшихся хроническому облучению, продолжается в настоящее время и база цитогенетических данных пополняется регулярно. Критерии включения: жители Южного Урала (облученные и не облученные); отсутствие в анамнезе аутоиммунных, онкологических, хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения; для облученного человека обязательно наличие рассчитанной кумулятивной дозы облучения (индивидуальной от внутреннего  $\beta$ -облучения и индивидуализированной от внешнего  $\gamma$ -облучения) [14]. Критерии исключения: наличие в анамнезе рентгенологического обследования менее чем за 6 месяцев до момента забора образцов крови. Люди, проживавшие на чистых территориях и включенные в группу сравнения, также должны были соответствовать вышеперечисленным критериям.

Поскольку рассчитанные дозы облучения имеют существенную неопределенность (30–60%), для исследования было решено сформировать выборку из облученных людей, имеющих дозы на ККМ от 0,5 до 2,5 Гр. Возраст обследованных людей располагался в ряду от 40 до 79 лет включительно. Таким образом, итоговая выборка лиц, подвергшихся облучению состояла из 343 человек (138 мужчин и 205 женщин), и 83 человек, не подвергавшихся аварийному облучению. Внутри каждой группы (облученные и необлученные) были сформированы три возрастные подгруппы — 40–59 лет, 60–69 лет и старшая подгруппа — 70–79 лет. Принципиально важно подчеркнуть, что дозы на ККМ у облученных лиц в возрастных подгруппах достоверно не различались. Распределение доноров по разновозрастным группам представлено в табл. 1.

Среди облученных лиц 38 человек проходили цитогенетическое обследование несколько раз. Когда мы провели их распределение по трем возрастным подгруппам, то обнаружили только 15 человек, для кого можно было оценить показатели в динамике в разных возрастных подгруппах (остальные 23 человека

обследовались несколько раз в одной и той же возрастной подгруппе). При этом семь человек в разных возрастных периодах имели нулевые значения частоты хромосомных aberrаций, мы не включили их в анализ динамики показателей. Таким образом, динамику частоты НХА возможно было представить только для восьми человек. И поскольку всех их обследовали в разных возрастных подгруппах, в табл. 2 указан не конкретный возрастной период, а использованы обобщенные названия — «ранний» и «поздний» возрастные периоды.

### Приготовление и анализ препаратов хромосом

Цитогенетические препараты из ФГА стимулированных Т-лимфоцитов периферической крови доноров получали согласно протоколу, принятому в лаборатории радиационной генетики ФГБУН УНПЦ РМ, который включает в себя четыре последовательных этапа: культивирование клеток до стадии метафазы (52 ч, за 3 ч вводили колцемид в итоговой концентрации 0,1 мг/мл), гипотоническую обработку метафазных клеток (за 1 ч до фиксации), фиксацию метафазных пластинок (свежеприготовленный фиксатор: 3 части этанола и 1 часть ледяной уксусной кислоты) и приготовление препаратов хромосом. Метафазные хромосомы окрашивали 2%-м раствором Гимза в течение 10 мин, затем краску смывали и стекла сушили при комнатной температуре [7, 8].

Анализ препаратов осуществляли при световой микроскопии, без кариотипирования на микроскопах Axiolmager A2, Z2. В анализ включали клетки с 46 хромосомами с 1–2 наложениями, отмечали дицентрические и кольцевые хромосомы, ацентрические кольца. У каждого обследуемого человека анализировали 100–500 клеток.

### Статистические методы

Для обработки полученных результатов использовали методы вариационной статистики с вычислением медианы и 25-го и 75-го процентилей, а также среднего на 100 клеток (если значения процентилей были равны 0, то их в таблице данных не отражали). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку полученные нами данные чаще имели ненормальное распределение, сравнение значений в группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Индивидуальные показатели обменных aberrаций в динамике оценивали по критерию  $\chi^2$ . Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft; США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении показателей между всеми облученными и всеми необлученными лицами выявили достоверное превышение клеток с обменными НХА у облученных лиц ( $p = 0,04$ ). Однако линейной корреляционной зависимости исследуемых показателей от дозы облучения ККМ в объединенной группе облученных лиц выявлено не было ( $R = 0,125$ ;  $p = 0,005$ ).

Результаты исследования зависимости частоты хромосомных aberrаций в разновозрастных подгруппах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота (%) нестабильных хромосомных aberrаций в обследуемых группах (медиана, 25 и 75%)

Возрастные группы	Группа сравнения медиана / среднее 25–75%		Облученные лица Доза на ККМ 0,5–2,5 Гр медиана / среднее 25–75%	
	<i>n</i> М : Ж	обмены, %	<i>n</i> М : Ж	обмены, %
40–59 лет	17 5 : 12	0 / 0	55 23 : 32	0 / 0,23 $p = 0,038$
60–69 лет	44 14 : 30	0 / 0,18 $p^1 = 0,06$	191 77 : 114	0 / 0,25 0–0,2 $p = 0,427$ $p^2 = 0,69$
70–79 лет	22 8 : 14	0 / 0,30 0–0,625 $p^2 = 0,02$	97 38 : 59	0 / 0,24 0–0,225 $p = 0,973$ $p^2 = 0,37$

**Примечание:**  $p$  — статистические различия показателей с группой сравнения в одной возрастной группе;  $p^1$  — статистические различия показателей между возрастными группами «40–59 лет» и «60–69 лет»;  $p^2$  — статистические различия показателей между возрастными группами «40 и 59 лет» и «70–79 лет»; М — мужчины; Ж — женщины.

Необходимо отметить, что НХА обменного типа относятся к редким событиям. Во всех без исключения подгруппах медиана была равна нулю. Именно по этой причине в табл. 1 представлена средняя величина. Отсутствие диапазона 25 и 75 перцентилей также обозначает нулевые показатели. В группе сравнения с увеличением возраста происходит рост исследуемого показателя (0, 0,18 и 0,30 на 100 клеток). Частота хромосомных aberrаций у необлученных лиц в обеих старших возрастных подгруппах достоверно увеличена при сравнении с подгруппой «40–59 лет» ( $p^1 = 0,06$ ,  $p^2 = 0,02$ ). Несмотря на рост частоты обменов в старшей подгруппе «70–79 лет», различия с подгруппой «60–69 лет» были недостоверны.

Что касается частоты хромосомных aberrаций в разновозрастных подгруппах у облученных лиц, то с возрастом увеличения исследуемого показателя не отметили. Напротив, показатели были одинаковыми во всех трех возрастных подгруппах ( $p^1 = 0,69$ ,  $p^2 = 0,37$ ), что подтвердило и отсутствие линейной корреляции частоты хромосомных aberrаций с возрастом ( $R = 0,002$ ,  $p = 0,76$ ).

При сравнении частот обменных aberrаций между необлученными и облученными лицами в возрастных подгруппах было выявлено достоверное увеличение показателя у облученных лиц в возрасте 40–59 лет ( $p = 0,038$ ). У облученных лиц в возрасте 60–69 лет клетки с хромосомными aberrациями были отмечены чаще, но различия не достоверны. У самых старших доноров различий в цитогенетических показателях между облученными и необлученными лицами не отмечено.

Анализ изучения динамики индивидуальных показателей частоты нестабильных обменов для восьми облученных человек представлен в табл. 2.

У пяти из восьми обследованных с возрастом увеличилась частота клеток с хромосомными aberrациями, но различия были недостоверны. Однако обращает на себя внимание тот факт, что медиана частоты НХА увеличивалась с возрастом в группе «ранний» показатель от 0,375 до 0,775 в группе «поздний» показатель, при этом доза облучения на ККМ у человека существенно не менялась (вторая цифра после запятой).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение механизмов старения человека — актуальная научная проблема в связи с изменением на планете

возрастного баланса в сторону увеличения численности пожилых людей (к 2050 г. лиц старше 65 лет будет около 1,6 млрд человек) [15]. В понимании основ программы старения организма играет роль изучение механизмов этого процесса с учетом влияния факторов окружающей среды. Для этого необходимо определить надежный набор инструментов — маркеров, методов, подходов, что в итоге сформирует методологию для подобных исследований. Поскольку живой организм — многоуровневая система, процессы и эффекты старения изучают на нескольких уровнях — субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном [16].

Для исследования вопроса о возможном влиянии ионизирующей радиации на преждевременное старение клеток человека мы выбрали цитогенетический метод, который позволяет оценить состояние хромосомной ДНК. Предметом исследования служили нестабильные обменные хромосомные aberrации в ФГА стимулированных Т-лимфоцитах периферической крови. Выбор объекта исследований был неслучайным, так как предшественники Т-клеток помимо  $\gamma$ -облучения подвергались еще облучению остеотропными радионуклидами  $^{89,90}\text{Sr}$  в костном мозге. В настоящее время самым младшим облученным лицам исполнилось 60 лет. Известно, что после 25 лет у человека начинается инволюция тимуса, но высока вероятность сохранения НХА в клетках, не вступивших в митоз в организме либо прошедших 1–2 митоза с aberrацией. До сих пор внутреннему облучению подвергаются циркулирующие лимфоциты [17].

В результате нашего исследования в группе необлученных лиц, было выявлено увеличение частоты клеток с нестабильными обменными aberrациями с возрастом. Более того, этот показатель достоверно был выше в обеих старших возрастных подгруппах при сравнении с подгруппой «40–59 лет». Обнаруженные нами закономерности подтверждают данные литературы, где также отмечали зависимость дицентрических и кольцевых хромосом от возраста [11, 12]. Однако подобных зависимостей не было отмечено при анализе данных, полученных при исследовании хромосомных препаратов в группе облученных лиц. С увеличением возраста в трех возрастных подгруппах не отметили ожидаемого увеличения частоты хромосомных aberrаций. Все показатели (табл. 1) были одинаковыми и максимальными для данного исследования.



**Таблица 2.** Динамика частоты (%) нестабильных обменных хромосомных aberrаций у одних и тех же облученных лиц, обследованных в разных возрастных группах

№ человека	1	2	3	4	5	6	7	8	Итого, медиана 25–75%
Ранний показатель	0	1	0,98	0,75	0	0	0,85	0,8	0,375 0–0,9
Поздний показатель	0,6	0	0	1	0,25	0,5	0	1,5	0,775 0–0,9 $p = 0,8$

**Примечание:**  $p$  — статистические различия итоговых показателей между группами.

Влияние хронического облучения на частоту хромосомных aberrаций было выявлено только у лиц в возрасте 40–59 лет. Вопреки ожиданиям, в самой старшей возрастной группе (70–79 лет) у облученных лиц показатели сравнялись с рассчитанными для необлученных доноров. Таким образом, влияние хронического облучения на преждевременное клеточное старение у жителей прибрежных сел реки Теча отмечено только для лиц в возрастном диапазоне 40–59 лет. При обследовании облученных лиц в старшем возрасте различия с контролем не обнаружили.

Для объяснения полученных на первый взгляд «противоречивых» данных есть следующее объяснение. Оно касается особенностей критериев отбора доноров для цитогенетического исследования, которые могут смещать выбор наиболее радиостойчивых доноров в группе облученных лиц. Так, согласно критериям отбора, в исследование включают лиц без онкологических, аутоиммунных заболеваний, без сахарного диабета в анамнезе. Соблюдают такие ограничения для того, чтобы избежать влияния диагностических и лечебных мероприятий на увеличение частоты цитогенетических показателей. Учитывая, что вышеперечисленные заболевания чаще начинают манифестироваться в старшем и пожилом возрасте, вполне возможно, что среди облученных людей радиочувствительные лица имели больше шансов реализовать эффекты от воздействия облучения и, следовательно, при формировании групп доноров они попали под критерии исключения. Косвенным подтверждением этому предположению могут быть результаты исследования, где отмечалось, что лица с повышенным уровнем частоты хромосомных aberrаций имели большую вероятность в будущем заболеть онкологическими заболеваниями [18]. Учитывая все вышеперечисленное, можно предположить, что если в более молодом возрасте в выборку для цитогенетического исследования попали люди с разнообразным

«генетическим потенциалом» по реакции воздействия на них ионизирующего облучения, то в группы доноров старше 60 лет среди облученных лиц чаще могли быть включены так называемые «радиорезистентные лица».

Несмотря на некоторые противоречия, полученные в ходе анализа, результаты исследования позволяют нам сделать вывод о том, что хроническое облучение оказало опосредованное влияние на преждевременное старение Т-лимфоцитов. Подтверждением является, во-первых, достоверно повышенная частота НХА у облученных лиц в отдаленные сроки с момента начала воздействия. Во-вторых, у облученных лиц в возрасте 40–59 лет достоверно чаще выявляли НХА по сравнению с людьми такого же возраста, но облучению не подвергавшимися.

Таким образом, в настоящей статье была предпринята попытка представить дизайн цитогенетического исследования для оценки влияния хронического ионизирующего излучения в условиях *in vivo* на преждевременное старение Т-лимфоцитов человека, а также были проанализированы результаты исследования в трех возрастных подгруппах. В результате мы не можем исключить, что критерии отбора возрастных доноров могут способствовать включению в группу наиболее радиорезистентных облученных лиц, что может приводить к «противоречивым» результатам. Тема эта дискуссионная и необходимо продолжение исследований за счет расширения выборки доноров для обеих сравниваемых групп и, что немаловажно, увеличения количества анализируемых метафазных пластинок.

## ВЫВОДЫ

Влияние хронического облучения на преждевременное старение Т-клеток по цитогенетическому показателю выявили у жителей Южного Урала, которым на момент обследования было 40–59 лет.

## Литература

1. Аклев А. В., редактор. Последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Челябинск, 2016; 400 с.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: Наука, 2008; 481 с.
3. Пристром М. С., Пристром С. Л., Семенов И. И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017; 5–6.
4. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*. 2016; 103 (2): 29–46.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–217.
6. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual. International Atomic Energy Agency Technical Reports Series. 2011; 405.
7. Возилова А. В. Отдаленные цитогенетические эффекты хронического облучения населения Южного Урала [диссертация]. М., 1997.
8. Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, et al. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutation Research*. 2013; 756 (1–2): 115–8.
9. Vozilova AV, Akleev AV. The dynamics of unstable chromosome aberrations frequency among people exposed on the Techa river.

- International Conference "Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations" Proceedings of the International conference "Genetic consequences of emergency radiation situations"; 2002 Jun 10–13. M.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002; p. 230–1.
10. Kaddour A, Colicchio B, Buron D, et al. Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3291.
  11. Bauchinger M. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. *Mutation Research*. 1995; 339: 177–89.
  12. Любимова Н., Воробцова И. Влияние возраста и низкодозового облучения на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007; 47 (1): 80–5.
  13. Richardson R. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea. *Aging*. 2009; 1 (11): 887–902.
  14. Degteva M, Napier B, Tolstykh E, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016 D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019; 117 (4): 378–87.
  15. Организация Объединенных Наций. Комиссия по народонаселению и развитию. Пятидесятая сессия: 3–7 апреля 2017 г. Доклад Генерального секретаря. Изменение возрастной структуры населения и устойчивое развитие. 2017; 29 с. Доступно по ссылке: <https://www.un.org/en/development/desa/population/pdf/commission/2017/documents/ECN920172/ru.pdf>.
  16. Пристром М. С., Сушинский В. Э., Семенов И. И., Артюшкин В. В. Характеристика феномена долголетия. Взгляд на проблему. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017; 5–6.
  17. Толстых Е. И., Возилова А. В., Дегтева М. О., Аклев А. В. Концепция Т-клеточного рода как основа для анализа результатов цитогенетических исследований при локальном облучении костного мозга. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020; 60 (1): 12–25.
  18. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 29 (6): 1178–83.

## References

1. Akleev AV, redaktor. *Posledstviya radioaktivnogo zagryazneniya reki Techa*. Chelyabinsk, 2016; 400 s. Russian.
2. Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mexanizmy stareniya*. Sankt-Peterburg: Nauka, 2008; 481 s. Russian.
3. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. *Starenie fiziologicheskoe i prezhddevremennoe. Sovremennyy vzglyad na problemu. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017; 5–6. Russian.
4. Anan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*. 2016; 103 (2): 29–46.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–217.
6. *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual*. International Atomic Energy Agency Technical Reports Series. 2011; 405.
7. Возилова АВ. *Otdalennyye citogeneticheskie ehffekty khronicheskogo oblucheniya naseleniya Yuzhnogo Urala [dissertatsiya]*. M., 1997. Russian.
8. Возилова АВ, Шагина NB, Дегтева МО, et al. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutation Research*. 2013; 756 (1–2): 115–8.
9. Возилова АВ, Аклев АВ. The dynamics of unstable chromosome aberrations frequency among people exposed on the Techa river. International Conference "Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations" Proceedings of the International conference "Genetic consequences of emergency radiation situations"; 2002 Jun 10–13. M.: Izdatel'stvo Rossiyskogo universiteta druzhby narodov, 2002; p. 230–1. Russian.
10. Kaddour A, Colicchio B, Buron D, et al. Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3291.
11. Bauchinger M. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. *Mutation Research*. 1995; 339: 177–89.
12. Lyubimova N, Vorobcova I. Vliyaniye vozrasta i nizkodozovogo oblucheniya na chastotu xromosomnykh aberratsiy v limfocitax cheloveka. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2007; 47 (1): 80–5. Russian.
13. Richardson R. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea. *Aging*. 2009; 1 (11): 887–902.
14. Degteva M, Napier B, Tolstykh E, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016 D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019; 117 (4): 378–87.
15. Organizatsiya Ob"edinennykh Natsiy. Komissiya po narodonaseleniyu i razvitiyu. Pyatidesyataya sessiya: 3–7 aprelya 2017 g. Doklad General'nogo sekretarya. Izmeneniye vozrastnoy struktury naseleniya i ustojchivoe razvitie. 2017; 29 s. Dostupno po ssylke: <https://www.un.org/en/development/desa/population/pdf/commission/2017/documents/ECN920172/ru.pdf>. Russian.
16. Pristrom MS, Sushinskij VEh, Semenenkov II, Artyushnik VV. *Xarakteristika fenomena dolgoletiya. Vzglyad na problemu. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017; 5–6. Russian.
17. Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, Akleev AV. *Koncepciya T-kletochnoy roda kak osnova dlya analiza rezul'tatov citogeneticheskix issledovaniy pri lokal'nom oblucheni kostnogo mozga*. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2020; 60 (1): 12–25. Russian.
18. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 29 (6): 1178–83.

## ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ N-ХОЛИНОЛИТИКА *N,N*-ДИЭТИЛ-5,5-ДИФЕНИЛ-2-ПЕНТИНИЛАМИНА НА МОДЕЛЯХ НЕКАРДИОГЕННОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ

М. В. Мелихова, К. А. Краснов <sup>✉</sup>, М. А. Рожко, Н. В. Лапина, А. А. Краснова

Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Существующие методы лечения некардиогенного отека легких (НКОЛ) недостаточно эффективны. Препарат *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламина гидрохлорид (ДДПА) из группы н-холинолитиков представляет интерес как потенциальное средство для лечения токсического отека легких (ТОЛ). Целью исследования было определить его лечебную эффективность на моделях ТОЛ у животных. ТОЛ вызывали у белых крыс внутривенным введением тиомочевины или ингаляцией диоксида азота. Лечение животных проводили путем ингаляции водного раствора ДДПА. Эффективность оценивали по выживаемости и гравиметрическим параметрам легких у животных. Результаты оценивали на основе описательной статистики, используя критерий Стьюдента. На модели НКОЛ, вызванного тиомочевинной, препарат, введенный после отравления, повышал выживаемость животных и статистически значимо снижал степень гидратации легких (149% против 262,5% у нелеченых животных). На модели НКОЛ, вызванном диоксидом азота, препарат значимо повышал выживаемость крыс в период от 0 до 5 ч, однако в течение 24 ч различие становилось недостоверным. Через 5 ч после NO<sub>2</sub>-затравки у леченных животных частота дыхания и легочные коэффициенты были ниже на 15–20%, чем у животных без лечения. Применение ДДПА увеличивало выживаемость и улучшало общее состояние животных на обеих моделях ТОЛ, но на тиомочевинной модели результаты лечения были лучше, чем на NO<sub>2</sub>-модели ТОЛ. Это различие можно объяснить более глубоким и более деструктивным характером повреждений легочной ткани, вызываемых двуокисью азота, по сравнению с тиомочевинной. Таким образом, применение ДДПА может быть перспективно на догоспитальном этапе при поражении пульмонотоксикантами.

**Ключевые слова:** токсический отек легких, модель, *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламин, ингаляция

**Финансирование:** Государственный контракт № 212438810012200000000000/64.020.21.9 от 02.11.2021 «Разработка новых средств антидотной терапии токсического отека легких» (шифр «Туман»).

**Вклад авторов:** М. В. Мелихова — оценка физиологического состояния у животных, обработка и интерпретация данных; К. А. Краснов — моделирование токсического отека легких у животных, подготовка материалов к печати; М. А. Рожко — ингаляционное введение препарата и контроль показателей внешнего дыхания у животных; Н. В. Лапина — общее руководство; А. А. Краснова — определение гравиметрических коэффициентов легких у животных.

**Соблюдение этических стандартов:** все процедуры с модельными животными были проведены в соответствии с Правилам лабораторной практики и директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС (2010 г.) о защите животных, используемых для научных целей.

✉ **Для корреспонденции:** Константин Андреевич Краснов  
ул. Бехтерева, д. 1/2, к. 54, г. Санкт-Петербург, 199106, Россия; krasnov\_tox@mail.ru

**Статья получена:** 31.03.2023 **Статья принята к печати:** 31.05.2023 **Опубликована онлайн:** 14.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.017

## THERAPEUTIC EFFICACY OF N-CHOLINOLITIC DRUG *N,N*-DIETHYL-5,5-DIPHENYL-2-PENTYNYLAMINE IN MODELS OF NON-CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA

Melikhova MV, Krasnov KA <sup>✉</sup>, Rozhko MA, Lapina NV, Krasnova AA

Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

The existing non-cardiogenic pulmonary edema (NCPE) treatment methods are not sufficiently effective. *N,N*-Diethyl-5,5-diphenyl-2-pentynylamine hydrochloride (DDPA), the N-cholinolitic drug, is of interest as a potential remedy for treatment of toxic pulmonary edema (TPE). The study was aimed to determine therapeutic efficacy of the drug in animal TPE models. TPE in white rats was induced through intraperitoneal thiourea injection or nitrogen dioxide inhalation. Treatment of animals involved inhalation of the DDPA aqueous solution. The efficacy was estimated based on the animals' survival rate and lung gravimetry data. The results were assessed based on descriptive statistics using the Student's *t*-test. In the model of thiourea-induced NCPE, the drug administered after the toxic exposure increased the animals' survival rate and significantly decreased lung hydration levels (149% vs. 262.5% in non-treated animals). In the model of nitrogen dioxide-induced NCPE, the drug significantly increased the rats' survival rate within the period between 0 and 5 h, however, the differences became non-significant within 24 h. The treated animals had 15–20% lower respiratory rate and pulmonary coefficients than non-treated animals 5 h after the NO<sub>2</sub> exposure. The use of DDPA improved the survival rate and overall health in both TPE models, however, the thiourea-based model showed better treatment outcomes compared to the NO<sub>2</sub>-based model. Such differences can be explained by the deeper and more disruptive nature of the lung tissue injury caused by nitrogen dioxide compared to that caused by thiourea. Thus, the use of DDPA in individuals with injuries induced by pulmonotoxic chemicals may be promising at the prehospital stage.

**Keywords:** toxic pulmonary edema, model, *N,N*-diethyl-5,5-diphenyl-2-pentynylamine hydrochloride, inhalation

**Funding:** state contract № 212438810012200000000000/64.020.21.9 of 2 November 2021, "Developing New Antidote Medications for Treatment of Toxic Pulmonary Edema" (code: "Tuman")

**Author contribution:** Melikhova MV — assessment of the animals' physiological state, data processing and interpretation; Krasnov KA — modeling of toxic pulmonary edema in animals, prepress manuscript preparation; Rozhko MA — drug administration through inhalation and monitoring of external respiration parameters in animals; Lapina NV — general management; Krasnova AA — lung gravimetry in animals.

**Compliance with ethical standards:** all the procedures involving model animals were performed in accordance with the principles of Good Laboratory Practice and the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and (2010) on the protection of animals used for scientific purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Konstantin A. Krasnov  
Bekhtereva, 1/2, k. 54, Saint-Petersburg, 199106, Russia; krasnov\_tox@mail.ru

**Received:** 31.03.2023 **Accepted:** 31.05.2023 **Published online:** 14.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.017

Некардиогенный отек легких (НКОЛ) — жизнеугрожающее критическое состояние, под которым подразумевают, прежде всего, синдром острого легочного повреждения и его наиболее тяжелую форму — респираторный дистресс-синдром [1], а также тяжелую двустороннюю пневмонию. Эти состояния характеризуются быстрым развитием гипоксемии и гипоксии, устойчивой к кислородотерапии [2, 3]. НКОЛ может развиваться в результате отравления пульмонотоксикантами (что нередко происходит в условиях пожаров, химических аварий и других экстремальных ситуаций), либо на фоне вирусной или бактериальной пневмонии [3, 4], септического или геморрагического шока, полиорганной недостаточности и других причин [5]. Механизмы развития этих процессов различаются: токсический отек легких (ТОЛ) обусловлен первичным повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны [4], кардиогенный — повышением давления крови более чем на 30 мм рт. ст. в малом кругу кровообращения.

Пульмонотоксические эффекты проявляют вещества, повреждающие альвеолярные мембраны легких — фосген, хлор, диметилсульфат, оксиды азота и серы, аммиак, кислоты, тиомочевина и другие летучие токсиканты [6, 7]. Вдыхание паров или аэрозолей некоторых токсикантов (дихлорэтан, трихлорэтилен и др.) ведет к отеку легких смешанного типа, имеющего сходство как с токсическим, так и с кардиогенным отеком легких [8]. Общие механизмы повреждения альвеолярно-капиллярных мембран лежат также в основе развития отека легких, вызываемого вирусными и бактериальными инфекциями [5].

Основное направление терапии ОРДС — обеспечение адекватного газообмена посредством подбора условий респираторной поддержки [9]. В терапии НКОЛ используют метод гипербарической оксигенации [10] и другие методы респираторной поддержки [9, 11], а также некоторые группы лекарственных препаратов — ганглиоблокаторы (например, пентамин), наркотические анальгетики (морфин), сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин), диуретики (лазикс), кортикостероиды (преднизолон), пеногасители [12, 13], антигипоксанты [14]. Еще в качестве фармакологических средств терапии ТОЛ предложены седативные препараты, такие как кетамин, центральные  $\alpha$ 2-адреномиметики, бензодиазепины и др. [15].

Продолжается разработка новых подходов к терапии ТОЛ. Так, последние годы в этой связи вызывают внимание блокаторы аквапорина-5 [16], инновационные технологии с использованием перфторуглеродных жидкостей [17], рекомбинантные белки теплового шока (в том числе в сочетании с легочным сурфактантом) [18, 19].

Однако однозначно эффективных средств и методов предотвращения и лечения ТОЛ, вызванного пульмонотоксикантами, до сих пор не разработано [20, 9]. Летальность пострадавших с ТОЛ достигает 60% даже в условиях стационара, причем подавляющее большинство из этого числа гибнут в течение трех суток после воздействия токсиканта [5, 6].

Таким образом, разработка новых, более эффективных противоотечных препаратов является актуальной задачей для современной медицины.

Среди потенциальных средств для лечения НКОЛ представляет интерес *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорид (ДДПА), синтезированный в ФГБУН ИТ ФМБА России. Фармацевтическая субстанция зарегистрирована и выпускается ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, № Р N002888/01 от 06.06.2008. Структурная формула активного вещества приведена на рисунке.

Фармако-токсикологическая оценка ДДПА представлена ранее [21]. ДДПА является активным *N*-холинолитиком, обладает выраженной спазмолитической и противовоспалительной активностью, местноанестезирующим действием, улучшает микроциркуляцию крови, а также проявляет антиоксидантное и мембраностабилизирующее действия. Согласно имеющимся данным [21], ДДПА оказывает положительный эффект при ингаляционных поражениях пульмонотоксикантами и раздражающими веществами, что позволяет ожидать его эффективность при ТОЛ. На это также указывают ранее опубликованные данные [22], показавшие лечебный эффект ДДПА на модели некардиогенного отека легких.

Целью работы было исследовать лечебную эффективность ДДПА на моделях токсического отека легких у животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармацевтическая субстанция *N,N*-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорида (ДДПА) предоставлена ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России с чистотой 99,7%. В работе использовали реактивы марки «ХЧ» и «ЧДА».

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах (возраст три месяца, вес 200–220 г), полученных из питомника «Рапполово» (Лен. обл., Рапполово, Россия; ветсвидетельство № 15806716021). Животных содержали в стандартных условиях при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. Животные были отобраны в эксперимент методом рандомизации.

## Моделирование отека легких и дизайн экспериментов

Для моделирования острого НКОЛ у крыс использовали две методики. В первом случае отек легких вызывали внутрибрюшинным введением тиомочевины, а во втором — ингаляцией диоксида азота [5].

### Методика индуцирования НКОЛ путем введения тиомочевины

Внутрибрюшинно вводили крысам тиомочевину в виде 10%-го водного раствора в дозе 100 мг/кг. Сразу после этого с целью усиления легочной гипоксии животных помещали в ингаляционную камеру вместимостью 100 л и выдерживали 30 мин в атмосфере, содержащей монооксид углерода в концентрации 1500 мг/м<sup>3</sup>. Концентрацию СО в камере контролировали с помощью автоматического газоанализатора. Эксперимент проводили на 80 самцах беспородных крыс, распределенных на две группы: группу контроля (без лечения) и группу, прошедшую лечение ДДПА. Через 1 ч из каждой группы рандомно выбирали по

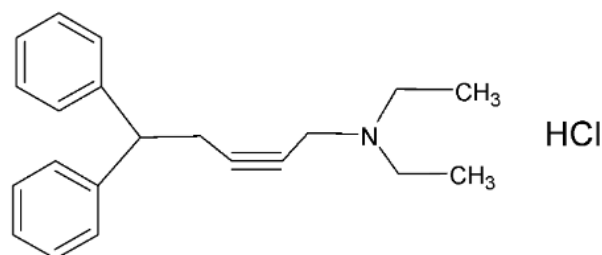


Рис. Химическая структура ДДПА

Таблица 1. Влияние ДДПА на проявления НКОЛ, индуцированного тиомочевинной ( $M \pm m; n = 20$ )

Экспериментальная группа	Количество животных пало/всего	Гравиметрические параметры легких у выведенных из эксперимента животных		
		ЛК	СОЛ, %	СГЛ, %
ДДПА	0/20*	10,7 ± 1,2*	15,0 ± 0,9	149,0 ± 30,5*
Контроль	6/20*	14,2 ± 1,4*	13,7 ± 0,7	262,5 ± 35,0*

Примечание: \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ )

20 животных, у которых определяли макроскопическую картину легких, легочный коэффициент (ЛК), сухой остаток легких в процентах (СОЛ), степень гидратации легких в процентах (СГЛ). Остальных 40 животных использовали для оценки выживаемости. Результаты представлены в табл. 1.

#### Методика индуцирования НКОЛ путем ингаляции $NO_2$

В ходе эксперимента клетки с животными помещали в ингаляционную камеру вместимостью 100 л и подавали из баллона диоксид азота в составе воздушно-газовой смеси. Экспериментальных крыс в количестве 10 особей рассаживали в четыре клетки по 2–3 особи в каждую. Концентрацию  $NO_2$  в камере контролировали с помощью газоанализатора «MONOLIT» («Норд-Вест Инжиниринг»; Россия). Параллельно контролировали в камере концентрацию  $CO_2$  (с помощью газоанализатора ПКУ-4/1-МК-С, Россия) и  $O_2$  (с помощью газоанализатора ПКГ-4-К-Н-1-М, Россия), поддерживая параметры в пределах физиологической нормы. После установления в ингаляционной камере заданной концентрации  $NO_2$  выдерживали крыс в камере в течение 18 мин, общее время ингаляции составляло 20 мин. Отклонения концентрации  $NO_2$  в камере не превышали 5% от заданной.

В ходе предварительных экспериментов были установлены токсические концентрации диоксида азота, которые составили  $LC_{20}/20 \text{ мин} = 180 \text{ мг/м}^3$ ,  $LC_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг/м}^3$  и  $LC_{80}/20 \text{ мин} = 225 \text{ мг/м}^3$ . В этих экспериментах было использовано 40 животных.

После выбора токсических концентраций были проведены эксперименты по изучению лечебного действия ДДПА в условиях ТОЛ. В первом эксперименте с использованием 60 животных было изучено влияние ДДПА на выживаемость крыс в условиях трех затравочных концентраций диоксида азота (табл. 2). Во втором эксперименте на 72 животных были изучены параметры внешнего дыхания и определены гравиметрические коэффициенты легких у выживших особей после затравки диоксидом азота в концентрации  $LC_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг/м}^3$  (табл. 3 и 4).

Таблица 2. Влияние ДДПА на выживаемость крыс при НКОЛ, вызванном ингаляцией  $NO_2$ , ( $M \pm m; n = 10$ )

Концентрация $NO_2$ , мг/м <sup>3</sup>	Экспериментальные группы			
	Контроль (без лечения), число павших особей/всего		ДДПА, число павших особей/всего	
	За 5 ч	За 24 ч	За 5 ч	За 24 ч
180 ± 10	2/10	6/10	0/10	4/10
210 ± 10	5/10*	9/10	0/10*	8/10
225 ± 10	8/10	10/10	6/10	10/10

Примечание: \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ )

#### Введение препарата и оценка результатов лечения

Сразу после завершения процедуры индуцирования НКОЛ животных делили на две группы. Животным первой группы ингаляционно вводили ДДПА в виде 1%-го водного раствора, а второй (группы контроля) аналогично вводили чистую воду. Время ингаляции раствором ДДПА составляло 2 мин. Через 1 ч проводили повторную ингаляцию раствором ДДПА. Для экспериментов применяли компрессорный ингалятор (небулайзер) «OMRON NE-C28 PLUS» (Китай) с производительностью 0,5 мл/мин. Средняя дисперсность частиц генерируемого аэрозоля составляла 1,5 мкм, диапазон распределения аэрозольных частиц составлял от 0,2 до 10 мкм.

Оценку результатов лечения проводили на основе сравнения с группой контроля. В соответствии с общими диагностическими критериями оценки тяжести отека легких у лабораторных животных [23] оценивали выживаемость, состояние животных, клиническую картину интоксикации, макроскопические поражения легких и гравиметрические коэффициенты легких. Параметры внешнего дыхания крыс измеряли на полиграфе M150P (BIOPAC Systems; США): частоту дыхания в минуту (ЧД); объем вдоха в миллилитрах (ОВ). Оценку параметров внешнего дыхания и гравиметрических показателей проводили до затравки (фон) и в сроки 2 ч и 5 ч после затравки. Оценку гравиметрических показателей проводили только у выживших животных, которых выводили из эксперимента путем декапитации по 12 особей.

Для оценки выраженности НКОЛ использовали следующие гравиметрические параметры: легочный коэффициент (ЛК), сухой остаток легких (СОЛ) и степень гидратации легких (СГЛ), которые рассчитывали по формулам 1–3.

$$ЛК = \frac{m_1}{m_2} \cdot 1000 \quad (1), \text{ где}$$

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);

$m_2$  — масса опытного животного (г).

$$СГЛ = \frac{m_1}{m_3} \cdot 100 \% \quad (2), \text{ где}$$

**Таблица 3.** Влияние ДДПА на параметры внешнего дыхания при НКОЛ, вызванном ингаляцией NO<sub>2</sub> (LC50/20мин = 210 мг/м<sup>3</sup>) (M ± m; n = 12)

Экспериментальная группа	Время после затравки NO <sub>2</sub> , ч					
	0 (Фон)		2		5	
	ЧД число вдохов/ мин	ОВ вдоха, мл	ЧД число вдохов/ мин	ОВ вдоха, мл	ЧД число вдохов/мин	ОВ вдоха, мл
ДДПА, НКОЛ	139 ± 6 100%	3,0 ± 0,2 100%	178 ± 9* 128%	2,1 ± 0,2* 70%	197 ± 7* 142%	2,0 ± 0,2* 67%
Контроль (вода для инъекций), НКОЛ	137 ± 6 100%	3,1 ± 0,2 100%	196 ± 10* 143%	2,1 ± 0,2* 68%	241 ± 15* 176%	1,6 ± 0,1* 52%
Интактные крысы	140 ± 5 100%	3,0 ± 0,2 100%	138 ± 5 99%	3,0 ± 0,2 100%	139 ± 5 99%	3,1 ± 0,2 103%

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий между фоном и показателями на 2 ч и 5 ч (p < 0,05)

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);

$m_3$  — масса высушенных легких опытного животного (г).

$$\text{СГЛ} = \frac{m_4}{m_1} \cdot 100 \% \quad (3), \text{ где}$$

$m_1$  — масса свежих легких опытного животного (г);

$m_4$  — масса свежих легких интактных особей (г).

Массу высушенных легких  $m_3$  определяли, высушивая свежие легкие животного в сушильном шкафу при 100 °С до постоянного веса.

### Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием описательной статистики, подсчитывая средние значения и стандартные ошибки среднего, рассчитанные на основе стандартного отклонения. Полученные данные проверяли на нормальность по методу Шапиро-Уилка. При доказательстве нормальности распределения показателей в экспериментальных группах и равенства дисперсий применяли использование методов параметрической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента, используя компьютерную программу «StatPro». Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [24, 25].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены результаты лечения НКОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, у крыс.

**Таблица 4.** Влияние ДДПА на гравиметрические коэффициенты легких при НКОЛ, вызванном ингаляцией NO<sub>2</sub> (LC50/20мин = 210 мг/м<sup>3</sup>) (M ± m; n = 12)

Показатели	Время после затравки NO <sub>2</sub> , ч	
	2	5
	Лечение ДДПА	
ЛК	15,4 ± 1,3*	17,8 ± 1,4*
СГЛ (%)	257,6 ± 8,7*	275,4 ± 7,8*
СОЛ (%)	15,9 ± 1,4	15,4 ± 1,3
	Контроль (вода для инъекций)	
ЛК	20,3 ± 1,3*	25,6 ± 1,4*
СГЛ (%)	289,8 ± 9,8*	295,6 ± 8,9*
СОЛ (%)	13,5 ± 1,4*	13,1 ± 1,5*
	Интактные животные	
ЛК	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,5
СГЛ (%)	100	100
СОЛ (%)	18,6 ± 0,4	18,6 ± 0,4

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий интактной и экспериментальных групп (p < 0,05)

После индуцирования НКОЛ для дальнейшего наблюдения животных помещали в клетку содержания. Через 40–60 мин от момента введения раствора тиомочевины у всех животных отмечали гиподинамию и регистрировали одышку. В дальнейшем состояние животных контрольной группы продолжало прогрессивно ухудшаться: появлялась одышка с участием вспомогательной мускулатуры, адинамия, цианоз, взъерошенность шерсти. В итоге часть животных в контрольной группе погибала; гибель наступала в течение 1,5–2,0 ч в условиях нарастающей острой дыхательной недостаточности. В ходе дальнейшего наблюдения гибель животных не наступала. У животных, которые получали в качестве терапии 1%-й раствор ДДПА сразу после ингаляции, состояние стабилизировалось, и в дальнейшем ухудшения со стороны дыхательной системы не происходило. У животных регистрировали двигательную активность, груминг.

При оценке макроскопической картины легких у выведенных из эксперимента животных легкие были увеличены в объеме, на разрезе паренхимы наблюдалось отделение жидкости бордового цвета. В грудной полости отмечалось наличие экссудата темно-красного цвета в объеме до 5 мл. В группе, в которой животным применяли терапию ДДПА, выпот в плевральной полости был светло-желтого цвета, без геморагического компонента.

Результаты, полученные при изучении эффективности лечения НКОЛ, индуцированного диоксидом азота, представлены в табл. 2–4.

В табл. 4 представлены гравиметрические коэффициенты легких, регистрируемые у животных в различные сроки (2 ч и 5 ч) после отравления в сравнении с интактными животными.

#### Клиническая картина ТОЛ после затравки животных диоксидом азота

Сразу после затравки в камере с  $\text{NO}_2$  у животных наблюдали гиподинамию и одышку. В дальнейшем состояние животных ухудшалось: появлялись одышка с участием вспомогательной мускулатуры, ацидоз, цианоз, взъерошенность шерсти. Гибель животных наступала в условиях нарастающей острой дыхательной недостаточности. На вскрытии легкие павших животных были заполнены вспененной жидкостью. Гибель животных наступала в обеих группах, как без лечения, так и леченых, однако в первые 5 ч состояние животных, получавших ингаляции ДДПА, стабилизировалось, в отличие от группы контроля.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные в табл. 1 результаты лечения НКОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, свидетельствуют о снижении степени отека легких. В группе животных, которым проводили ингаляции ДДПА, отсутствуют случаи гибели и наблюдается статистически значимое уменьшение гравиметрических коэффициентов легких. Оценка весовых показателей легких у животных показывает, что введение препарата тормозит нарастание уровня гидратации [24], что снижает степень отека легких.

Согласно результатам лечения НКОЛ, вызванного ингаляцией  $\text{NO}_2$  (табл. 2), лечение ДДПА снижает летальность по сравнению с контролем. Положительный эффект ДДПА наиболее выражен на фоне интоксикации средней концентрацией  $\text{LC}_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг}/\text{м}^3$  в период 2–5 ч после затравки. Кроме того, ДДПА увеличивал продолжительность жизни крыс: значимые отличия от контроля выявлены в условиях интоксикации низкой и средней концентрации  $\text{NO}_2$  ( $\text{LC}_{50}/20 \text{ мин} = 210 \text{ мг}/\text{м}^3$ ). При лечении ДДПА снижается частота дыхания (ЧД) и увеличивается объем вдоха (ОВ) через 5 ч по сравнению с контрольной группой. Гравиметрические коэффициенты легких (табл. 4) свидетельствуют о торможении процесса

легочной гидратации у животных, получавших ДДПА. Значимые различия по сравнению с контролем получены для легочного коэффициента (ЛК), по остальным показателям выявлена тенденция к снижению гидратации легких.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности проводимой терапии ДДПА на использованных моделях ТОЛ. Вопрос о механизме реализации лечебного эффекта ДДПА пока остается открытым. Как можно предположить из имеющихся данных о фармакологии ДДПА, его эффект, вероятно, имеет комбинированную природу. Благодаря своим спазмолитическим свойствам ДДПА может снижать давление в малом круге кровообращения, что в сочетании с противовоспалительным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, очевидно, уменьшает гидратацию легких.

При этом следует отметить, что результаты лечения ТОЛ, индуцированного внутрибрюшинным введением тиомочевины лучше, чем отека, вызванного ингаляцией  $\text{NO}_2$ . Данное различие можно объяснить тем, что двуокись азота приводит к более глубоким и необратимым повреждениям легочной ткани, чем тиомочевина. Тиомочевина быстро выводится из организма, не образуя устойчивых аддуктов, и ее повреждающее действие заканчивается практически сразу после снижения ее концентрации в крови. Напротив, двуокись азота вступает в реакции с тканью легких, образуя токсичные метаболиты и инициируя деструктивные процессы на протяжении длительного периода после интоксикации. В связи с этим токсический отек легких, вызванный  $\text{NO}_2$ , крайне трудно поддается лечению.

#### ВЫВОДЫ

В ходе проведенного исследования установлено, что ингаляция раствора ДДПА оказывает лечебный эффект на двух моделях токсического отека легких. На модели ТОЛ, вызванного внутрибрюшинным введением тиомочевины, эффективность лечения ДДПА более выражена, чем на модели  $\text{NO}_2$ -индуцированного ТОЛ. Полученные результаты, при экстраполяции данных на человека, позволяют заключить, что применение ДДПА может быть перспективно при поражении пульмонотоксикантами, в плане сохранения жизни пострадавшему на догоспитальном этапе и при транспортировке в стационар на лечение.

#### Литература

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Amer J Resp Crit Care Med.* 1994; 149 (3): 818–24.
- Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 2: 5–39.
- Коровин А. Е., Новицкий А. А., Макаров Д. А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы. *Клиническая патофизиология.* 2018; 24 (2): 32–41.
- Пугач В. А., Чепур С. В., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Степанов А. В., Никишин А. С., и др. Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии. *Патогенез.* 2021; 19 (4): 4–14.
- Торкунов П. А., Шабанов П. Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2008; 8 (2): 3–54.
- Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб.: Издательство Фолиант, 2004; 720 с.
- Толкач П. Г., Сизова Д. Т., Башарин В. А., Чепур С. В., Венгерович Н. Г., Алешина О. И., Иванов И. М., Чайкина М. А. Роль аквапорина-5 в формировании отека легких различного генеза. *Успехи современной биологии.* 2022; 142 (2): 193–8.
- Куценко С. А., редактор. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита.* СПб.: Издательство ФОЛИАНТ, 2004; 528 с.
- Башарин В. А., Чепур С. В., Щёголев А. В., Харитонов М. А., Толкач П. Г., Юдин М. А., и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека,

- вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ. *Воен.-мед. журн.* 2019; 11: 26–32.
10. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. М.: «Новая Волна», 2006; 1206 с.
  11. Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные алгоритмы респираторной поддержки при ОРДС различного генеза (лекция). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. 17 (4): 41–58.
  12. Пугач В. А., Чепур С. В., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Степанов А. В., Никишин А. С., и др. Молекулярно-клеточные основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома. Современные подходы к патогенетической терапии. *Патогенез*. 2021; 19 (4): 4–14 DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14.
  13. Власенко А. В., Евдокимов Е. А., Родионов Е. П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (3): 61–78.
  14. Шербашов К. А., Башарин В. А., Марышева В. В., Коньшаков Ю. О., Шабанов П. Д. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отеке легких, вызванном оксидом азота (IV). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016; 14 (2): 65–68.
  15. Толкач П. Г., Башарин В. А., Чепур С. В., Потапов П. К., Сизова Д. Т., Димитриев Ю. В. Оценка эффективности седативных препаратов для коррекции токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4. *Успехи современной биологии*. 2021; 141 (1): 32–39.
  16. Дубровский К. А. Оценка эффективности 5-фторурацила и эмодина для коррекции токсического отека легких у крыс при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4 / *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2022; 41 (S2): 144–7.
  17. Баринов В. А., Бонитенко Е. Ю., Белякова Н. А., Родченкова П. В., Тоньшин А. А., Панфилов А. В., и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома. *Российский биомедицинский журнал*. 2022; 23 (1): 515–55.
  18. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Гасанов М. Т., Степанова О. И., Клёсов Р. А., Огнева Н. С., и др. Сочетанное применение лейтрагина и легочного сурфактанта-БЛ повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 52–59.
  19. Земляной А. В., Оникиенко С. Б., Вивуланец Е. В., Варлашова М. Б., Торкунов П. А., Бородавко В. К. Защита от респираторного дистресс-синдрома при ингаляционном отравлении пульмонотоксикантами. *Российский биомедицинский журнал*. 2020; 21: 613–9.
  20. Толкач П. Г., Башарин В. А., Чепур С. В. Экспериментальная модель токсического отека легких при ингаляции продуктов пиролиза хлорированного парафина. *Токсикологический вестник*. 2018; 6: 8–11.
  21. Колбасов К. С. Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмонотоксикантами [диссертация]. СПб., 2016; 214 с.
  22. Иванов М. Б., Рожко М. А., Лапина Н. В., Мелихова М. В., Беспалов А. Я., Краснов К. А., Вакуненко О. А., авторы. Заявитель ФГБУН ИТ ФМБА России. Применение N,N-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиниламина гидрохлорида для лечения некардиогенного отека легких: N 2020122970: заявл. 06.07.2020. Патент N 2762495 Российская Федерация, МПК А61К 31/132 (2006.01) А61Р 11/00 (2006.01). 21.12.2021.
  23. Лопатыко В. С. Предикторы развития токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации веществами пульмонотоксического действия. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020; 39 (1): 53–59.
  24. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; 235 с.
  25. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакол. биол. наркол*. 2007; 7 (3–4): 2090–120.

## References

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Amer J Resp Crit Care Med*. 1994; 149 (3): 818–24.
2. Jarosheckij AI, Grican AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskih IB, i dr. Diagnostika i intensivnaja terapija ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2020; 2: 5–39. Russian.
3. Korovin AE, Novickij AA, Makarov DA. Ostryj respiratornyj distress-sindrom. *Sovremennoe sostojanie problemy. Klinicheskaja patofiziologija*. 2018; 24 (2): 32–41. Russian.
4. Pugach VA, Chepur SV, Tjunin MA, Vlasov TD, Stepanov AV, Nikishin AS, i dr. Molekuljarno-kletochnye osnovy patogeneza ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Sovremennye podhody k patogeneticheskoj terapii. Patogenez*. 2021; 19 (4): 4–14. Russian.
5. Torukunov PA, Shabanov PD. Toksicheskij otek legkih: patogenez, modelirovanie, metodologija izuchenija. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2008; 8 (2): 3–54. Russian.
6. Kucenko SA. *Osnovy toksikologii*. SPb.: Izdatel'stvo Foliant, 2004; 720 s. Russian.
7. Tolkach PG, Sizova DT, Basharin VA, Chepur SV, Vengerovich NG, Aleshina OI, Ivanov IM, Chajkina MA. Rol' akvaporina-5 v formirovanii отека legkih razlichnogo geneza. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2022; 142 (2): 193–8. Russian.
8. Kucenko SA, redaktor. *Voennaja toksikologija, radiobiologija i medicinskaja zashhita*. SPb.: Izdatel'stvo FOLIANT, 2004; 528 s. Russian.
9. Basharin VA, Chepur SV, Shhjogolev AV, Haritonov MA, Tolkach PG, Judin MA, i dr. Rol' i mesto respiratornoj podderzhki v shemah terapii ostrogo legochnogo отека, vyzvannogo ingaljacionnym vozdejstviem toksichnyh veshhestv. *Voен.-med. zhurn.* 2019; 11: 26–32. Russian.
10. Mashkovskij MD. *Lekarstvennyye sredstva*. M.: «Novaja Volna», 2006; 1206 s. Russian.
11. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Sovremennye algoritmy respiratornoj podderzhki pri ORDS razlichnogo geneza (lekciya). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020. 17 (4): 41–58. Russian.
12. Pugach VA, Chepur SV, Tjunin MA, Vlasov TD, Stepanov AV, Nikishin AS, i dr. Molekuljarno-kletochnye osnovy patogeneza ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Sovremennye podhody k patogeneticheskoj terapii. Patogenez*. 2021; 19 (4): 4–14 DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.4-14. Russian.
13. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Sovremennye principy korekcii gipoksii pri ORDS razlichnogo geneza. Chast' 1. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (3): 61–78. Russian.
14. Sherbashov KA, Basharin VA, Marysheva VV, Konshakov JuO, Shabanov PD. Jeksperimental'naja ocenka jeffektivnosti antigipoksantov pri toksicheskom oteke legkih, vyzvannom oksidom azota (IV). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2016; 14 (2): 65–68. Russian.
15. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV, Potapov PK, Sizova DT, Dimitriev JuV. Ocenka jeffektivnosti sedativnyh preparatov dlja korekcii toksicheskogo отека legkih u laboratornyh zhivotnyh pri intoksikacii produktami piroliza ftoroplasta-4. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2021; 141 (1): 32–39. Russian.
16. Dubrovskij KA. Ocenka jeffektivnosti 5-ftoruracila i jemodina dlja korekcii toksicheskogo отека legkih u kryс pri intoksikacii produktami piroliza ftoroplasta-4 / *Izvestija Rossijskoj voенno-medicinskoj akademii*. 2022; 41 (S2): 144–7. Russian.



17. Barinov VA, Bonitenko EYu, Beljakova NA, Rodchenkova PV, Tonshin AA, Panfilov AV, i dr. Ispol'zovanie perftoruglerodnyh zhidkостей v lechenii respiratornogo distress-sindroma. Rossijskij biomedicinskij zhurnal. 2022; 23 (1): 515–55. Russian.
18. Karkishhenko VN, Pomytkin IA, Gasanov MT, Stepanova OI, Kljosov RA, Ogneva NS, i dr. Sochetannoe primenenie lejtragina i legochnogo surfaktanta-BL povyshaet vyzhivaemost' zhivotnyh v modeli fatal'nogo ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Biomedicina. 2020; 16 (4): 52–59. Russian.
19. Zemljanov AV, Onikienko SB, Vivulanec EV, Varlashova MB, Torkunov PA, Borodavko VK. Zashhita ot respiratornogo distress-sindroma pri ingaljacionnom otravlenii pul'monotoksikantami. Rossijskij biomedicinskij zhurnal. 2020; 21: 613–9. Russian.
20. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV. Jeksperimental'naja model' toksicheskogo otjoka legkih pri ingaljacii produktov piroliza hlorigovannogo parafina. Toksikologicheskij vestnik. 2018; 6: 8–11. Russian.
21. Kolbasov KS. Jeksperimental'noe obosnovanie kompleksnogo lekarstvennogo sredstva dlja ingaljacionnogo primenenija pri porazhenijah, vyzvannyh pul'monotoksikantami [dissertacija]. SPb., 2016; 214 s. Russian.
22. Ivanov MB, Rozhko MA, Lapina NV, Melihova MV, Bespalov AYa. Krasnov KA, Vakunenkov OA, avtory. Zajavitel' FGBUN IT FMBA Rossii. Primenenie N,N-dijetil-5,5-difenil-2-pentilamina gidrohlorida dlja lechenija nekardiogennoo oteka legkih: N 2020122970: zajavl. 06.07.2020. Patent N 2762495 Rossijskaja Federacija, MPK A61K 31/132 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01). 21.12.2021. Russian.
23. Lopatko VS. Prediktory razvitija toksicheskogo oteka legkih u laboratornyh zhivotnyh pri intoksikacii veshhestvami pul'monotoksicheskogo dejstvija. Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2020; 39 (1): 53–59. Russian.
24. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. M.: Grif i K, 2012; 235 s. Russian.
25. Prozorovskij VB. Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij. Psihofarmakol. biol. narkol. 2007; 7 (3–4): 2090–120. Russian.

## ВЛИЯНИЕ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГАСТРОСТАЗА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МИЕЛОАБЛЯЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИКЛОФОСФАНОМ

О. А. Вакуненко<sup>1</sup>, Ю. Ю. Ивницкий<sup>1</sup>, О. Н. Гайкова<sup>1</sup>, А. А. Козлов<sup>1</sup>, Т. В. Шефер<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

При миелоабляционной цитостатической терапии нередко возникает желудочно-кишечный стаз (ЖКС) — звено патогенеза синдрома избыточного бактериального роста, эндотоксикоза, системного воспаления, сепсиса, эметического синдрома. Целью исследования было проверить гипотезу о том, что ошелачивающий агент гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ), вводимый в желудок при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии циклофосфаном (ЦФ), проявит профилактическую активность в отношении ЖКС. Изучали влияние вводимого в желудок  $\text{NaHCO}_3$  на формирование желудочно-кишечного стаза, острого цитостатического мукозита тонкой кишки и экскрецию индикана с мочой при моделировании на 140 крысах линии Вистар массой тела 161–190 г миелоабляционной цитостатической терапии внутривенным введением ЦФ. Введение ЦФ в дозе 390 мг/кг вело к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке тонкой кишки, развитию в течение ближайших суток ЖКС с преобладанием гастростаза и повышению экскреции индикана. Введение за 30 мин до и тотчас после ЦФ в желудок крыс  $\text{NaHCO}_3$  в дозе, эквивалентной 350 мл его 4%-го раствора для человека, предупреждало формирование острого цитостатического мукозита тонкой кишки, смягчало проявления гастростаза и избыточного роста индол-продуцирующей желудочно-кишечной микрофлоры. Представленный подход к экстренной медикаментозной профилактике желудочно-кишечных осложнений миелоабляционной цитостатической фармакотерапии перспективен для апробации при использовании в качестве цитостатического агента не только ЦФ, но и других медикаментозных средств алкилирующего действия.

**Ключевые слова:** циклофосфан, миелоабляционная цитостатическая терапия, крысы, острый цитостатический мукозит, гастростаз, индикан, гидрокарбонат натрия

**Вклад авторов:** О. А. Вакуненко — выполнение экспериментальной части работы; Ю. Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка экспериментальной модели, интерпретация и обсуждение результатов; О. Н. Гайкова — трактовка результатов морфологических исследований; А. А. Козлов — морфометрические исследования; Т. В. Шефер — экспериментальная часть, обработка и визуализация данных, разработка экспериментальной модели. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование проведено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

✉ **Для корреспонденции:** Тимур Васильевич Шефер  
Лесопарковая ул., д. 4, г. Санкт-Петербург, 195043, Россия; schafer@yandex.ru

**Статья получена:** 06.04.2023 **Статья принята к печати:** 19.05.2023 **Опубликована онлайн:** 12.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.016

## EFFECT OF SODIUM BICARBONATE ON THE DEVELOPMENT OF GASTRIC STASIS IN THE RAT MODEL OF MYELOABLATIVE CHEMOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

Vakunenkova OA<sup>1</sup>, Ivnitsky JuJu<sup>1</sup>, Gaykova ON<sup>1</sup>, Kozlov AA<sup>1</sup>, Schäfer TV<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Myeloablative cytostatic therapy is often associated with gastrointestinal (GI) stasis that is a component of pathogenesis of the bacterial overgrowth syndrome, endotoxemia, systemic inflammation, sepsis, emetic syndrome. The study was aimed to test the hypothesis that sodium bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ), the alkalinizing agent administered by gavage in the rat model of myeloablative cytostatic therapy with cyclophosphamide (CP), would have a protective effect against GI stasis. We assessed the effects of intragastric  $\text{NaHCO}_3$  administrations on the development of GI stasis, acute chemotherapy-induced mucositis of the small intestine, and urinary excretion of indican using 140 Wistar rats with the body weight of 161–190 g as a model of myeloablative cytostatic therapy with the intravenously injected CP. The CP administration in a dose of 390 mg/kg resulted in dystrophic changes in the small intestinal mucosa, the development of GI stasis with predominant gastric stasis within the first 24 h, and the increase in excretion of indican. Intragastric administration of  $\text{NaHCO}_3$  in a dose equivalent to 350 mL of the 4%  $\text{NaHCO}_3$  solution in humans to rats 30 min before and immediately after the CP administration prevented acute chemotherapy-induced mucositis of the small intestine and alleviated the symptoms of gastric stasis and excessive growth of the indole-producing gastrointestinal microbiota. The reported approach to emergency drug prevention of the myeloablative cytostatic drug therapy gastrointestinal complications holds promise for testing of the use of CP and other alkylating drugs as cytostatic agents.

**Keywords:** cyclophosphamide, myeloablative cytostatic therapy, rat model, acute cytostatic mucositis, gastric stasis, indican, sodium bicarbonate

**Author contribution:** Vakunenkova OA — experimental study; Ivnitsky JuJu — rationale, developing the experimental model, data interpretation and discussion; Gaykova ON — morphometry data interpretation; Kozlov AA — morphometry studies; Schäfer TV — experimental procedure, data processing and visualization, developing the experimental model. All authors contributed to discussion, manuscript writing and editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was carried out in accordance with the principles of bioethics, approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Timur V. Schäfer  
Lesoparkovaya, 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia; schafer@yandex.ru

**Received:** 06.04.2023 **Accepted:** 19.05.2023 **Published online:** 12.06.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.016

В ранее выполненном исследовании была выявлена задержка рентгенологической тени сульфата бария, введенного в желудок крысам, при острой интоксикации циклофосфаном [1], что характерно для желудочно-кишечного стаза (ЖКС). Это потенциально летальное осложнение нередко возникает при подготовке пациентов к пересадке стволовых кроветворных клеток — миелоабляционной цитостатической терапии [2]; у некоторых реципиентов рентгенологическая тень желудка распространяется на значительную часть не только брюшной, но и грудной полости [3]. Клиническая значимость ЖКС обусловлена его негативным влиянием на исход химиотерапии. Он препятствует питанию пациентов, лишает смысла пероральное назначение им медикаментозных средств; сопровождающий его избыточный рост кишечной микрофлоры ведет к реализации кворум-эффекта [4], интенсификации образования ею токсичных веществ, формированию эндотоксемии и эндотоксикоза. ЖКС способствует повреждению энтерогематического барьера с поступлением в кровь липополисахаридов грамотрицательных бактерий, развитием системного воспаления [5] и сепсиса [6]. ЖКС вовлечен в патогенез поздней цитостатической рвоты; однако назначение таким пациентам противорвотных [7, 8], прокинетики или спазмолитических средств [7] не устраняет острый цитостатический желудочно-кишечный мукозит, защитной реакцией на первую стадию которого, предположительно, является ЖКС [9]. Более перспективным подходом к его профилактике при миелоабляционном кондиционировании представляется применение энтеропротекторов — медикаментозных средств, предупреждающих развитие острого желудочно-кишечного мукозита. При использовании для цитостатической терапии циклофосфана (ЦФ) энтеропротективный эффект, гипотетически, может быть достигнут ощелачиванием желудочно-кишечного химуса. С повышением pH биосред замедляется спонтанный гидролиз образовавшегося в печени активного метаболита ЦФ, альдофосфамида, тормозится накопление более токсичных метаболитов: акролеина и фосфорамидного иприта [10], повышается активность ключевого фермента, обеспечивающего детоксификацию ЦФ — альдегиддегидрогеназы, оптимум pH которой лежит в щелочном интервале значений [11]. Более высокие в норме в сравнении с опухолевыми клетками значения pH цитоплазмы способствуют избирательности противоопухолевого действия ЦФ [12]. Закисление химуса введением в желудок слабых растворов кислот [13] или лактулозы [14] отягощало острую интоксикацию циклофосфаном у крыс. При введении в желудок ЦФ вызывал у них более выраженный ЖКС, чем при внутрибрюшинном введении в той же дозе, что может быть отчасти обусловлено его более интенсивной токсификацией в кислой среде [1]. Целью исследования была проверка гипотезы о том, что ощелачивающий агент  $\text{NaHCO}_3$ , вводимый в желудок при моделировании на крысах миелоабляционной цитостатической терапии циклофосфаном, проявит профилактическую активность в отношении ЖКС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 140 самцов крыс линии Вистар (161–190 г), приобретенных в питомнике ФГУП «ПЛЖ „Рапполово“». При работе с животными соблюдали «Правила лабораторной практики», утвержденные

Приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. Рацион состоял из стандартного корма для крыс и питьевой воды *ad libitum*. Животных методом простой случайной выборки распределяли по экспериментальным группам. Для лишения корма их на заданное время помещали в клетки с решетчатым полом (исключавшим копрофагию и поедание элементов подстилки) при доступе только к воде. Миелоабляционную цитостатическую терапию моделировали однократным введением в латеральную вену хвоста в объеме 10 мл/кг свежеприготовленного водного раствора препарата «Эндоксан» (Baxter Oncology GmbH; Германия) в дозе 390 мг/кг ( $\approx 1,7 \text{ ЛД}_{99/30 \text{ сут}}$ ), что для человека эквивалентно суточной дозе 60 мг/кг, в которой его включают в схемы миелоабляционного кондиционирования [15]. Лапаротомию, извлечение органов проводили под масочным фторотановым наркозом. Выраженность ЖКС оценивали по относительной массе желудочного и слепки кишечного химусов, которую рассчитывали как разность масс заполненного химусом и пустого органа (*gaster, caecum*) в граммах, отнесенную к массе тела в килограммах.

На первом этапе работы изучали динамику формирования ЖКС после миелоабляционного воздействия. Для этого животных распределяли в семь групп, из которых первая была представлена интактными крысами ( $n = 10$ ), имевшими неограниченный доступ к корму, три другие — лишенными доступа к корму через 4, 24 или 48 ч после введения ЦФ, и три оставшиеся — лишенными доступа к корму в те же сроки, но не получавшими ЦФ (в каждой группе  $n = 10$ ). Через 72 ч после введения ЦФ всех животных лапаротомировали и определяли у них выраженность ЖКС.

На втором этапе работы оценивали влияние  $\text{NaHCO}_3$  на выраженность ЖКС и на интенсивность роста желудочно-кишечной микрофлоры. Для этого использовали крыс, лишенных доступа к корму с 24 по 72 ч после введения ЦФ. Животных распределяли в пять групп, из которых первая была представлена интактными особями ( $n = 10$ ), а остальные — получившими ЦФ (в каждой группе  $n = 10$ ). Крысам второй группы вводили только ЦФ; крысам третьей группы в желудок вводили 4%-й раствор  $\text{NaHCO}_3$  (pH = 8,34) в объеме 15 мл/кг за 30 мин до введения ЦФ. В четвертой группе введение  $\text{NaHCO}_3$  за 30 мин до ЦФ дополняли повторным введением  $\text{NaHCO}_3$  в той же дозе тотчас после введения ЦФ; в пятой группе  $\text{NaHCO}_3$  вводили в желудок четырежды: за 30 мин до, тотчас после, через 60 и 120 мин после введения ЦФ. Через 48 ч после введения ЦФ всех крыс помещали в метаболические камеры для сбора мочи; в мочеиспускатели вносили по 50 мкл 10%-го раствора трихлоруксусной кислоты в качестве консерванта. Через 72 ч после введения ЦФ оценивали выраженность ЖКС. Для оценки избирательности протективного действия  $\text{NaHCO}_3$  параллельно с относительной массой химуса *gaster* и *caecum* определяли относительную массу селезенки в качестве показателя цитостатического поражения кроветворной системы. В качестве показателя интенсивности роста желудочно-кишечной микрофлоры использовали экскрецию индикана с мочой [16]. Объем собранной за сутки мочи измеряли и в ней количественно определяли показатель кишечного эндотоксикоза — индикан [17], экскрецию которого с мочой выражали в микрограммах на килограмм массы тела в час.

На третьем этапе работы изучали морфологические изменения в тонкой кишке при моделировании указанным

выше способом миелоабляционной цитостатической терапии и влияние на эти изменения двукратного (за 30 мин до и тотчас после ЦФ) введения в желудок  $\text{NaHCO}_3$ . Отрезки тонкой кишки длиной по 10 см (*duodenum* — проксимальнее *pylorus*; *jejunum* — 10 см дистальнее *flexura duodenojejunalis*; *ileum* — проксимальнее *caecum*) фиксировали в 10%-м формалине и заливали в парафин. Кольцевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали на сканирующем цифровом микроскопе 3DHISTECH Panoramic MIDI (Carl Zeiss AG; Германия). Подсчитывали число, измеряли длину кишечных ворсинок на 58–73 срезах каждого органа от трех животных; результаты обрабатывали с помощью программы Case Viewer (3DHISTECH Ltd.; Венгрия).

Результаты представляли в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ). Влияние вводимых веществ на исследуемые количественные показатели оценивали с помощью дисперсионного анализа. В случаях значимости полученных моделей межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки [18]. Связь между признаками выражали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена  $r_s$ . Критический уровень значимости  $\alpha$  приняли равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через трое суток после введения ЦФ у крыс, лишенных корма в течение 48 ч до лапаротомии, расширенный и заполненный химусом желудок занимал большую часть объема брюшной полости; у интактных животных он выглядел пустым. Объем слепой кишки на фоне введения ЦФ был увеличен в меньшей степени (рис. 1). Корм, съеденный в ближайшие 24 ч после введения ЦФ, оставался в желудке в течение последующих 48 ч, что вело к увеличению относительной массы желудочного химуса в 7–13 раз. Избыточное накопление химуса в *caecum* было представлено в виде тенденции ( $p = 0,075$  для лишенных корма в течение 4 ч; рис. 2). У животных, получивших ЦФ, масса тела в день лапаротомии составляла меньшую долю от ее значения перед затравкой, чем в контроле:  $78,9 \pm 0,8\%$  против  $86,2 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Введение в желудок  $\text{NaHCO}_3$  за 30 мин до и тотчас после введения ЦФ частично предотвращало развитие ЖКС:

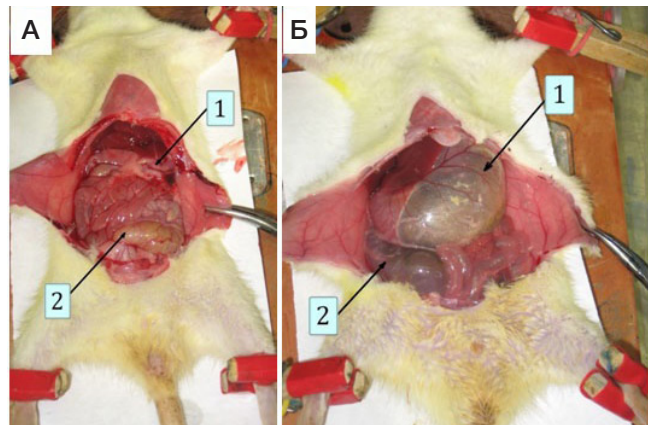


Рис. 1. Органы брюшной полости крыс, лишенных доступа к корму за 48 ч до лапаротомии: интактная (А); через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг (Б). Стрелками показаны: 1 — желудок; 2 — слепая кишка

относительная масса желудочного химуса была, в среднем, в 2,6 раза меньше, чем у незащищенных животных, хотя и оставалась втрое большей, чем у интактных. Снижение относительной массы слепокишечного химуса было представлено в виде тенденции ( $p = 0,084$ ). Четырехкратное введение  $\text{NaHCO}_3$  не имело преимуществ перед двукратным, а однократное профилактическое введение  $\text{NaHCO}_3$  было малоэффективным. Введение  $\text{NaHCO}_3$  мало влияло на вызванную ЦФ гипотрофию селезенки (рис. 3).

Экскреция индикана с мочой после изолированного воздействия ЦФ была в среднем в 1,9 раза выше, чем у интактных крыс; на фоне двукратного введения в желудок  $\text{NaHCO}_3$  это превышение было 1,4-кратным, проявляясь лишь в виде тенденции ( $p = 0,067$ ; рис. 4). У крыс, которым вводили ЦФ, этот показатель имел сильную отрицательную корреляцию ( $r = -0,77$ ;  $p < 0,01$ ) с массой тела в день лапаротомии, выраженной в процентах от массы тела до затравки. Экскреция индикана крысами, получившими только ЦФ, положительно коррелировала с относительной массой слепокишечного химуса ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ); при введении, кроме ЦФ,  $\text{NaHCO}_3$  эта корреляция была слабой ( $r = 0,15$ ).

Через трое суток после введения ЦФ в тонкой кишке наблюдались изменения (полнокровие, воспаление,

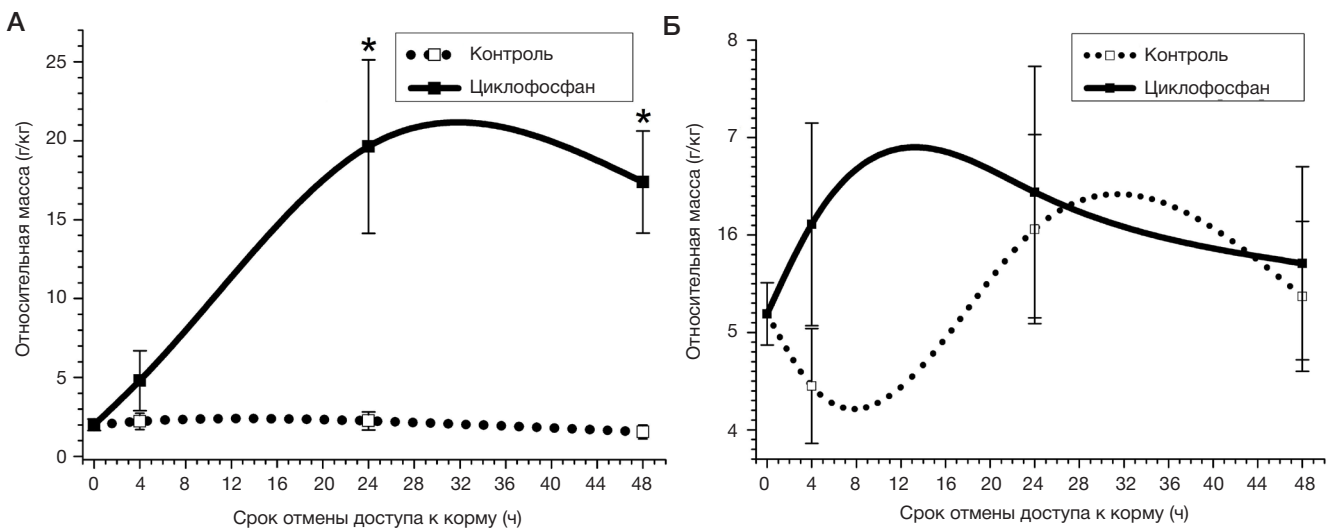
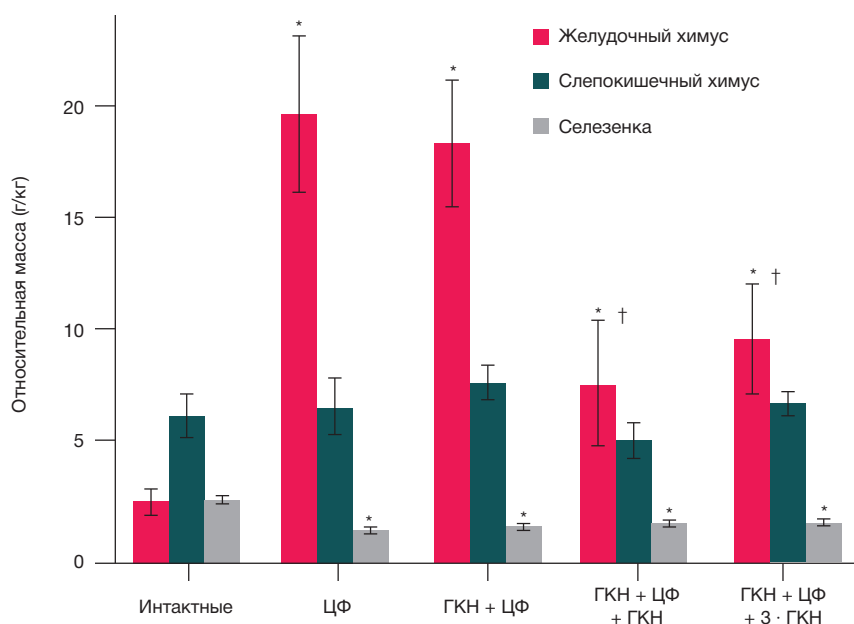


Рис. 2. Относительная масса желудочного (А) и слепокишечного (Б) химуса у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ) в зависимости от продолжительности доступа к корму с момента затравки. Контроль — животные, которым не вводили циклофосфан. В начале оси абсцисс — значения в группе крыс, не получавших циклофосфан и имевших неограниченный доступ к корму. \* — значимое различие с контролем ( $p < 0,05$ )



**Рис. 3.** Относительная масса желудочного, слепокишечного химусов и селезенки у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ). «Интактные» — крысы, которым не вводили медикаментозные средства; «ЦФ» — крысы, которым вводили только циклофосфан; «ГКН + ЦФ» — крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до циклофосфана; «ГКН + ЦФ + ГКН» крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до и тотчас после циклофосфана; «ГКН + ЦФ + 3 ГКН» — крысам вводили в желудок 4%-й раствор гидрокарбоната натрия за 30 мин до, тотчас после, через 1 и 2 ч после циклофосфана. Все животные лишены доступа к корму через 24 ч после введения циклофосфана. Значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — с интактной группой; † — с группами «ЦФ» и « $\text{NaHCO}_3$ +ЦФ»

атрофия), тяжесть которых нарастала в направлении от двенадцатиперстной до подвздошной кишок. Существенно сокращалась средняя длина кишечных ворсинок, была отмечена и тенденция к уменьшению их числа на кольцевом срезе органа. В подвздошной кишке ворсинки были атрофированы. У крыс, которым кроме ЦФ вводили  $\text{NaHCO}_3$ , эти изменения не обнаружены (таблица; рис. 5).

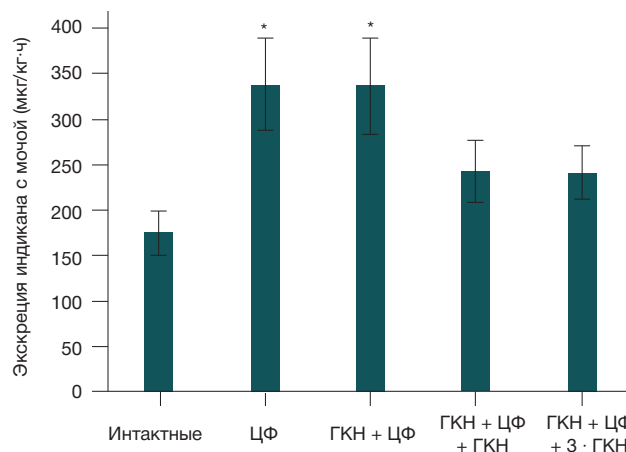
#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Моделирование на крысах миелоабляционной цитостатической терапии сопровождалось глубоким торможением пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с преобладанием гастростаза, формировавшегося в ближайшие часы после введения ЦФ. Транзит содержимого желудка превышал трое суток. У здорового человека он составляет 10–48 мин [19], поэтому можно предположить, что гастростаз сопровождается большей частью курса миелоабляционного кондиционирования реципиентов стволовых кроветворных клеток, составляющего 3–5 сут. [15]. Не исключена вовлеченность гастростаза в ухудшение общего состояния организма при миелоабляционной цитостатической терапии, на что указывает потеря животными почти четверти от исходной массы тела за трое суток после введения ЦФ.

Введение в желудок  $\text{NaHCO}_3$  в два приема в суммарной дозе, которая для человека эквивалентна 350 мл 4%-го раствора, позволило в существенной мере, хотя и не полностью, сохранить пропульсивную функцию желудка. Наиболее эффективным  $\text{NaHCO}_3$  был в сроки, не превышавшие значения  $T_{1/2}$  ЦФ после внутривенного (в. в.) введения крысам, а именно 0,5 ч [20]. Из этого следует, что в механизме профилактического действия  $\text{NaHCO}_3$  преобладало торможение токсификации ЦФ. В связи со слабощелочной реакцией раствора  $\text{NaHCO}_3$  и способности этой соли к резорбции слизистой оболочки ЖКТ, в профилактический эффект было вовлечено

торможение образования акролеина и фосфорамидного иприта в эпителиоцитах желудка и (или) тонкой кишки. На это же указывает неспособность  $\text{NaHCO}_3$  предупреждать вызываемую циклофосфаном гипотрофию селезенки, что можно объяснить буферными свойствами крови, не позволявшими в сопоставимой мере повысить рН клеток стволового или пролиферативного пулов кроветворной системы. Таким образом, защитное действие  $\text{NaHCO}_3$  на ЖКТ было избирательным, что благоприятствует его апробации при заболеваниях, требующих миелоабляционной цитостатической терапии.

Оптимальный рН для ферментов, отвечающих за репарацию ДНК, лежит в интервале значений, близких к нейтральным (6,5–7,5), поэтому ацидоз, обусловленный сдвигом от окислительного к гликолитическому фосфорилированию и сопровождающий повреждение ипритами митохондрий [21], может нарушать репарацию ДНК. Ацидоз ведет и к другому эффекту, способствующему энтероцитопении: экспрессии проапоптотических белков, активирующих



**Рис. 4.** Экскреция индикана с мочой у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n = 10$ ). Обозначения те же, что на рис. 3

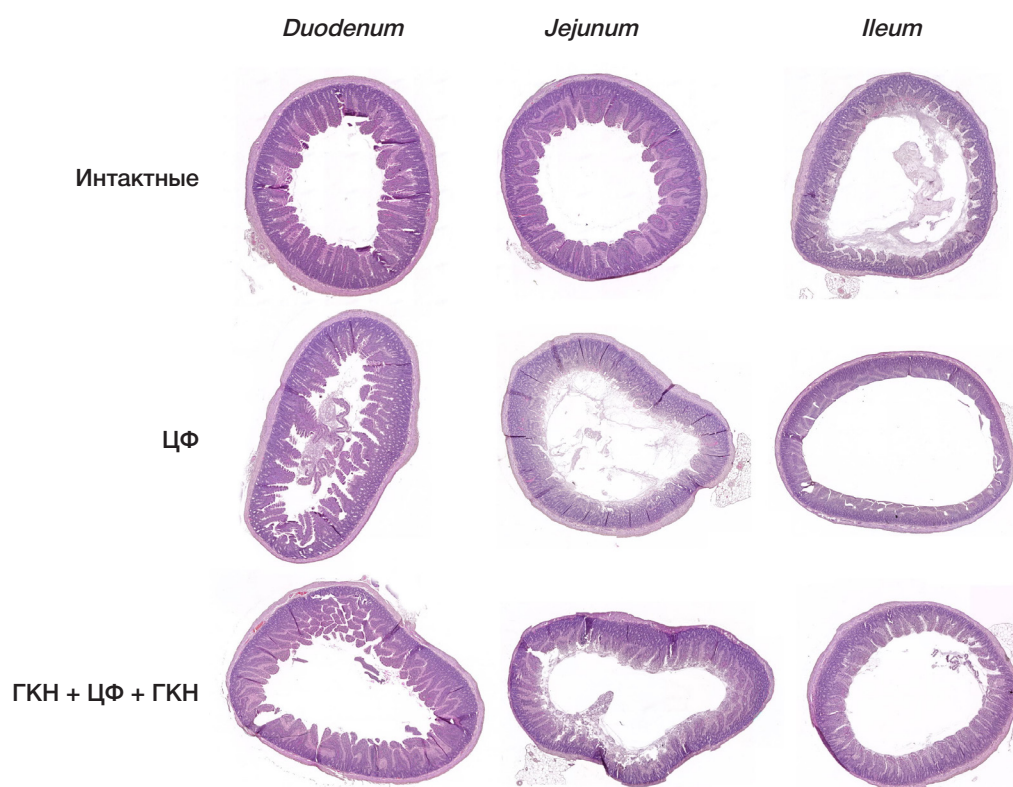


Рис. 5. Кольцевые срезы *duodenum*, *jejunum* и *ileum* у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг

каспазы [22]. Это определяет возможность защитного эффекта  $\text{NaHCO}_3$  при острой интоксикации не только ЦФ, но и другими цитостатическими агентами алкилирующего действия; данная гипотеза требует дальнейшей проверки.

Вызванный циклофосфаном гастростаз сопровождался повышением экскреции с мочой индикана (калиевой соли индоксилсерной кислоты) — конечного продукта метаболизма в печени индола (окисление в индоксил и его сульфирование), основным источником которого у крыс в условиях эксперимента была реакция, катализируемая триптофаназой кишечной микрофлоры. Это указывает на увеличение при ЖКС массы и (или) метаболической активности кишечной микрофлоры, продуцирующей индол, но не метаболизирующей его; в этом случае

неизбежна интенсификация образования в ЖКТ не только индола, но и другого токсичного продукта триптофаназной реакции — аммиака. Вызванное ЦФ повышение экскреции индикана было меньшим, чем увеличение относительной массы желудочного химуса, что, вероятно, связано с низкой резорбирующей способностью желудка в сравнении с кишечником. На фоне введения  $\text{NaHCO}_3$  различия в экскреции индикана между интактными и получившими ЦФ животными были незначительными, что характеризует уровень эндотоксемии у последних.

Моделирование миелоабляционной цитостатической терапии было сопряжено с повреждением тонкой кишки. Выраженность повреждения возрастала в дистальном направлении, что определяется на четыре

Таблица. Морфологические проявления острого кишечного цитостатического мукозита у крыс через 72 ч после внутривенного введения циклофосфана в дозе 390 мг/кг

Экспериментальная группа	Среднее число ворсинок, $M \pm m$	Средняя длина ворсинки, $M \pm m$ , мкм	Основной качественный признак
<i>Duodenum</i>			
Интактные	$39,0 \pm 2,9$	$366 \pm 8$	Нет
ЦФ	$34,5 \pm 3,7$	$294 \pm 9^*$	Полнокровие
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$40,1 \pm 2,0$	$355 \pm 10^\dagger$	Нет
<i>Jejunum</i>			
Интактные	$31,5 \pm 2,4$	$305 \pm 7$	Нет
ЦФ	$27,0 \pm 3,6$	$208 \pm 8^*$	Воспаление
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$35,0 \pm 3,9$	$292 \pm 5^\dagger$	Нет
<i>Ileum</i>			
Интактные	$36,2 \pm 2,5$	$230 \pm 6$	Нет
ЦФ	Ворсинки отсутствуют		Атрофия
$\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$	$43,0 \pm 2,5$	$239 \pm 5$	Нет

Примечание: «Интактные» — крысы без лечения медикаментозными средствами; «ЦФ» — крысы, получившие только циклофосфан; « $\text{NaHCO}_3 + \text{ЦФ} + \text{NaHCO}_3$ » — введение в желудок 4%-го раствора гидрокарбоната натрия за 30 мин до и тотчас после циклофосфана. Значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — с интактной группой; † — с группой «ЦФ».

порядка более высоким содержанием бактерий в химусе *ileum* в сравнении с *duodenum* [23]. Это согласуется с гипотезой о том, что гастростаз является защитной реакцией организма, биологический смысл которой — предупреждение травматизации поврежденной цитостатиком тонкой кишки, которая является наиболее чувствительным к цитостатическим агентам отделом ЖКТ [24]. Применением  $\text{NaHCO}_3$  были предупреждены дистрофические изменения во всех отделах тонкой кишки. Если для двенадцатиперстной и проксимальной части тощей кишки такой эффект можно объяснить локальным ощелачиванием, то механизм защитного действия  $\text{NaHCO}_3$  в отношении подвздошной кишки требует дальнейшего изучения. Это связано с тем, что время ее достижения раствором  $\text{NaHCO}_3$  (по нашим предварительным данным, полученным путем наблюдения за введенным в желудок крыс раствором метиленового синего, не менее 3 ч), существенно превышает  $T_{1/2}$  ЦФ для крыс при в. в. введении [20].

Проблема лечения острого цитостатического желудочно-кишечного мукозита все еще далека от своего разрешения. В качестве возможных терапевтических средств рассматривают антиоксиданты, противовоспалительные средства и ингибиторы апоптоза [25]. Однако их доставка в наиболее чувствительный к цитостатическим агентам отдел ЖКТ — тонкую кишку — возможна лишь при отсутствии гастростаза. Поэтому медикаментозному лечению цитостатического мукозита должно предшествовать применение медикаментозных средств его экстренной профилактики. Результаты настоящей работы указывают на перспективность раннего

перорального назначения с этой целью ощелачивающих агентов, в частности, гидрокарбоната натрия.

## ВЫВОДЫ

- 1) Однократное в. в. введение крысам циклофосфана в дозе, эквивалентной применяемым при миелоабляционном кондиционировании, ведет к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке тонкой кишки, развитию в течение суток желудочно-кишечного стаза с преобладанием гастростаза и избыточному росту желудочно-кишечной микрофлоры, продуцирующей индол.
- 2) Введение крысам в желудок гидрокарбоната натрия в дозе, эквивалентной 350 мл его 4%-го раствора для человека, за 30 мин до и тотчас после введения циклофосфана, в существенной мере предупреждает формирование острого цитостатического мукозита тонкой кишки, гастростаза и избыточный рост желудочно-кишечной микрофлоры.
- 3) Раннее пероральное назначение гидрокарбоната натрия — перспективный подход к экстренной профилактике гастростаза при миелоабляционной химиотерапии циклофосфаном, создающий необходимое условие для последующего перорального назначения пациентам медикаментозных средств лечения острого цитостатического мукозита тонкой кишки.
- 4) Представляет интерес апробация представленного выше подхода к экстренной профилактике гастростаза при миелоабляционной цитостатической терапии не только циклофосфаном, но и другими цитостатическими медикаментозными средствами алкилирующего действия.

## Литература

1. Шефер Т. В., Ивницкий Ю. Ю., Рейнюк В. Л. Моделирование миелоабляционной цитостатической терапии сопровождается желудочно-кишечным стазом у крыс. Медицина экстремальных ситуаций. 2022; 1: 51–5.
2. Jacobse J, Mensink H, Eileen M, Kollen W, Bresters D, Bredius R. Long-term aprepitant for nausea and vomiting associated with gastroparesis in hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2018; 53 (10): 1372–4.
3. Shivarudraiah M, Patel A, Singh S. Acute severe gastroparesis (mega-stomach), an unusual complication of autologous stem cell transplant: a case report. Cancer Research, Statistics, and Treatment. 2022; 5 (3): 584–7.
4. Patel R, Soni M, Soyantar B, Shivangi S, Sutaria S, Saraf M et al. A clash of quorum sensing vs quorum sensing inhibitors: an overview and risk of resistance. Arch Microbiol. 2023; 205 (4): 107.
5. Buchholz BM, Bauer AJ. Membrane Tlr signaling mechanisms in the gastrointestinal tract during sepsis. Neurogastroenterology and motility. 2010; 22: 232–45.
6. Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: clinical consequences and management of the critically ill patient. Gastroenterol Clin North Am. 2011; 40 (4): 725–39.
7. Grover M, Gianrico F, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. Gut. 2019; 68 (12): 2238–50.
8. Zheng T, Camilleri M. Management of gastroparesis. Gastroenterol Hepatol. 2021; 17 (11): 515–25.
9. Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. Am J Physiol Gastrointest Tract Liver. 2017; 314 (2): G231–G46.
10. Anderson LW, Chen TL, Colvin OM, Grochow LB, Collins JM, Kennedy MJ, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide / aldophosphamide kinetics in patients receiving high-dose cyclophosphamide chemotherapy. Clin Cancer Res. 1996; 2 (9): 1481–7.
11. Kuris G, Ambroziak W, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase. J Biol Chem. 1989; 264 (8): 4715–21.
12. Tieze L, Neumann M, Fischer R, Rajewsky M, Jähde E. Proton-mediated liberation of aldophosphamide from a nontoxic prodrug: a strategy for tumor-selective activation of cytotoxic drug. Cancer Res. 1989; 49 (15): 4179–84.
13. Шефер Т. В., Рейнюк В. Л., Малаховский В. Н., Ивницкий Ю. Ю. Отягощение острых неврологических расстройств, вызванных циклофосфаном, при искусственном снижении pH химуса у крыс. Бюл. эксперим. биол. мед. 2012; 153 (6): 841–6.
14. Рейнюк В. Л., Шефер Т. В., Краснов К. А., Ивницкий Ю. Ю. Влияние циклофосфана и лактулозы на поступление аммиака и веществ средней молярной массы из кишечника в кровь у крыс. Бюл. эксперим. биол. мед. 2012; 154 (10): 455–9.
15. Seydoux C, Medinger M, Gerull S, Halter J, Heim D, Chalandon Y et al. Busulfan-cyclophosphamide versus cyclophosphamide-busulfan as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective randomized trial. Annals of Hematol. 2021; 100 (1): 209–16.
16. Мартынов В. Л., Семёнов А. Г., Тулупов А. А., Чесноков А. А., Курилов В. А., Казарина Н. В. Индикан мочи и водородный дыхательный тест как методы скрининг-диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Мед. альманах. 2017; 2 (47): 117–21.
17. Балаховский С. Д., Балаховский И. С. Методы химического анализа крови. 3-е изд. М.: Медгиз, 1953; 746 с.
18. Zar JH. Biostatistical Analysis. 5th ed. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River. 2010; 944 p.
19. O'Grady J, Murphy CL, Burry L, Shanahan F, Buckley M. Defining gastrointestinal transit time using video capsule endoscopy: a study of healthy subjects. Endosc Int Open. 2020; 8 (3): E396–E400.

20. Yang L, Yan C, Zhang F, Jiang B, Gao S, Liang Y, et al. Effects of ketoconazole on cyclophosphamide metabolism: evaluation of CYP3A4 inhibition effect using the in vitro and in vivo models. *Exp Anim.* 2018; 67 (1): 71–82.
21. Sahu K, Langeh U, Singh C, Singh A. Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021; 2: 100047.
22. Sunil V, Vayas K, Radbel J, Abramova E, Gow A, Laskin J, et al. Impaired energy metabolism and altered functional activity of alveolar type II epithelial cell following exposure of rats to nitrogen mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 456: 116257.
23. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
24. Ijiri K, Potten C. Response of intestinal cells of different topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Brit J Cancer.* 1983; 47 (2): 175–85.
25. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.

## References

1. Schäfer TV, Ivnitisky JuJu, Rejniuk VL. Modelirovanie mieloablyacionnoj citostaticeskoy terapii soprovozhdaetsya zheludochno-kishechnym stazom u krys. *Medicina ehkstreml'nyx situacij.* 2022; 1: 51–5. Russian.
2. Jacobse J, Mensink H, Eileen M, Kollen W, Bresters D, Bredius R. Long-term aprepitant for nausea and vomiting associated with gastroparesis in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2018; 53 (10): 1372–4.
3. Shivarudraiah M, Patel A, Singh S. Acute severe gastroparesis (mega-stomach), an unusual complication of autologous stem cell transplant: a case report. *Cancer Research, Statistics, and Treatment.* 2022; 5 (3): 584–7.
4. Patel R, Soni M, Soyantar B, Shivangi S, Sutaria S, Saraf M et al. A clash of quorum sensing vs quorum sensing inhibitors: an overview and risk of resistance. *Arch Microbiol.* 2023; 205 (4): 107.
5. Buchholz BM, Bauer AJ. Membrane Tlr signaling mechanisms in the gastrointestinal tract during sepsis. *Neurogastroenterology and motility.* 2010; 22: 232–45.
6. Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: clinical consequences and management of the critically ill patient. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40 (4): 725–39.
7. Grover M, Gianrico F, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019; 68 (12): 2238–50.
8. Zheng T, Camilleri M. Management of gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 17 (11): 515–25.
9. Sangild PT, Shen RL, Pontoppidan P, Rathe M. Animal models of chemotherapy-induced mucositis: translational relevance and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Tract Liver.* 2017; 314 (2): G231–G46.
10. Anderson LW, Chen TL, Colvin OM, Grochow LB, Collins JM, Kennedy MJ, et al. Cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide / aldophosphamide kinetics in patients receiving high-dose cyclophosphamide chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 1996; 2 (9): 1481–7.
11. Kuris G, Ambroziak W, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1989; 264 (8): 4715–21.
12. Tieze L, Neumann M, Fischer R, Rajewsky M, Jähde E. Proton-mediated liberation of aldophosphamide from a nontoxic prodrug: a strategy for tumor-selective activation of cytotoxic drug. *Cancer Res.* 1989; 49 (15): 4179–84.
13. Schäfer TV, Rejniuk VL, Malakhovsky VN, Ivnitisky JuJu. Otyagoshhenie ostryx nevrologicheskix rasstrojstv, vyzvannyx ciklofosfanom, pri iskusstvennom snizhenii rN ximusa u krys. *Byul. ehksperim. biol. med.* 2012; 153 (6): 841–6. Russian.
14. Rejniuk VL, Schäfer TV, Krasnov KA, Ivnitisky JuJu. Vliyanie ciklofosfana i laktulozy na postuplenie ammiaka i veshhestv srednej molyarnoj massy iz kishechnika v krv' u krys. *Byul. ehksperim. biol. med.* 2012; 154 (10): 455–9. Russian.
15. Seydoux C, Medinger M, Gerull S, Halter J, Heim D, Chalandon Y et al. Busulfan-cyclophosphamide versus cyclophosphamide-busulfan as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic cell transplantation: a prospective randomized trial. *Annals of Hematol.* 2021; 100 (1): 209–16.
16. Martynov VL, Semyonov AG, Tulupov AA, Chesnokov AA, Kurilov VA, Kazarina NV. Indikan mochi i vodorodnyj dyxatel'nyj test kak metody skringing-dagnostiki sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoj kishke. *Med. al'manax.* 2017; 2 (47): 117–21. Russian.
17. Balakhovskiy SD, Balakhovskiy IS. Metody ximicheskogo analiza krovi. 3-e izd. M.: Medgiz, 1953; 746 s. Russian.
18. Zar JH. *Biostatistical Analysis.* 5th ed. Prentice-Hall/Pearson, Upper Saddle River. 2010; 944 p.
19. O'Grady J, Murphy CL, Burry L, Shanahan F, Buckley M. Defining gastrointestinal transit time using video capsule endoscopy: a study of healthy subjects. *Endosc Int Open.* 2020; 8 (3): E396–E400.
20. Yang L, Yan C, Zhang F, Jiang B, Gao S, Liang Y, et al. Effects of ketoconazole on cyclophosphamide metabolism: evaluation of CYP3A4 inhibition effect using the in vitro and in vivo models. *Exp Anim.* 2018; 67 (1): 71–82.
21. Sahu K, Langeh U, Singh C, Singh A. Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021; 2: 100047.
22. Sunil V, Vayas K, Radbel J, Abramova E, Gow A, Laskin J, et al. Impaired energy metabolism and altered functional activity of alveolar type II epithelial cell following exposure of rats to nitrogen mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 456: 116257.
23. Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533.
24. Ijiri K, Potten C. Response of intestinal cells of different topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Brit J Cancer.* 1983; 47 (2): 175–85.
25. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström P, Lennemäs H. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: pathophysiology and potential treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (Art. 681417): 1–12.



## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ С АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНОМ И ДРУГИМИ БЕЛКАМИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

В. Н. Зорина <sup>✉</sup>, Е. А. Евдокимова, В. Л. Рейнюк

Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Гомеостаз металлов играет важную роль в жизнедеятельности организма. При этом имеет значение не только концентрация токсичных и эссенциальных металлов в биологических жидкостях, но и их способность взаимодействовать с белками и ферментами, определяющая активность последних. Целью работы было сравнить возможности связывания различных ионов металлов с белками сыворотки крови человека. Изучение реакций иммобилизованных ионов металлов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Bi}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ) с белками крови, а также с высокоочищенным металлопротеином крови (альфа-2-макроглобулин,  $\alpha 2\text{-MГ}$ ) проводили методом перекрестного иммуноэлектрофореза с адсорбцией *in situ* во втором направлении. Показано, что в реакциях *in vitro* ионы  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  активнее других взаимодействуют с металлопротеинами (в частности с  $\alpha 2\text{-MГ}$ ) и со многими другими белками крови человека. Продемонстрировано, что  $\alpha 2\text{-MГ}$  взаимодействует не только с ионами  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , как описано ранее, но и с  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ . Выявлено взаимодействие ряда ионов металлов, в том числе высокотоксичных, с белками крови, не являющимися металлопротеинами. Результаты подтверждают принципиальную возможность активного участия дисбаланса ионов металлов в обменных нарушениях через воздействие на регуляторные и транспортные белки организма, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** ионы металлов, металлопротеины, альфа-2-макроглобулин, иммуноэлектрофорез, интоксикация

**Благодарности:** профессору Н. А. Зорину за разработку вариантов метода перекрестного иммуноэлектрофореза с адсорбцией *in situ* во втором направлении и метода выделения высокоочищенного препарата  $\alpha 2\text{-MГ}$ , а также за предоставление образцов антисывороток.

**Вклад авторов:** В. Н. Зорина — планирование и проведение исследования, анализ литературы, написание статьи; Е. А. Евдокимова — нормоконтроль, составление списка литературы; В. Л. Рейнюк — редактирование статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

✉ **Для корреспонденции:** Вероника Николаевна Зорина  
ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия; nilimmun@yandex.ru

**Статья получена:** 16.03.2023 **Статья принята к печати:** 07.04.2023 **Опубликована онлайн:** 18.05.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.011

## ASSESSING THE POSSIBILITY OF INTERACTIONS OF VARIOUS METALS WITH ALPHA-2-MACROGLOBULIN AND OTHER HUMAN BLOOD PROTEINS *IN VITRO*

Zorina VN <sup>✉</sup>, Evdokimova EA, Rejniuk VL

Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

Homeostasis of metals plays an important role in functioning of the body. Not only the concentrations of toxic and essential metals in bodily fluids, but also their ability of interaction with proteins and enzymes defining the enzyme activity, are important. The study was aimed to compare the possibilities of binding interactions between various metal ions and human serum proteins. Chemical reactions between the immobilized metal ions ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Bi}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ) and the serum proteins or highly purified blood metalloprotein (alpha-2-macroglobulin,  $\alpha 2\text{M}$ ) were assessed by the crossed immunoelectrophoresis with *in situ* adsorption in the second dimension. It has been shown that  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  ions more actively interact with metalloproteins (particularly, with  $\alpha 2\text{M}$ ) and many other human blood proteins in *in vitro* reactions than other ions. We have demonstrated that  $\alpha 2\text{M}$  interacts not only with  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$  ions, as earlier reported, but also with  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ . Interaction of a number of metal ions, including highly toxic ones, with blood proteins that are not metalloproteins has been revealed. The findings confirm the fundamental possibility of the metal ion imbalance active involvement in metabolic disorders via effects on the body's regulatory and transport proteins, which requires further investigation

**Keywords:** metal ions, metalloproteins, alpha-2-macroglobulin, immunoelectrophoresis, intoxication

**Acknowledgements:** the authors would like to thank Professor N.A. Zorin for developing the variants of the crossed immunoelectrophoresis with *in situ* adsorption in the second dimension and the method for extraction of the highly purified  $\alpha 2\text{M}$  preparation, as well as for providing the antisera samples.

**Author contribution:** Zorina VN — planning and conducting the study, literature review, manuscript writing; Evdokimova EA — compliance check, compilation of reference list; Rejniuk VL — manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was carried out in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

✉ **Correspondence should be addressed:** Veronika N. Zorina  
Bekhtereva, 1, Saint-Petersburg, 192019, Russia; nilimmun@yandex.ru

**Received:** 16.03.2023 **Accepted:** 07.04.2023 **Published online:** 18.05.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.011

Ионы металлов играют важную роль в обменных процессах живых систем, от переноса электронов и реакций биокатализа до формирования третичной структуры металлопротеинов, определяющей их биологическую активность. Нарушение гомеостаза эссенциальных металлов ассоциировано с функциональными нарушениями и тяжелыми патологическими состояниями. Известно,

что превышение физиологичных уровней Fe, Mn, Cu, Zn вызывает проявления нейротоксичности, избыток Zn и Cu провоцирует токсическое поражение почек и печени, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, угнетение функции иммунной и центральной нервной систем [1]. Значительное количество металлов обнаруживают в бляшках, тельцах Леви и включениях в

цитоплазму клеток при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.), а также при боковом амиотрофическом склерозе [2]. При этом ионы Zn обладают и антиатерогенными свойствами [3]. Дефицит эссенциальных металлов тоже оказывает негативное влияние на организм, в частности ионы Zn незаменимы для реализации функций ферментов (алкогольдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, лейцинаминопептидазы и супероксиддисмутаза), дефицит Zn провоцирует развитие дерматозов, анорексии, задержек роста, наблюдается при плохом заживлении ран и нарушениях репродуктивной функции [1]. Роль металлов с переменной валентностью может быть и позитивной и негативной — ионы Mn способствуют генерации гидроксильного радикала и одновременно являются кофакторами ферментов антиоксидантной защиты при развитии атеросклеротических процессов [3].

Крайне важно учитывать реакции металлов друг с другом, в том числе в составе органических соединений, ферментов и белков, при оценке их воздействия на организм. В частности, Pb, Hg, Cd высокотоксичны и вызывают тяжелые интоксикации при попадании в организм [4], селеноорганические соединения демонстрируют антиоксидантную и антиокислительную активность при отравлении солями тяжелых металлов [5]. В целом около трети белков сыворотки крови содержат ионы металлов в своем составе [2]. Наибольший интерес представляет изучение металлопротеинов с регуляторными и транспортными функциями, способных оказывать опосредованное воздействие на целый ряд органов и систем организма за счет изменений ионного состава. В частности, альфа-2-макроглобулин (а2-МГ) человека содержит в своей структуре четыре иона Zn. При этом концентрация данного белка достаточно высока (2–3 г/л), а функции разнообразны: ингибирование протеиназ широкого профиля; транспортирование и регуляция синтеза цитокинов, гормонов и фактора роста; регуляция апоптоза клеток, синаптогенеза, роста и пролиферации нейронов; регуляция концентрации дофамина в дофаминергических нейронах и синтеза ацетилхолинтрансферазы [6].

При изучении роли ионов металлов в физиологических процессах немаловажно учитывать их распределение в тканях и биожидкостях. В частности, ионы Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr обнаруживают преимущественно в плазме крови человека, а Fe, K, Mn, Ni, V, Zn — в кровяных тельцах. С увеличением ионного радиуса распределение тяжелых металлов смещается из клеток в плазму крови, а распределение щелочных металлов — наоборот, в клетки [7]. Соответственно, для изучения общего содержания металлов в организме предпочтительно использовать метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), позволяющий определять значительное количество металлов, в том числе в минорных концентрациях. Однако для изучения взаимодействия с белками необходимо применять другие методы: кристаллографию, ядерный магнитный резонанс, электронный парамагнитный резонанс, методики с применением флуоресценции, спектрометрические методы, а также поверхностный плазмонный резонанс [2]. Подавляющее большинство вышеперечисленных методов связано с частичной или полной денатурацией белка и малоприменимо для анализа смесей, что осложняет получение объективных научных данных о процессах, происходящих в живом организме. Перспективными представляются менее чувствительные, но более

щадящие методы с хорошим потенциалом сравнительной визуализации результатов, например, варианты метода перекрестного иммуноэлектрофореза.

Целью исследования было сравнить возможности связывания различных ионов металлов с белками сыворотки крови человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали сливную сыворотку крови (от 40 практически здоровых доноров обою пола 20–40 лет для выявления всех возможных взаимодействий) и сливную плазму крови здоровых доноров.

Высокоочищенные препараты а2-МГ были получены из плазмы крови сочетанием дробного осаждения ПЭГ-6000, анионообменной хроматографии и цинк-хелатной хроматографии [8].

Поликлональные кроличьи антисыворотки против всех белков крови человека и против а2-МГ человека были получены путем внутрикожной иммунизации двух групп кроликов (сывороткой крови и высокоочищенным препаратом а2-МГ соответственно).

Для изучения возможности связывания белков сыворотки крови человека с ионами металлов использовали перекрестный вариант иммуноэлектрофореза с адсорбцией *in situ* во втором направлении. Горизонтальный иммуноэлектрофорез осуществляли в пластинах агарозного геля на стеклянной подложке. Для этого использовали агарозу типа 1 (Sigma; США) в виде 1%-го золя в трис-трициновом буфере pH 8,6 [9]. В сформированном слое геля толщиной 1 мм вырезали круглые лунки, в них вносили по 5 мкл сыворотки крови или препарата а2-МГ. Электрофорез в первом направлении проводили в течение 1 ч при 200 В. После этого гель разрезали на полосы шириной 10 мм, которые перемещали на край стеклянных пластин-подложек. Свободное пространство заливали 1%-м золем агарозы.

После образования геля вырезали карман шириной 0,5 см, отступив около 2 мм от границы с гелем первого направления электрофореза. Освобожденный от агарозы карман заполняли гелем с иммобилизованными на сорбенте эссенциальными, условно-эссенциальными и токсичными металлами из состава солей (табл. 1).

Для получения геля образец имминодиуксусной кислоты (ИДК) агарозы (Sigma; США) помещали в хроматографическую колонку и последовательно промывали десятью объемами следующих препаратов: 1) 0,05 М динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты; 2) бидистиллированной водой; 3) 0,05 М водного раствора тестируемого металла; 4) бидистиллированной водой; 5) трис-трициновым буфером pH 8,6.

После заполнения кармана гелем с иммобилизованным металлом агарозный гель над ним обрезали на расстоянии 2 мм от края кармана и заполняли освободившееся пространство 1%-м золем агарозы, содержащей 5% соответствующей антисыворотки. Иммуноэлектрофорез во втором направлении проводили в течение 18 ч при 100 В. По завершении электрофореза пластины геля отмывали 24 ч 0,1 М раствором NaCl, высушивали и окрашивали кумаси бриллиантовым синим R-250.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным данным, при изучении образца сливной сыворотки здоровых доноров (рис. 1) белки

Таблица 1. Перечень веществ, использованных для иммобилизации металлов

№	образец	№	образец	№	образец	№	образец
1	контроль (без металлов)	2	CuSO <sub>4</sub>	3	CdSO <sub>4</sub> × 3 H <sub>2</sub> O	4	AgNO <sub>3</sub>
5	Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> × 2 H <sub>2</sub> O	6	FeCl <sub>3</sub> × 6 H <sub>2</sub> O	7	Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	8	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> × 5 H <sub>2</sub> O
9	MnCl <sub>2</sub> × 4 H <sub>2</sub> O	10	CoCl <sub>2</sub> × 6 H <sub>2</sub> O	11	Sr(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	12	Ba(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>
13	CrCl <sub>3</sub>	14	CaCl <sub>2</sub> × 6 H <sub>2</sub> O	15	MgCl <sub>2</sub> × 6 H <sub>2</sub> O	16	Hg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> × 1/2 H <sub>2</sub> O

крови связываются не только с эссенциальными, но и с токсичными металлами в составе промежуточного геля с соответствующим уменьшением площади преципитата на электрофореграмме.

В частности, активное связывание многих белков сыворотки крови отмечено при наличии не только ионов Zn<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup>, а также Cd<sup>2+</sup>, но и Hg<sup>+</sup> в составе промежуточного геля.

Умеренное связывание с белками сыворотки крови обнаружено в электрофореграммах, содержащих не только Sr<sup>2+</sup> и Pb<sup>2+</sup>, но и Ba<sup>2+</sup> в составе промежуточного геля. При этом Sr<sup>2+</sup> активно связывался с гликопротеинами сыворотки крови.

Отмечен слабовыраженный аффинитет отдельных белков сыворотки крови не только к ионам Fe<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, но и к ионам Ag<sup>+</sup>. Продемонстрировано слабовыраженное связывание отдельных белков с ионами Ca<sup>2+</sup> и Bi<sup>2+</sup>.

Выявлена низкая активность связывания ионов Mg<sup>2+</sup> с гамма-глобулинами. Отдельные белки слабо взаимодействовали с ионами Co<sup>2+</sup>. При оценке взаимодействия с ионами Cr<sup>3+</sup> реакция практически отсутствовала.

При изучении возможности связывания молекул α<sub>2</sub>-МГ в составе высокоочищенного монопрепарата с ионами металлов (рис. 2) выявлено, что данный металлопротеин, являющийся также гликопротеином, активно взаимодействует не только с Zn<sup>2+</sup> в составе промежуточного геля, но и с ионами Cd<sup>2+</sup> (зафиксировано уменьшение высоты пика более чем на 50% от исходного уровня). В случае включения не только ионов Fe<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, но и Pb<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, а также Ag<sup>+</sup> в промежуточный гель, высота пика составляла 50–60% от высоты пика на электрофореграмме в контрольном образце.

При включении иммобилизованных ионов Cu<sup>2+</sup>, а также Hg<sup>+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Bi<sup>2+</sup>, уменьшение высоты пика на электрофореграмме составляло 40% и более, что свидетельствует о достаточно активном взаимодействии данных металлов с молекулой α<sub>2</sub>-МГ в условиях *in vitro*.

При включении в промежуточный гель ионов Cr<sup>3+</sup> и Co<sup>2+</sup> связывание с α<sub>2</sub>-МГ было минимальным, уменьшение высоты пика составляло не более 10% в сравнении с контрольным образцом.

Полуколичественные данные по активности связывания белков крови и α<sub>2</sub>-МГ с ионами металлов в составе промежуточного геля представлены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

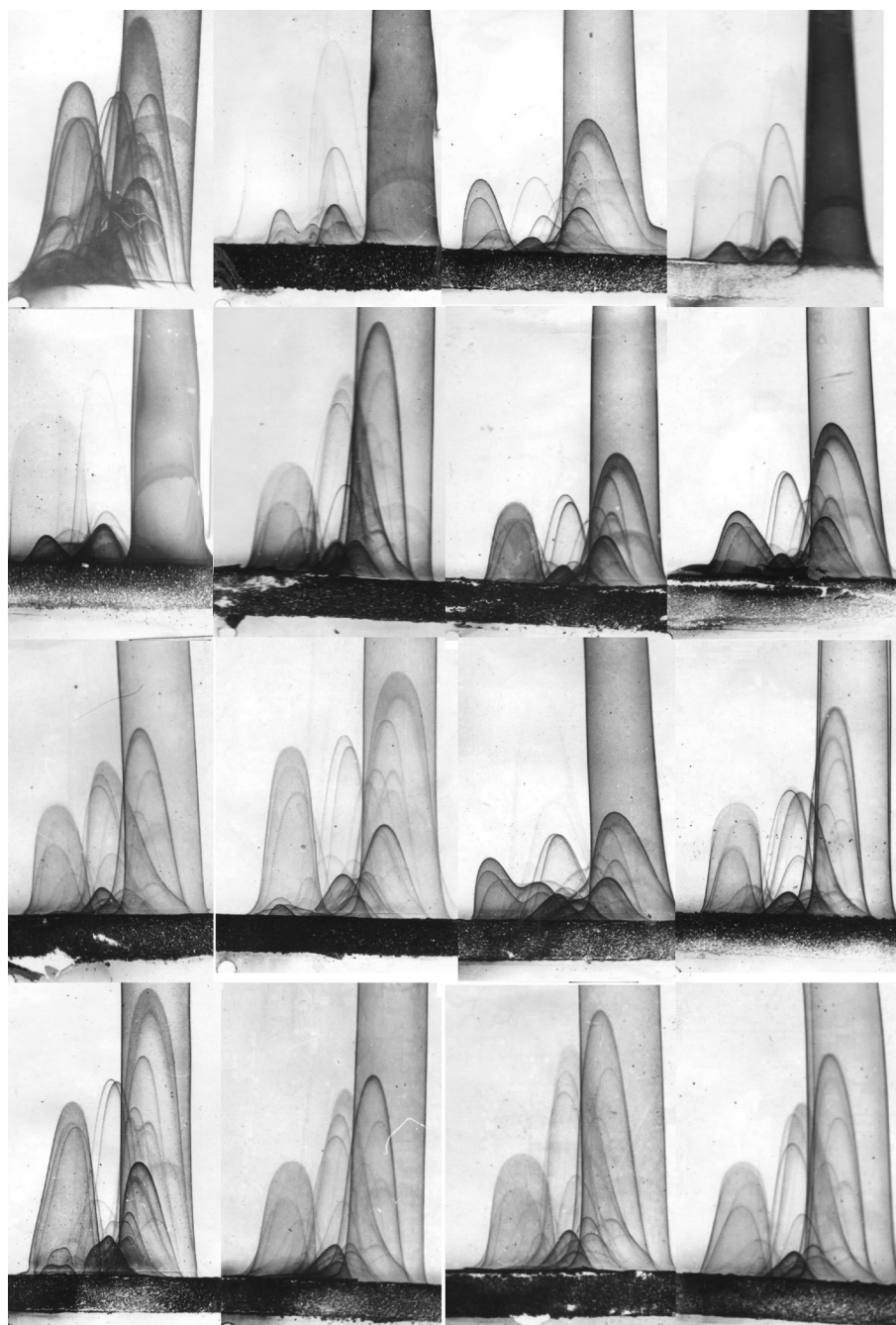
Проведенное исследование продемонстрировало, что белки сыворотки крови могут связываться с иммобилизованными металлами, даже если не являются металлопротеинами.

Принципиальная возможность связывания белков без образования металлхелатных связей известна, однако ранее методом сочетания гель-фильтрационной хроматографии в сочетании с атомно-эмиссионной спектрометрией с индуктивно связанной плазмой (АСП-МС) было идентифицировано только связывание с эссенциальными металлами — два белка взаимодействовали с цинком (альфа-2-макроглобулин и альбумин), два белка связывались с железом (ферритин и трансферрин) и четыре белка связывались с медью (церулоплазмин, альбумин, фактор V, транскупреин) [10]. По результатам других авторов, сочетание аффинной хроматографии (иммобилизованный металл в составе сорбента) и ЖХ-МС/МС позволило продемонстрировать, что С3 компонент комплемента, α<sub>2</sub>-МГ, отдельные изоформы альбумина, аполипопротеины, церулоплазмин, серотрансферрин, кератин, γ-глобулины могут взаимодействовать не только с эссенциальными Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, но и с условно-эссенциальными Cd<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> [1, 11].

Согласно полученным нами данным, спектр белков крови, способных взаимодействовать с ионами металлов, еще шире и включает взаимодействие с макроэлементами (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) и токсичными микроэлементами (Ag<sup>+</sup>, Hg<sup>+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Bi<sup>2+</sup>).

Таблица 2. Аффинитет белков сыворотки крови человека к изученным ионам металлов в составе промежуточного геля при иммуноэлектрофорезе

Объект	Степень сродства	Ионы макроэлементов и эссенциальных микроэлементов	Ионы условно-эссенциальных микроэлементов	Ионы токсичных микроэлементов
Все белки сыворотки крови	+++ (высокое)	Cu <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Hg <sup>+</sup>
	++ (среднее)		Pb <sup>2+</sup> , Sr <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup>
	+ (слабое)	Ca <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup>		Ag <sup>+</sup> , Bi <sup>2+</sup>
	+/- (низкое)	Mg <sup>2+</sup> , Cr <sup>3+</sup> , Co <sup>2+</sup>		
Альфа-2-макроглобулин	+++ (≥ 50%)	Zn <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	
	++ (≥ 40%)	Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , Mn <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup> , Sr <sup>2+</sup>	Ag <sup>+</sup>
	+ (≥ 30%)	Cu <sup>2+</sup>		Hg <sup>+</sup> , Ba <sup>2+</sup> , Bi <sup>2+</sup>
	+/- (< 10%)	Cr <sup>3+</sup> , Co <sup>2+</sup>		



Контроль	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Cd}^{2+}$	$\text{Ag}^+$
$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Fe}^{3+}$	$\text{Pb}^{2+}$	$\text{Bi}^{2+}$
$\text{Mn}^{2+}$	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Sr}^{2+}$	$\text{Ba}^{2+}$
$\text{Cr}^{3+}$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{Hg}^+$

**Рис. 1.** Взаимодействие иммобилизованных ионов металлов с белками сыворотки крови. Снижение высоты и площади пика свидетельствует о реакции белка с металлом в составе промежуточного геля. Схема расположения металлов в образцах — в таблице под рисунком

Безусловно, результаты исследования *in vitro* требуют дополнительного подтверждения в условиях *in vivo*, однако можно предположить, что токсичность металлов может реализовываться и через конкурентные взаимодействия с эссенциальными металлами в составе белков, и через образование связей металл–металл, не отличающихся большой прочностью, но способных, как и в случае вытеснения эссенциального микроэлемента по конкурентному типу, негативно повлиять на конформационную структуру белка, его сродство к

рецепторам и лигандам. Механизмы и биологические последствия подобных реакций при острой и хронической интоксикации металлами требуют дальнейшего изучения.

Согласно полученным результатам, высоким аффинитетом (на известном уровне допущений, с учетом выявленных взаимодействий и ныне известных свойств) к широкому спектру белков сыворотки обладают не только ионы эссенциальных микроэлементов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ), как подробно описано ранее при изучении белковой фракции  $\gamma$ -глобулинов человека и оппозитных

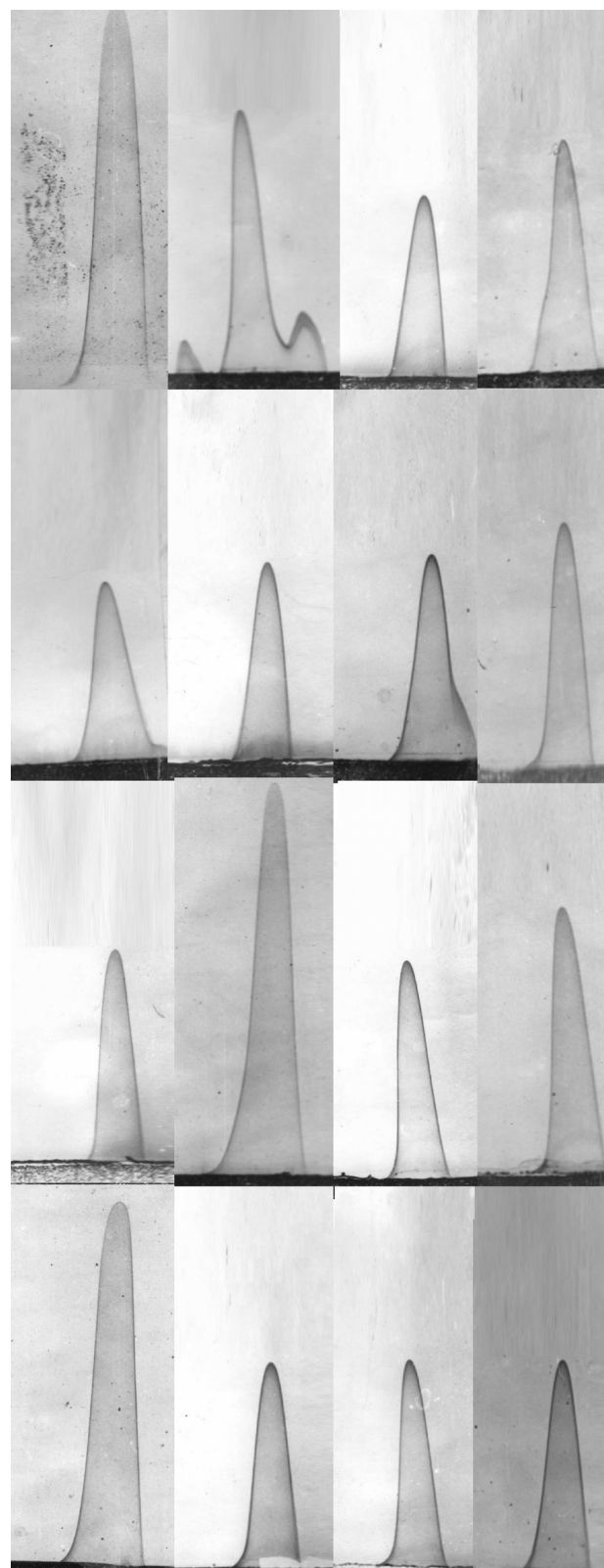
эффектов меди и цинка [11] и относимого к условно-эссенциальным  $Cd^{2+}$ , но и ионы  $Hg^+$ . Известно, что многие соединения кадмия токсичны. Важнейшими мишенями для  $Cd^{2+}$  являются тиоловые группы ( $-SH$ ) цистеинов, присутствующих в белках, кадмий может подавлять активность многих митохондриальных ферментов [12]. Можно предположить, что при возникновении конкурентных или других взаимодействий ионов кадмия с регуляторными и транспортными металлопротеинами или ферментами, содержащими ионы  $Zn^{2+}$  и особенно менее реакционноспособные ионы  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  в своей структуре, могут существенно изменять свойства белков, блокировать исходные функции и даже проявлять новые свойства (например, иммуногенность). Не зря при лечении отравлений кадмием в числе прочего рекомендовано введение альбумина, также являющегося цинк-содержащим металлопротеином.

Токсичность ртути общеизвестна. В числе прочего, она конкурирует за сайты связывания металлов (цинка, меди и других) в составе металлопротеинов, подавляя их активность, а также активно и высокоаффинно взаимодействует с тиоловыми, карбоксильными и другими ферментами (АТФазой, холинэстеразой, щелочной фосфатазой, глутатионпероксидазой, глутаминсинтетазой и др.) [5, 13]. Наши результаты демонстрируют, что ионы ртути способны взаимодействовать и с другими белками. Биологические последствия подобных взаимодействий требуют дальнейшего изучения.

Обращает также на себя внимание достаточно высокая реакционноспособность ионов бария и свинца по отношению к различным белкам сыворотки крови человека. Несмотря на то что свинец относят к условно-эссенциальным микроэлементам, значительная часть его соединений (особенно воднорастворимых) токсична. Известно, что механизм токсического действия свинца связан с блокированием тиоловых ферментов взаимодействием с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, инактивацией эстераз [14]. Полученные нами результаты наглядно продемонстрировали наличие подобных взаимодействий с белками крови человека.

Несмотря на то что медь является эссенциальным микроэлементом, избыток и депривация меди имеют крайне неблагоприятные последствия для организма, с нарушениями гомеостаза меди связан патогенез различных нейродегенеративных заболеваний [4]. Ранее продемонстрировано, что  $Cu^{2+}$  обладает свойствами редокс-активного металла, реализующего мощный окислительный потенциал в биологических системах. Хелатирование  $Cu^{2+}$  может вызывать частичное расщепление боковых аминокислотных радикалов, сахаров и сиаловых кислот на поверхности макромолекулы, а также деструктурирование пространственной упаковки поверхностного слоя, включая антигенные детерминанты [11]. Выявленный широкий спектр белков, взаимодействующих с ионами меди, обосновывает необходимость их дальнейшей идентификации для уточнения их возможной роли в патогенезе различных заболеваний.

В качестве «модельного» белка для сравнительной оценки возможности связывания с ионами металлов был выбран  $\alpha 2$ -МГ. В работе использовали нативную форму белка, полученную щадящими методами препаративной хроматографии низкого давления, что приближает полученные результаты к реальным процессам, происходящим в организме человека.



Контроль	$Cu^{2+}$	$Cd^{2+}$	$Ag^+$
$Zn^{2+}$	$Fe^{3+}$	$Pb^{2+}$	$Bi^{2+}$
$Mn^{2+}$	$Co^{2+}$	$Sr^{2+}$	$Ba^{2+}$
$Cr^{3+}$	$Ca^{2+}$	$Mg^{2+}$	$Hg^+$

Рис. 2. Взаимодействие иммобилизованных ионов металлов с альфа-2-макроглобулином из сыворотки крови. Снижение высоты и площади пика свидетельствует о реакции белка с металлом в составе промежуточного геля. Схема расположения металлов в образцах — в таблице под рисунком

Наиболее активное взаимодействие можно наблюдать между а2-МГ с ионами  $Zn^{2+}$  и  $Cd^{2+}$ . Этот результат совпадает с результатами об образовании взаимосвязей а2-МГ с  $Cd^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и, в меньшей степени, с  $Ni^{2+}$  и  $Pb^{2+}$ , полученными ранее другими методами [1]. Известно, что цинк является структурообразующим компонентом а2-МГ, каждая из четырех субъединиц а2-МГ включает в себя один ион цинка. Ранее установлено, что кадмий, взаимодействуя с цинком в составе а2-МГ, разрушает хелатную связь между полумолекулами, белок разделяется надвое и лишается большей части регуляторных функций. Поскольку а2-МГ задействован в регуляции цитокинового профиля, липидного обмена, ингибировании широкого спектра протеиназ, проведении сигнала по нервной системе, воспалительных и аутоиммунных реакций организма [6], интоксикация кадмием может приводить к массивному срыву регуляторных процессов, осуществляемых данным белком, а наличие такого взаимодействия, в свою очередь, объясняет некоторые механизмы токсичности кадмия.

Более того, нарушения метаболизма цинка играют ключевую роль в механизмах старения, отдельные авторы рекомендуют использование цинка как добавки к пище для увеличения продолжительности жизни [15]. Очевидно, что конкурирующий за связывание с а2-МГ кадмий оказывает прямо противоположный эффект. В отличие от ионов цинка в составе белков, избыточная концентрация свободного цинка в крови оказывает нейротоксическое действие [4], что может быть одним из компонентов ускоренного старения организма при хронической интоксикации металлами, а также одним из компонентов патогенеза сенильной деменции.

Немаловажно и выявленное взаимодействие а2-МГ со свинцом. Ранее показано, что свинец способен взаимодействовать с активными центрами ряда ферментов (АТФазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и др.) [16]. Известно, что а2-МГ является универсальным ингибитором протеиназ, однако в данном случае мы наблюдаем не опосредованное, а прямое воздействие  $Pb^{2+}$  на данный ингибитор ферментов. Можно предположить, что при интоксикации свинцом в крови циркулируют не только фосфаты и альбуминаты свинца [14], но и его комплексы с а2-МГ. Учитывая гепатотоксичность свинца, негативное влияние на а2-МГ идет с двух сторон: гибель синтезирующих а2-МГ гепатоцитов и блокирование функций самого а2-МГ за счет взаимодействия с ионами свинца.

Выявленная способность а2-МГ взаимодействовать с ионами марганца также может негативно влиять на функции данного регуляторно-транспортного белка. Известно, что избыток марганца нарушает каталитические свойства ферментов, восстановленная форма ( $Mn^{3+}$ ) способствует развитию окислительного стресса [17]. В данном случае негативное воздействие этого эссенциального микроэлемента на а2-МГ может быть реализовано при помощи двух механизмов — как изменение функций

самого белка за счет конкурентного взаимодействия, с вытеснением цинка, так и повреждение молекулы а2-МГ супероксидными радикалами. Известно, что у «окисленной» формы а2-МГ нарушена способность к утилизации (снижено сродство к рецепторам) [6] и она становится потенциально иммуногенной за счет изменения конформации.

О влиянии дисбаланса микроэлементов на физиологические и патологические процессы, реализуемые при участии регуляторно-транспортных белков, косвенно свидетельствует и описанное ранее усиление ингибирования в крови активированного протеина С (АПС) с участием а2-МГ под воздействием ионов двухвалентных металлов ( $Zn$ ,  $Mn$ ,  $Cu$ ) [18]. Согласно полученным результатам, причиной данного феномена может быть прямое воздействие эссенциальных микроэлементов на а2-МГ и его функции в организме.

Выявленная способность а2-МГ достаточно активно взаимодействовать с макроэлементами (магнием, кальцием, железом) требует дополнительного изучения влияния образования подобных связей на физиологические и патологические процессы.

Обращает на себя внимание тот факт, что значительная часть клинических проявлений при острой интоксикации металлами проявляется, пусть и в менее выраженной форме, у многих условно здоровых жителей крупных промышленных городов (нарушения проводимости и чувствительности конечностей, частые головные боли и хроническая слабость, повышение количества граждан с когнитивными расстройствами и признаками ранней деменции, расстройства функции печени и др.). Полученные результаты указывают на возможность влияния выявленных взаимодействий токсичных и эссенциальных металлов с регуляторными и транспортными белками в развитии функциональных расстройств и патологических процессов.

## Выводы

Значительная часть белков сыворотки крови человека, в том числе не являющихся металлопротеинами, взаимодействует с ионами металлов в эксперименте *in vitro*. Высокая активность взаимодействия белков с условно-эссенциальным кадмием и токсичной ртутью свидетельствует о возможности реализации патогенетических механизмов интоксикации данными металлами через нарушение структуры и функции белков крови. Взаимодействие металлопротеина а2-МГ с условно-эссенциальными и токсичными металлами, выявленное *in vitro*, в условиях *in vivo* может проходить по типу конкурентного взаимодействия металл–металл и оказывать негативное влияние на структуру и функции данного регуляторно-транспортного белка. Механизмы взаимодействия и обратимость связывания белков с металлами в условиях *in vivo* требуют дополнительного изучения.

## Литература

1. Wang F, Chmil C, Pierce F, Ganapathy K, Gump B, MacKenzie J, Mechref Y, Bendinskas K. Immobilized metal affinity chromatography and human serum proteomics. *Journal of Chromatography B*. 2013; 934: 26–33.
2. Witkowska D, Rowińska-Żyrek M, Witkowska D, Rowińska-Żyrek M. Biophysical approaches for the study of metal-protein interactions. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2019; 199: 110783.
3. Ложкин А. П., Биктагиров Т. Б., Абдульянов В. А., Горшков О. В., Тимонина Е. В., Мамин Г. В., и др. Марганец в атерогенезе:

- обнаружение, происхождение и роль. Биомедицинская химия. 2012; 58 (3): 291–99.
4. Aschner M, Costa LG. Neurotoxicity of Metals. Springer International Publishing AG, 2017; 383 p.
  5. Русецкая Н. Ю., Бородулин В. Б. Биологическая активность селенорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов. Биомедицинская химия. 2015; 61 (4): 449–61.
  6. Зорина В. Н., Зорина Р. М., Зорин Н. А. Особенности взаимодействия белков семейства макроглобулинов между собой и с рецепторами эндоцитоза (возможный механизм трансмембранного переноса). Биомедицинская химия. 2011; 57 (1): 106–13.
  7. Барашков Г. К., Зайцева Л. И., Кондахан М. А., Константинова Е. А., Распределение химических элементов в цельной крови и плазме. Биомедицинская химия. 2003; 49 (3): 297–302.
  8. Зорин Н. А., Зорина Р. М., Зорина В. Н. Получение препаратов  $\alpha$ -макроглобулина с заданными свойствами. Гематология и трансфузиология. 2000; 45 (5): 20–21.
  9. Emmet M, Crowle AJ. Crossed immunoelectrophoresis: qualitative and quantitative considerations. J Immunol Meth. 1982; 50: R65–R83.
  10. Manley SA, Byrns S, Lyon AW, Brown P, Gailer J. Simultaneous Cu-, Fe-, and Zn- specific detection of metalloproteins contained in rabbit plasma by size-exclusion chromatography–inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Biol Inorg Chem. 2009; 14: 61–74.
  11. Чекнёв С. Б. Белки  $\gamma$ -глобулиновой фракции, хелатирующие катионы металлов, в физиологической иммунорегуляции. Оппозитные эффекты меди и цинка. Иммунология. 2021; 42 (3): 293–300.
  12. Genchi G, Sinicropi M, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17 (11): 3782.
  13. Ynalvez R, Gutierrez J, Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. Biometals. 2016; 29 (5): 781–8.
  14. Кошкина В. С., Котляр Н. Н., Котельникова Л. В., Долгушина Н. А. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений. Медицинские новости. 2013; 1: 20–25.
  15. Mucchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Malavolta M. Zinc-binding proteins (metallothionein and  $\alpha$ -2 macroglobulin) and immunosenescence. Experimental Gerontology. 2006; 41: 1094–7.
  16. Assi MA, Hezmee MN, Haron AW, Sabri MY, Rajion MA. The detrimental effects of lead on human and animal health. Vet World. 2016; 9 (6): 660–71.
  17. Мазунина Д. Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой. Экология человека. 2015; 3: 25–31.
  18. Heeb MJ, Gruber A, Griffin JH. Identification of Divalent Metal Ion-dependent Inhibition of Activated Protein C by cr2-Macroglobulin and cr2-Antiplasminin Blood and Comparisons to Inhibition of Factor Xa, Thrombin, and Plasmin. The Journal of Biological chemistry. 1991; 266 (26): 17606–12.

## References

1. Wang F, Chmil C, Pierce F, Ganapathy K, Gump B, MacKenzie J, Mechref Y, Bendinskas K. Immobilized metal affinity chromatography and human serum proteomics. Journal of Chromatography B. 2013; 934: 26–33.
2. Witkowska D, Rowińska-Żyrek M, Witkowska D, Rowińska-Żyrek M. Biophysical approaches for the study of metal-protein interactions. Journal of Inorganic Biochemistry. 2019; 199: 110783.
3. Lozhkin AP, Biktagirov TB, Abdulyanov VA, Gorshkov OV, Timonina EV, Mamin GV, i dr. Marganec v aterogeneze: obnaruzhenie, proisxozhdenie i rol'. Biomedicinskaya ximiya. 2012; 58 (3): 291–99. Russian.
4. Aschner M, Costa LG. Neurotoxicity of Metals. Springer International Publishing AG, 2017; 383 p.
5. Ruseckaya NYu, Borodulin VB. Biologicheskaya aktivnost' selenorganicheskix soedinenij pri intoksikacii solyami tyazhelyx metallov. Biomedicinskaya ximiya. 2015; 61 (4): 449–61. Russian.
6. Zorina VN, Zorina RM, Zorin NA. Osobennosti vzaimodejstviya belkov semejstva makroglobulinov mezhdu soboj i s receptorami ehndocitoza (vozmozhnij mexanizm transmembranogo perenosa). Biomedicinskaya ximiya. 2011; 57 (1): 106–13. Russian.
7. Barashkov GK, Zajceva LI, Kondaxchan MA, Konstantinova EA, Raspredelenie ximicheskix ehlementov v cel'noj krvi i plazme. Biomedicinskaya ximiya. 2003; 49 (3): 297–302. Russian.
8. Zorin NA, Zorina RM, Zorina VN. Poluchenie preparatov  $\alpha$ -makroglobulina s zadannymi svojstvami. Gematologiya i transfuziologiya. 2000; 45 (5): 20–21. Russian.
9. Emmet M, Crowle AJ. Crossed immunoelectrophoresis: qualitative and quantitative considerations. J Immunol Meth. 1982; 50: R65–R83.
10. Manley SA, Byrns S, Lyon AW, Brown P, Gailer J. Simultaneous Cu-, Fe-, and Zn- specific detection of metalloproteins contained in rabbit plasma by size-exclusion chromatography–inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Biol Inorg Chem. 2009; 14: 61–74.
11. Cheknyov SB. Belki  $\gamma$ -globulinovoj frakcii, xelatiruyushhie kationy metallov, v fiziologicheskoy immunoregulyacii. Opozitnye ehffekty medi i cinka. Immunologiya. 2021; 42 (3): 293–300. Russian.
12. Genchi G, Sinicropi M, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17 (11): 3782.
13. Ynalvez R, Gutierrez J, Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. Biometals. 2016; 29 (5): 781–8.
14. Koshkina VS, Kotlyar NN, Kotelnikova LV, Dolgushina NA. Kliniko-toksikologicheskaya xarakteristika svinca i ego soedinenij. Medicinskie novosti. 2013; 1: 20–25. Russian.
15. Mucchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Malavolta M. Zinc-binding proteins (metallothionein and  $\alpha$ -2 macroglobulin) and immunosenescence. Experimental Gerontology. 2006; 41: 1094–7.
16. Assi MA, Hezmee MN, Haron AW, Sabri MY, Rajion MA. The detrimental effects of lead on human and animal health. Vet World. 2016; 9 (6): 660–71.
17. Mazunina DL. Negativnye ehffekty marganca pri xronicheskom postuplenii v organizm s pit'evoy vodoj. Ehkologiya cheloveka. 2015; 3: 25–31. Russian.
18. Heeb MJ, Gruber A, Griffin JH. Identification of Divalent Metal Ion-dependent Inhibition of Activated Protein C by cr2-Macroglobulin and cr2-Antiplasminin Blood and Comparisons to Inhibition of Factor Xa, Thrombin, and Plasmin. The Journal of Biological chemistry. 1991; 266 (26): 17606–12.

## ТРАНСМИТРАЛЬНАЯ МИОЭКТОМИЯ И ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ИЗ МИНИДОСТУПА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

И. Д. Землянников<sup>1</sup>✉, А. В. Царегородцев<sup>1</sup>, Х. Н. Нгуен<sup>2</sup>, З. Р. Ферзалиева<sup>1</sup>, А. А. Дрождина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, Москва, Россия

Гипертрофическая кардиомиопатия (первичная) — это изолированное генетическое заболевание сердца, выражающееся в утолщении миокарда без явной гемодинамической причины. Существует два механизма обструкции: статический — мышечный валик, стенозирующий выносящий тракт левого желудочка, и динамический — удлиненная передняя створка митрального клапана. Понимание механизма обструкции является ключом к правильному лечению. Золотым стандартом инвазивного лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии является миозектомия, устраняющая статический компонент обструкции. Ее дополняют вмешательствами на митральном клапане, которые помогают устранить динамический компонент обструкции. В статье представлен клинический случай успешной трансмитральной миозектомии и протезирования митрального клапана из мини-тораэтомии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с поражением митрального клапана.

**Ключевые слова:** миниинвазивная хирургия, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, протезирование митрального клапана

**Благодарности:** авторы благодарят О. Ю. Пиданова за предоставление клинического случая.

**Вклад авторов:** И. Д. Землянников, Х. Н. Нгуен — анализ литературы, подготовка текста; А. В. Царегородцев — анализ клинического случая, сбор и анализ литературы, написание текста; З. Р. Ферзалиева, А. А. Дрождина — редактирование текста.

**Соблюдение этических стандартов:** от пациента получено добровольное информированное согласие на оперативное лечение.

✉ **Для корреспонденции:** Иван Дмитриевич Землянников  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; zemlyannikovivan@gmail.com

**Статья получена:** 05.03.2023 **Статья принята к печати:** 29.04.2023 **Опубликована онлайн:** 22.05.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.012

## MINI-INVASIVE TRANSMITRAL MYECTOMY AND MITRAL VALVE REPLACEMENT IN OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY CASE

Zemlyannikov ID<sup>1</sup>✉, Tsaregorodtsev AV<sup>1</sup>, Nguyen HN<sup>2</sup>, Ferzalieva ZR<sup>1</sup>, Drozhkina AA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Primary hypertrophic cardiomyopathy is an isolated genetic heart disease characterized by thickening of the myocardium in the absence of an apparent hemodynamic cause. There are two patterns of the obstruction: static, with a muscle band narrowing the outflow tract of the left ventricle, and dynamic, which implies elongation of the anterior mitral valve leaflet. The key to correct treatment of the condition is understanding of the mechanism behind the obstruction. Myectomy is the gold standard of invasive treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy; it aims to remove the static component of the obstruction. Another common addition is the mitral valve surgery, aimed at elimination of the obstruction's dynamic component. This article presents a successful mini-invasive transmittal myectomy and mitral valve replacement in a case of obstructive hypertrophic cardiomyopathy with a damaged mitral valve.

**Keywords:** minimally invasive surgery, obstructive hypertrophic cardiomyopathy, mitral valve replacement

**Acknowledgments:** the authors thank O.Yu Pidanov for the clinical case.

**Author contribution:** Zemlyannikov ID, Nguyen HN — literature analysis, text authoring; Tsaregorodtsev AV — clinical case analysis, literature collection and analysis, text authoring; Ferzalieva ZR, Drozhkina AA — text editing.

**Compliance with the ethical standards:** the patient signed the form of voluntary informed consent for surgical treatment.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ivan D. Zemlyannikov  
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; zemlyannikovivan@gmail.com

**Received:** 05.03.2023 **Accepted:** 29.04.2023 **Published online:** 22.05.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.012

Гипертрофическая кардиомиопатия (первичная) — это изолированное генетическое заболевание сердца, выражающееся в утолщении миокарда без явной гемодинамической причины. Ее может вызвать более чем 1400 мутаций в более чем 11 генах, кодирующих белки сердечного саркомера [1]. Встречаются также нозологии, при которых поражение сердца вторично: синдром Нунан, MELAS-синдром, синдром Сенгерса и т. д.

Тяжесть гипертрофической кардиомиопатии определяется степенью обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ). Существует два механизма обструкции: мышечный валик, стенозирующий ВТЛЖ и удлиненная передняя створка митрального клапана (SAM). Понимание механизма обструкции является ключом к правильному

лечению. Хотя золотым стандартом инвазивного лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ОГКМП) остается миозектомия, не стоит забывать про вмешательства на митральном клапане, которые помогают устранять динамический компонент обструкции.

Очень важно проводить миозектомию в достаточном объеме. Классический трансортальный доступ, однако, ограничивает манипуляции в глубине левого желудочка. Еще один его недостаток — существование риска повреждения проводящих путей даже при строгом соблюдении всех правил миозектомии. Интерес представляет трансмитральный доступ, он включает в себя частичное отсечение передней створки митрального клапана, обеспечивающее прямой доступ к межжелудочковой перегородке (МЖП), миозектомию,



уменьшение высоты задней створки, если она больше 20 мм, ремоделирующую аннулопластику опорным кольцом. Операция завершается восстановлением целостности передней створки митрального клапана путем швирования овальной заплата из аутоперикарда.

Однако до сих пор стоит вопрос о целесообразности пластики митрального клапана (МК), описанной выше. Если у пациентов имеется выраженный SAM-синдром, есть риск рецидива обструкции по динамическому типу.

Это вмешательство может быть проведено с применением миниинвазивных технологий, однако данное направление пока не развито. В РФ очень низкая доля вмешательств из минидоступа при изолированных патологиях, а случаи сочетанных вмешательств единичны. Присутствует тенденция публикации только успешных случаев применения данной методики, поэтому пока не накоплены объективные данные о применении методики. Однако негативные последствия применения минидоступа в основном могут быть связаны с его сложностью, а не с самой концепцией операций из минидоступа. Миниинвазивные вмешательства, не считая очевидных плюсов, имеют результаты, соответствующие исходам операций, проведенных из классического доступа. Это является убедительным аргументом в пользу перспективности развития кардиохирургии с применением минидоступа.

В статье представлен клинический случай успешной трансмитральной миоэктомии и протезирования митрального клапана из миниторакотомии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с поражением митрального клапана.

### Описание клинического случая

Пациентка, 65 лет, поступила в отделение кардиохирургии ГКБ им. И. В. Давыдовского. Анамнез: в течение 15 лет беспокоят одышка и головокружения при физической нагрузке (подъем по лестнице на 2-й этаж). С декабря 2020 г. одышка беспокоит при минимальной нагрузке (подъем по лестнице на 2–3 ступеньки). В связи с описанным состоянием было проведено амбулаторное обследование. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ; 16.06), ФВ = 70%, асимметричная гипертрофия МЖП (до 17 мм в базальных отделах). Обструкция выводяного тракта ЛЖ (ГДmax ВТЛЖ > 100 мм рт. ст.), нарушение релаксации миокарда. Западение задней створки митрального клапана в ЛП до 10 мм, тяжелая митральная недостаточность 4-й степени (II тип по Carpentier). По результатам ЧПЭХО (16.06) выявлены значительный прогиб задней створки в области P3 и P2 вследствие отрыва хорд, несколько потоков регургитации, vena contracta — 0,45 см<sup>2</sup>, SAM. По данным коронарографии стенозические изменения отсутствуют. Основной диагноз: тяжелая митральная недостаточность вследствие отрыва хорд задней створки митрального клапана. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (асимметричная — МЖП/ЗСЛЖ > 1,6/1; ГД > 100 мм рт. ст.). Осложнение — хроническая сердечная недостаточность 2А (ХСН 2А), 2 ФК по NYHA.

Пациентке выполнено протезирование митрального клапана механическим протезом и трансмитральная миоэктомия из миниторакотомного доступа в условиях фармакоолодовой кардиopleгии и искусственного кровообращения по схеме «бедренная вена — бедренная артерия» (хирург — О. Ю. Пиданов). От реконструкции МК было решено отказаться вследствие следующих причин:

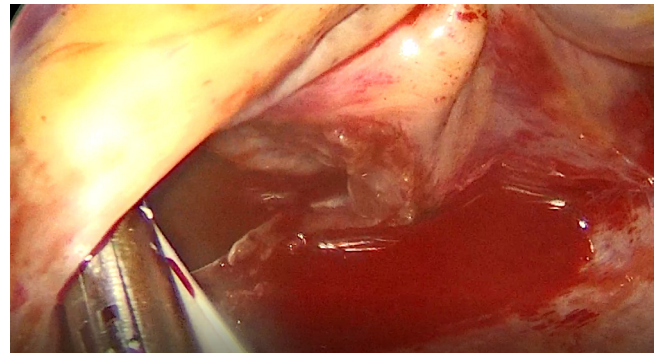


Рис. 1. Разрез левого предсердия позади межпредсердной борозды

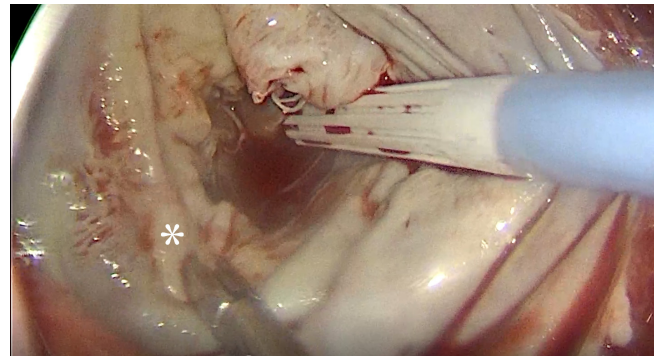


Рис. 2. Интраоперационный вид митрального клапана со стороны ЛП. \* — чрезмерная подвижность задней створки в области P3 и P2 вследствие отрыва хорд

сложности выполнения редукации передней створки и создания нео хорды из минидоступа, а также из-за высокого риска SAM-синдрома, ведь обструкция возникла не только по фиксированному типу, но и по динамическому. У данной пациентки присутствует субаортальная обструкция, которая не будет скорректирована после протезирования МК, что является показанием к миоэктомии — золотому стандарту лечения ГКМП.

После пережатия аорты была установлена корневая аортальная канюля для проведения антеградной кристаллоидной кардиopleгии (2000 мл). Выполнена карбонизация. Выполнен доступ к митральному клапану из левого предсердия разрезом позади межпредсердной борозды (рис. 1).

Для экспозиции митрального клапана и дальнейшего продвижения к ЛЖ установлен предсердный ретрактор. Интраоперационный вид митрального клапана: отрыв хорды в сегменте P2, выраженная недостаточность (рис. 2).

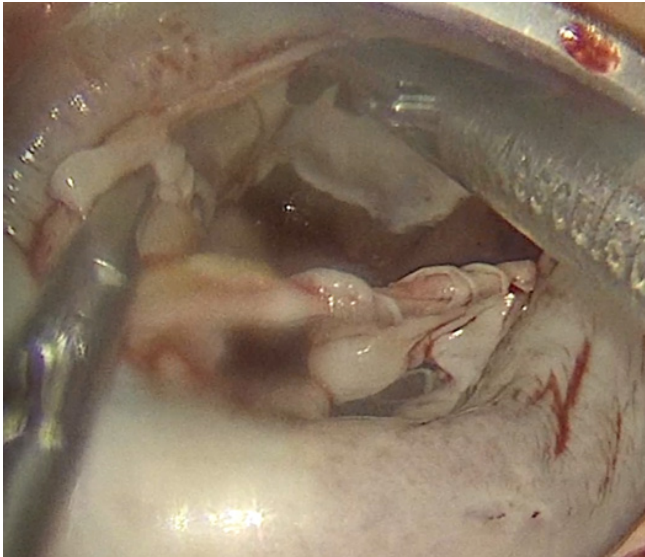
По мере иссечения митрального клапана визуализируется мышечный валик, обтурирующий ВТЛЖ (рис. 3).

Миоэктомия начиналась тотчас ниже опорного кольца митрального клапана (навигационные линии указывают на объем иссечения) (рис. 4) и продолжалась до основания папиллярных мышц (рис. 5). Иссечен фрагмент мышцы размером 3 × 3 × 0,7 см.

Вместе с миоэктомией заканчивается иссечение митрального клапана с частичным иссечением подклапанных структур (рис. 6).

Окончательный вид после миоэктомии: иссечены митральный клапан и мышечный валик; заметно увеличение полости ЛЖ, особенно в области ВТЛЖ; папиллярные мышцы интактны (рис. 7).

На 17 П-образных швах установлен механический протез митрального клапана (рис. 8).



**Рис. 3.** Процесс иссечения митрального клапана, экспозиция места обтурации ВТЛЖ

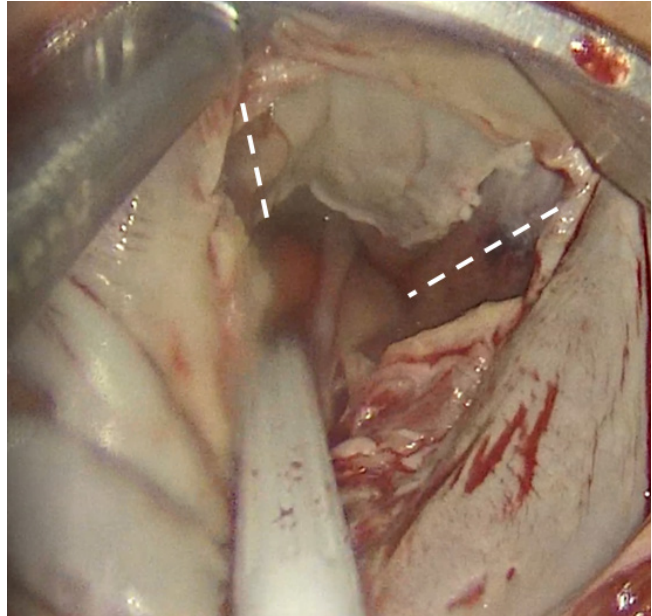
Проведены ревизия, оценка работы протеза. Атриотомное отверстие ушито двухрядным швом, после тщательной деаэрации снят зажим с аорты. Восстановление сердечной деятельности самостоятельное, ЧС = 85. ИК остановлено при стабильной гемодинамике. Деканюлирована бедренная вена, бедренная артерия, рана в бедренной области ушита послойно. Плевральная полость дренирована силиконовым дренажом, торакотомная рана послойно ушита. Время искусственного кровообращения — 123 мин, время пережатия аорты — 68 мин. Пациент транспортирован в отделение кардиореанимации.

Результат операции: ГДСтах на ВТЛЖ — 8 мм рт. ст., средний градиент давления на протезе МК — 7 мм рт. ст., ритм синусовый, признаков АВ-, СА-блокад нет. Пациентка выписана на 20-й день после разрешения осложнений операции: правосторонний гемопневмоторакс, эндобронхит 1-й степени по Lemoine.

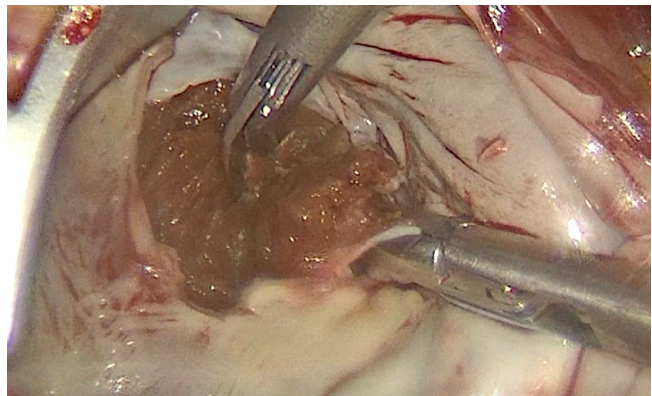
### Обсуждение клинического случая

Использование минимально инвазивных технологий в кардиохирургии имеет очевидные преимущества перед классическими оперативными доступами: снижает кровопотерю, болевой синдром, вероятность инфекционных осложнений, уменьшает срок реабилитации [2]. Немногие хирурги владеют минимально инвазивными технологиями, обучение данным методикам не стандартизировано, поэтому результат является оператор-зависимым и может отличаться в разных клиниках. К тому же публикация клинических случаев избирательна, так как не все хирурги готовы докладывать о своих неудачах и ошибках, в то время как об успешно проведенных сложных операциях хотят рассказать все. Несмотря на это, есть данные, что результаты операций, проведенных из минидоступа, вполне сопоставимы с результатами классических операций, проведенных из срединной стернотомии [3]. Вероятно, у минидоступа есть потенциал заменить стернотомию, но при определенном списке вмешательств. При особенно ответственных вмешательствах удобство доступа в приоритете.

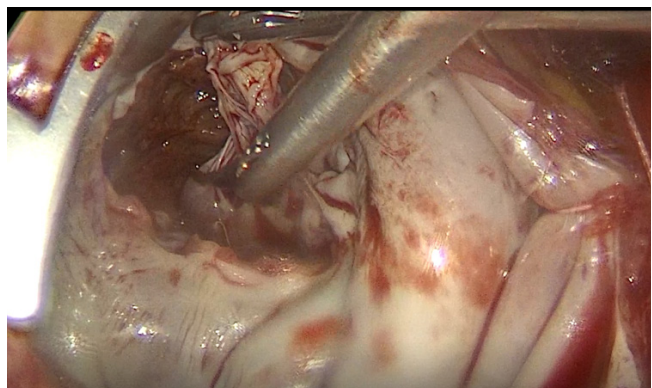
Миозектомия может быть проведена из разных доступов: трансаортально, трансапикально, трансвентрально, трансмитрально. Трансаортальная септальная миозектомия



**Рис. 4.** Мышечный валик, обтурирующий ВТЛЖ. Навигационные линии указывают на объем иссечения



**Рис. 5.** Процесс иссечения мышечного валика



**Рис. 6.** Окончание иссечения митрального клапана и части подклапанных структур

дает отличные долгосрочные результаты [4], является классической операцией по поводу ОГКМП, но ее стоит применять рационально. Этот доступ оптимален для устранения подаортального мышечного стеноза, но если место обструкции находится чуть ниже, работа хирурга может быть затруднена. Для таких случаев существуют усовершенствованные методики миозектомии. Недостаток трансаортального доступа заключается в опасности повредить проводящие пути, проходящие в месте проекции

центрального фиброзного тела (между правой коронарной и некоронарной створками). Трансмитральный доступ подходит для миоэктомии на среднежелудочковом уровне МЖП [5], при нем ниже риск повреждения проводящих путей. В описанном клиническом случае был избран трансмитральный доступ, так как он позволяет провести симультантную операцию на митральном клапане.

Если митральный клапан может быть восстановлен, при трансмитральном доступе экспозицию ЛЖ осуществляют путем отсечения передней створки митрального клапана. По окончании миоэктомии вальвулотомное отверстие ушивают (при необходимости производят пластику заплатой), а клапан пациента удается сохранить. Такая техника уже была применена при открытой операции и подробно описана [6]. Данный метод был повторен, но уже с использованием видео-ассистированной миниторакотомии у пациентов с диффузной обструктивной ГКМП и умеренной митральной регургитацией из-за систолического переднего движения (SAM) [7].

Сохранение нативного митрального клапана и устранение обструкции являются основными целями при лечении пациентов с обструктивной формой ГКМП. Частота протезирования митрального клапана в экспертных центрах хирургического лечения ГКМП составляет менее 5% [8], а в РНПЦ «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь) — 0% (160 случаев за последние 5 лет). Само по себе протезирование митрального клапана у пациентов с ГКМП в сравнении с его пластикой или изолированной миосептэктомией связано с доказанными худшими ближайшими и отдаленными результатами и является своего рода инвалидизирующим вмешательством как по данным российских авторов, так и в метаанализе литературы [9, 10]. Отрыв хорд сегмента P2 митрального клапана (случай которого описан в рассмотренном клиническом случае) успешно удаётся корректировать хирургически более чем в 95% случаев. Выбор в пользу протезирования митрального клапана в данном клиническом случае был произведен с учетом возраста пациента и необоснованного риска повторного хирургического вмешательства. Также отсутствуют убедительные данные об эффективности применения реконструктивной методики из минидоступа.

Таким образом, обоснована хирургическая тактика, ее целесообразность и соответствие мировому опыту ведения подобных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует возможность коррекции обструктивной ГКМП с поражением митрального клапана через правостороннюю миниторакотомию.

Протезирование митрального клапана у подобных пациентов должно проводиться только по показаниям: если пластика нативного клапана будет безрезультатна или

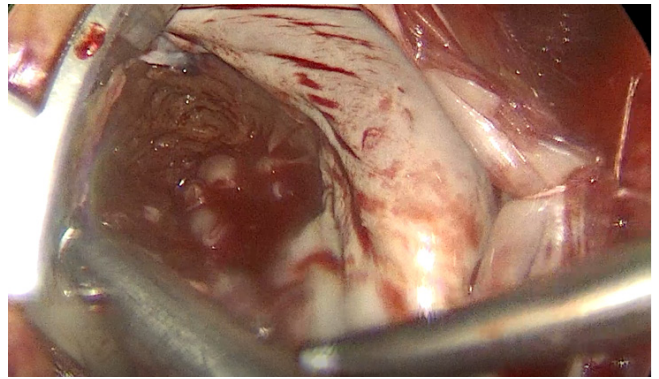


Рис. 7. Окончательный вид ЛЖ после иссечения митрального клапана и миоэктомии

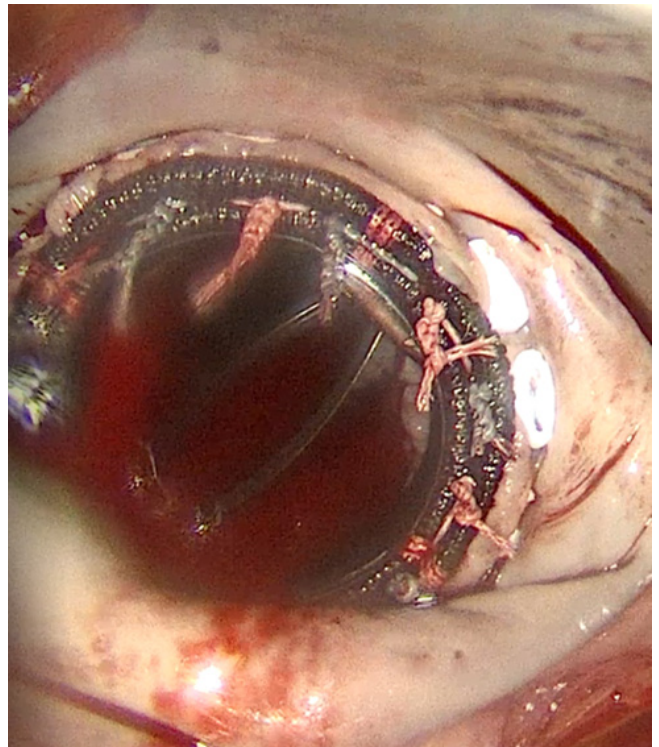


Рис. 8. Протез митрального клапана

в случае значимой митральной регургитации, не связанной с ГКМП, при которой пластика невозможна.

С одной стороны, миниинвазивная хирургия все еще остается направлением, потенциалы которого не реализованы в полной мере из-за технической сложности операции и (пока еще) малого опыта в этой области. С другой стороны, минимально инвазивные методы дают результаты, сопоставимые с таковыми при операциях на открытом сердце. Очевидна необходимость дальнейшего развития указанного направления в условиях общей тенденции в хирургии к минимальной инвазивности.

## Литература

1. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013; 381 (9862): 242–55.
2. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, Nienaber TA, Indraratna P, Ang SC, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2 (6): 693–703.
3. Torsten Doenst, Mahmoud Diab, Christoph Sponholz, Michael Bauer, Gloria Färber The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114 (46): 777–84.

4. Knyshov G, Lazoryshynets V, Rudenko K, Kravchuk B, Beshlyaga V, Zalevsky V, et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16 (1): 5–9.
5. Hikaru Matsuda. Transatrial and Transmitral Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy of the Left Ventricle. Operative techniques in thoracic and cardiovascular surgery. 2004; 9 (4): 304–9.
6. Sakaguchi T, Totsugawa T, Tamura K, Hiraoka A, Chikazawa G, Yoshitaka H. Minimally invasive trans-mitral septal myectomy for diffuse-type hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66 (6): 321–6.
7. Wehman B, Ghoreishi M, Foster N, Wang L, D'Ambra MN, Maassel N, Maghami S, Quinn R, Dawood M, Fisher S, Gammie JS. Transmitral Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105 (4): 1102–8.
8. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020; 142 (25): e533–e557.
9. Bogachev-Prokophiev A, Afanasyev A, Zheleznev S, Fomenko M, Sharifulin R, Kretov E et al. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2017; 25: 356–62.
10. Afanasyev A, Bogachev-Prokophiev A, Lenko E, Sharifulin R, Ovcharov M, Kozmin D, et al. Myectomy with mitral valve repair versus replacement in adult patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2019; 28: 465–72.

## References

1. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013; 381 (9862): 242–55.
2. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, Nienaber TA, Indraratna P, Ang SC, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2 (6): 693–703.
3. Torsten Doenst, Mahmoud Diab, Christoph Sponholz, Michael Bauer, Gloria Färber The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (46): 777–84.
4. Knyshov G, Lazoryshynets V, Rudenko K, Kravchuk B, Beshlyaga V, Zalevsky V, et al. Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16 (1): 5–9.
5. Hikaru Matsuda. Transatrial and Transmitral Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy of the Left Ventricle. Operative techniques in thoracic and cardiovascular surgery. 2004; 9 (4): 304–9.
6. Sakaguchi T, Totsugawa T, Tamura K, Hiraoka A, Chikazawa G, Yoshitaka H. Minimally invasive trans-mitral septal myectomy for diffuse-type hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66 (6): 321–6.
7. Wehman B, Ghoreishi M, Foster N, Wang L, D'Ambra MN, Maassel N, Maghami S, Quinn R, Dawood M, Fisher S, Gammie JS. Transmitral Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105 (4): 1102–8.
8. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020; 142 (25): e533–e557.
9. Bogachev-Prokophiev A, Afanasyev A, Zheleznev S, Fomenko M, Sharifulin R, Kretov E et al. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2017; 25: 356–62.
10. Afanasyev A, Bogachev-Prokophiev A, Lenko E, Sharifulin R, Ovcharov M, Kozmin D, et al. Myectomy with mitral valve repair versus replacement in adult patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2019; 28: 465–72.