

ISSN 2220-0967 (Print)
ISSN 2708-6011 (Online)

HEALTH
CARE

- INVENTION
- HEALTH
- INSPIRATIC

- RESEARCH
- INNOVATION
- TECHNOLOGY

- MEDICAL CARE
- SOLUTION
- IDEA

- INVENTORS
- CREATIVITY
- DISCOVERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Том (Vol.) 21, № 4, 2024



Уважаемые коллеги! Наши уважаемые читатели!

Заканчивается 2024 год, а это значит, что пришло время подвести итоги работы и наметить планы на будущее.

Но прежде всего хотел бы поблагодарить наших авторов за поддержку журнала, значительный вклад в его развитие, предоставление для публикации статей по самым актуальным темам медицинской науки и практического здравоохранения. Выражаю признательность и нашим читателям за их интерес и верность журналу.

На протяжении этого года редакция журнала стремилась сформировать каждый номер таким образом, чтобы он отражал разнообразную тематику, отвечал запросам специалистов, работающих в различных областях медицины, привлекал внимание к проблемам здравоохранения, актуальным не только в нашей республике, но и в других странах.

Вот и в этом номере опубликованы статьи, посвященные теме коронавирусной инфекции, применению в медицине современных технологий, в частности искусственного интеллекта, возможности его использования в офтальмологии. А в статьях, размещенных в разделах «Обзоры и лекции» и «Экспериментальная медицина и биология», затрагиваются вопросы радиационной безопасности.

В качестве позитивного момента хотел бы отметить и такой факт: во многих статьях соавторами являются практические врачи, причем не только в разделе «Случай из клинической практики», но и в разделах «Клиническая медицина», «Новые технологии». Такое взаимодействие является полезным для обеих сторон и помогает изучать, анализировать, оценивать особенности выявления и протекания заболеваний, чтобы в итоге выработать эффективные методы диагностики и лечения.

От имени редакции журнала поздравляю наших авторов и читателей с наступающим 2025 годом. И пусть он будет полон успехами и возможностями для плодотворной работы и личностного роста, что послужит стимулом к укреплению нашего сотрудничества.

**С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 21, № 4, 2024

(октябрь–декабрь)

Сквозной номер выпуска — 82

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель,
Республика Беларусь

«Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический журнал.
Основан в 2004 году
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в международные
базы: РИНЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's Periodicals
Directory, WorldCat, Dimensions, CNKI,
BASE, RUSMED, CAB/

Входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований
(приказ ВАК РБ от 01.04.2014 № 94)

Свидетельство о государственной
регистрации средств массовой
информации № 1241 от 08.02.2010,
выданное Министерством информации
Республики Беларусь;
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013

Форма отправки статей
и правила для авторов
размещены на сайте:
<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель,
Республика Беларусь
тел.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Щербина
Редакторы: Т.А. Соколова, С.Н. Стаховцова
Корректор О.М. Пузан
Переводчик О.С. Смирнова

Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Web-сайт Н.В. Веремеенко

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков

005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»

подписной индекс — 00550

электронный каталог высылается по запросу

e-mail: podpiska@grp.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс»)

подписной индекс — 012744

подписку можно оформить через

интернет-магазин www.ural-press.ru

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайтах:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Проблемы здоровья и экологии, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, академик РАЕН,
ректор Гомельского государственного медицинского университета
(Гомель, Беларусь)

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Почетный научный редактор:

Лызигов Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры
хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Ответственный научный редактор:

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Ответственный секретарь:

Галиновская Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, декан факультета
повышения квалификации и переподготовки Гомельского государственного
медицинского университета (Гомель, Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Боймурадов Шухрат Абдужалилович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе Ташкентской
медицинской академии (Ташкент, Узбекистан)

Баранов Олег Юрьевич, д.б.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, академик-секретарь Отделения
биологических наук, член Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии Гомельского
государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Варью Имре, MD, PhD, MPH, CHES, специалист по коммуникациям в области общественного здравоохра-
нения Университета Земмельвайса (Будапешт, Венгрия)

Волотовский Алексей Игоревич, д.м.н., профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Гаин Юрий Михайлович, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)

Гуревич Геннадий Львович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Калинин Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних бо-
лезней Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Камышиков Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лаборатор-
ной диагностики института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белору-
ского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Карпов Игорь Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, заведующий кафедрой
инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Кира Евгений Федорович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный специалист по направлению
«Акушерство и гинекология» АО «Группа Компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)

Климович Наталья Николаевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гемато-
логии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией онкопатологии центральной
нервной системы с группой онкопатологии головы и шеи Республиканского научно-практического центра
онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Конаев Александр Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пенитенциарной медицины
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова
(Москва, Россия)

Кумагаи Ацуси, MD, PhD, руководитель медицинской группы Отделения радиационной неотложной ме-
дицины Центра передовой радиационной неотложной медицины Национальных институтов квантовой и
радиологической науки и технологий (Чиба, Япония)

Лызигов Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, сосудистый хирург-консультант Брэдфордского
королевского госпиталя (Брэдфорд, Великобритания)

Мельник Виктор Александрович, д.б.н., профессор, член-корр. РАЕН, проректор по учебной работе
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фарма-
кологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Респуб-
ликанского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Беларусь)

Мишин Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (Москва,
Россия)

Можейко Людмила Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Ниткин Дмитрий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии ин-
ститута повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского госуда-
рственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Новиков Василий Семенович, д.м.н., профессор, вице-президент РАЕН (Москва, Россия)
Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Одинаева Нурунисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Москва, Россия)
Питкевич Эдуард Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры теории и методики физической культуры и спортивной медицины Витебского государственного университета им. П. М. Машерова (Витебск, Беларусь)
Пыко Андрей Александрович, PhD, профессор, научный сотрудник Института медицины окружающей среды Каролинского Института, менеджер научных проектов Центра трудовой и экологической медицины Института медицины окружающей среды Каролинского Института (Стокгольм, Швеция)
Саливончик Дмитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Симченко Наталья Иосифовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры естествознания Могилевского государственного университета (Могилев, Беларусь)
Смышчк Василий Борисович, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра медицинской экспертизы и реабилитации (Юхновка, Беларусь)
Сорока Николай Федорович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Стожаров Александр Николаевич, д.б.н., профессор, профессор кафедры радиационной медицины и экологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Строцкий Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, директор Института физиологии НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, заместитель директора по гематологии Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Франко Оскар, MD, PhD, FESC, FFPN, директор Института социальной и профилактической медицины, профессор кафедры эпидемиологии и общественного здравоохранения Бернского университета (Берн, Швейцария)
Чернякова Юлия Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Шалькевич Леонид Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской неврологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шепелькевич Алла Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Щерба Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по хирургической работе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белов Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кардио-аортальной хирургии Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского (Москва, Россия)
Беляков Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Вольф Сергей Борисович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Воробей Александр Владимирович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гелпе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Герасименко Михаил Александрович, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Жаворонок Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Жук Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, ректор Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Комодо Николо, MD, PhD, профессор, президент Флорентийской медицинской ассоциации, директор Департамента здравоохранения Флорентийского государственного университета (Флоренция, Италия)
Кроткова Елена Николаевна, к.м.н., доцент, директор Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Минск, Беларусь)
Куденьчук Николай Николаевич, член Постоянной комиссии по здравоохранению, физической культуре, семейной и молодежной политике Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь восьмого созыва (Гомель, Беларусь)
Лазаренко Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)
Митрохин Олег Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей гигиены Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Осочук Сергей Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Пиневиц Дмитрий Леонидович, (Минск, Беларусь)
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., доцент, член-корр. РАН, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова (Москва, Россия)
Решетников Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Рубникович Сергей Петрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, ректор Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Рузанов Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Минск, Беларусь)
Сайзанов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Снежицкий Виктор Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Такамура Нобору, MD, PhD, координатор международных программ сотрудничества Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)
Третьяк Станислав Иванович, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Улумбекова Гузель Эрстовна, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству, руководитель Высшей школы организации и управления здравоохранением (Москва, Россия)
Чешик Игорь Анатольевич, к.м.н., доцент, директор Института радиобиологии НАН Беларуси (Гомель, Беларусь)
Чижик Сергей Антонович, д.т.н., профессор, академик НАН Беларуси, Первый заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Чуканов Алексей Николаевич, к.м.н., доцент, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Щастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Ямасита Сунитчи, M.D., Ph.D, специалист в области радиобиологии и радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и защиты, генеральный директор Национального института института квантовых и радиологических наук и технологий (Чикаго), вице-президент Медицинского университета Фукусимы, почетный профессор Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



Founder and publisher

educational institution
«Gomel State Medical University»
5 Lange Street, 246000, Gomel,
Republic of Belarus

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly scientific and practical journal
Founded in 2004

The journal is indexed in the
international databases: RSCI, Google
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's
Periodicals Directory, WorldCat,
Dimensions, CNKI, BASE, RUSMED,
CABI

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results
of Dissertation Research in the Republic
of Belarus (Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus dated
01.04.2014 No.94)

Certificate on state registration of mass
media No.1241 dated 08.02.2010,
issued by the Ministry of Information
of the Republic of Belarus; PL
No.02330/441 dated 04.12.2013

Article submission format and
guidelines for authors
can be found on the web-site
<https://journal.gsmu.by>

Editorial office address:

5 Lange Street, 246000, Gomel,
Republic of Belarus
Tel.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Coordinator E.V. Garelskaya
Secretary V.P. Shcherbina
Editors T.A. Sokolova, S.N. Stakhovtsova
Proofreader O.M. Puzan
Translation O.S. Smirnova

Layout, design Zh.I. Tsyrykova
Web-site N.V. Veremeyenko

Subscription:

Belarus (RUE «Belpochta»)

00550 — for individual subscribers

005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»

subscription index — 00550

electronic catalogue is sent upon request,
email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the

Ural-Press Group of Companies)

subscription index — 012744

subscription may be made through
the online-store www.ural-press.ru

Free price

The journal archives are available on:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Health and Ecology Issues, 2024

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii
Scientific and practical journal

Vol. 21, No 4, 2024

(October – December)

Continuous issue — 82

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian
Academy of Natural Sciences, Rector of Gomel State Medical University
(Gomel, Belarus)

Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department
of Public Health and Healthcare with a course of the Faculty of Professional
Development and Retraining of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Honorary Scientific Editor:

Anatolij N. Lyzikov, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of
Surgical Diseases №1 with a course of Cardiovascular Surgery of Gomel State
Medical University (Gomel, Belarus)

Scientific Editor-in-Chief:

Evgeniy V. Voropaev, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for
Scientific Work of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Executive Secretary:

Natalia V. Halinouskaya, D.Sc (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of
Professional Development and Retraining of Gomel State Medical University
(Gomel, Belarus)

EDITORIAL BOARD

Shukhrat A. Boymuradov, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs of the Tashkent
Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Oleg Yu. Baranov, D. Sc (Biology), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences
of Belarus, Academic Secretary of the Department of Biological Sciences, Member of the Presidium of the
National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Vasily N. Beliakovskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Oncology of Gomel State
Medical University (Gomel, Belarus)

Imre Var'ju, MD (General Medicine), PhD (Molecular Medicine), MPH (Health Communication), CHES, Expert
in Public Healthcare Commination (Budapest, Hungary)

Aleksey I. Volotovskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Traumatology and
Orthopedics of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Yuri M. Gain, D.Sc (Medicine), Professor, (Minsk, Belarus)

Gennady L. Gurevich, D. Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of
Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Julia E. Dobrokhotova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Andrey L. Kalinin, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases
of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Vladimir S. Kamysnikov, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory
Diagnostics of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State
Medical University (Minsk, Belarus)

Igor A. Karpov, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of
Belarus, Head of the Department of Infectious Diseases of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Evgeniy F. Kira, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Chief
Specialist in Obstetrics and Gynecology of AO GK MEDSI (Moscow, Russia)

Natalia N. Klimkovich, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Child Oncology,
Hematology and Immunology of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of
Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Zhanna V. Koliadich, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Oncopathology of Central
Nervous System with the Group of Head and Neck Oncopathology of N.N. Aleksandrov National Cancer Center
of Belarus (Minsk, Belarus)

Aleksandr S. Kononets, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Penitentiary Medicine of
Yevdokimov A. I. Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Atsushi Kumagai, MD, PhD, Head of the Medical Group of the Department of Radiation Emergency Medicine,
Center of Advanced Radiation Medicine, National Institutes of Quantum and Radiological Science and
Technology (Chiba, Japan)

Aleksey A. Lyzikov, D.Sc. (Medicine), Professor, Consultant at Bradford Royal Hospital (Bradford, Great
Britain)

Victor A. Melnik, D.Sc (Biology), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Natural
Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs of Gomel State Medical University, (Gomel, Belarus)

Elena I. Mikhailova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology
of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Victor M. Mitsura, D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work of Republican Scientific and
Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Belarus)

Vladimir Yu. Mishin, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology of
Yevdokimov A. I. Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ludmila F. Mozheiko, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)

Dmitriy M. Nitkin, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Urology and Nephrology of
Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University
(Minsk, Belarus)

Vasilij S. Novikov, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-President of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)
Irina A. Novikova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Nuriniso J. Odinaeva, D.Sc (Medicine), Professor, Director of Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow, Russia)
Eduard S. Pitkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Theory and Methodology of Physical Education and Sports Medicine of Vitebsk State University named after P.M. Masherov (Vitebsk, Belarus)
Andrey A. Pyko, PhD, Professor, Researcher at the Karolinska Institute of Environmental Medicine, Scientific Project Manager of the Center for Occupational and Environmental Medicine, Karolinska Institute of Environmental Medicine (Stockholm, Sweden)
Dimitriy P. Salivonchik, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 3 with Course of Radiodiagnostics and Actinotherapy of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Natalia I. Simchenko, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Natural Sciences of Mogilev State A. Kuleshov University (Mogilev, Belarus)
Vasilij B. Smychok, D.Sc (Medicine), Professor, Director of National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation (Uhnovka, Belarus)
Nikolay F. Soroka, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander N. Stojarov, D.Sc (Biology), Professor, Professor of the Department of Radiation Medicine and Ecology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander V. Strotsky, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Urology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry V. Tapalski, D.Sc (Medicine), Professor, Director at the Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Anatoly L. Uss, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Republican Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Deputy Director for Hematology of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (Minsk, Belarus)
Oscar Franko, MD, PhD, FESC, FFPH, Director of the Institute of Social and Preventive Medicine, Professor of the Department of Epidemiology and Public Healthcare in the University of Bern (Bern, Switzerland)
Yulia M. Chernyakova, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Field Surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Leandri V. Shalkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Neurology of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Alla P. Shepelkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Endocrinology Department of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aliaksei E. Shcherba, Aliaksei E. Shcherba, D.Sc (Medicine), Professor, Deputy Director for Surgery of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (Minsk, Belarus)

EDITORIAL COUNCIL

Yury V. Belov, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cardio-Aortic Surgery of Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)
Nikolay A. Beliakov, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Northwest Regional AIDS Prevention and Control Centre of Saint-Petersburg Pasteur Institute, Head of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)
Nikolay I. Briko, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of F.F. Erismann Institute of Public Health and Health Management, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Sergei B. Volf, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Scientific Work of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Aleksandr V. Vorobei, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Natalia A. Geppe, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of N.V. Filatov Clinical Institute of Childhood Healthcare of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Mikhail A. Gerasimenko, D.Sc (Medicine), Professor, Director of Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Sergei V. Zhavoronok, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Igor G. Zhuk, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Nicolo Comodo, MD, PhD, Professor, President of the Florence Medical Association, Director of the Department of Healthcare at Florence State University (Florence, Italy)
Elena N. Krotkova, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Director of the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (Minsk, Belarus)
Nikolai N. Kudenchuk, Member of the Standing Commission for Healthcare, Physical Education, Family and Youth Policy of the House of Representatives of the National Assembly of the Republic of Belarus (the eighth convocation) (Gomel, Belarus)
Viktor A. Lazarenko, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)
Oleg V. Mitrokhin, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Common Hygiene of F.F. Erismann Institute of Public Health and Health Management at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Sergei S. Osochuk, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Research Laboratory of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Dmitry L. Pinevich, (Minsk, Belarus)
Tatiana V. Priputnevich, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Microbiology, Clinical Pharmacology and Epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)
Vladimir A. Reshetnikov, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care at F.F. Erismann Institute of Public Health and Health Management at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Sergei P. Rubnikovich, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry Yu. Ruzanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Research of the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (Minsk, Belarus)
Sergey A. Saiganov, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Mechnikov North-West State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)
Victor A. Snezhitskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor of the Department of Internal Medicine I at Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Noboru Takamura, MD, PhD, Coordinator of International Cooperation Programs at Nagasaki University (Nagasaki, Japan)
Stanislaw I. Tretyak, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Surgical Diseases №2 at Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Guzel E. Ulumbekova, D.Sc (Medicine), Professor, Chair of the Board of the Association of Medical Societies for Quality, Head of the High School of Healthcare Organization and Management (Moscow, Russia)
Igor A. Cheshik, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Director of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, (Gomel, Belarus)
Sergey A. Chizhik, D.Sc. (Technology), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, First Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Aleksei N. Chukanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Anatoliy T. Shchastniy, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a course of the Faculty of Advanced Training and Staff Retraining (FAT&SR) at Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Shunichi Yamashita, MD, PhD, Specialist in Radiobiology and Radiation Epidemiology, Radiation Medicine and Protection, General Manager of the National Institute of Quantum and Radiological Sciences and Technologies (Chiba), Vice President of Fukushima Medical University, Professor Emeritus of Nagasaki University and (Japan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С. Ю. Шуманская, А. А. Жизневская, Е. Е. Григорьева, А. М. Дронина, Е. Г. Фомина
Патогенетические особенности *Giardia lamblia*, достижения и перспективы генотипирования простейшего

А. В. Литвинчук, О. С. Логвинович, А. О. Шпаньков, О. В. Дохов, Н. С. Мышковец, Е. М. Белоус
Химические и природные субстанции для защиты от радиационного поражения16

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. С. Корсак, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалёв, И. О. Стома
Иммунологическая эффективность бустерной вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A).....26

Д. А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Н. В. Чуешова, В. М. Щемелев, Е. А. Щурова
Единство критериев антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.....37

Е. И. Письменникова, А. М. Юрковский, Н. В. Бобович, М. А. Лихачевская
Ультразвуковая эластография: возможности ранней диагностики мононевропатии седалищного нерва45

А. Л. Липницкий, А. В. Марочков
Динамика показателей системного воспалительного ответа у пациентов со смертью мозга53

В. В. Берещенко, А. Н. Лызинов
Уровень матричной металлопротеиназы-3 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-3 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии С5 и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки60

А. С. Александрович
Кровоток в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных от здоровых матерей: исследование показателей68

В. Н. Кипень, О. В. Зотова, О. И. Добыш, А. А. Буракова, Т. С. Королёва, А. Э. Бейманов, Е. В. Ковш, В. И. Стельмашок, В. А. Лемеш
Генетический статус пациентов с инфарктом миокарда по результатам KASP-анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антиромботических лекарств.....78

Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалёв, А. С. Шафорост, А. А. Зятыков, А. В. Воропаева, Н. И. Шевченко, Ю. А. Назарчук, И. О. Стома
Изменения микробиоты желудка на фоне эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациента с гастритом 91

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Э. А. Надыров, И. Л. Кравцова, А. Н. Шклярова, М. Н. Стародубцева
Интегральные взаимосвязи параметров соединительной ткани при реакции организма крыс на локальное облучение103

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

М. П. Каплиева, А. А. Каплиев
Развитие здравоохранения БССР в 1920-х и 1930-х годах по основным показателям медицинского обслуживания населения 113

Е. В. Дроздова
Моделирование экспозиции при поступлении химических веществ с водой с учетом замещения незначимых значений концентраций 120

Е. Н. Щербакова
Нормативно-правовая база по организации работы в рамках предотвращения суицидов135

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. С. Терешковец, Л. А. Шибанова, Д. М. Лось, С. Л. Ачинович, Т. М. Михед, Р. В. Зятыков
Первичная лимфома головного мозга у ВИЧ-инфицированного пациента142

Г. А. Шевцова, А. А. Шипуля, А. В. Денисенко
Опыт применения биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» у пациентов с острым панкреатитом149

А. И. Зарянкина, Л. С. Сергейчик, Е. А. Козик, О. П. Целехович
Роль неонатального скрининга в диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных156

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В. Л. Красильникова, О. Н. Дудич, С. М. Гридюшко
Выбор современного метода обработки цифровых и текстовых данных в области медицины, в частности патологии хрусталика и афакии167

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Sviatlana Yu. Shumanskaya, Anastasiya A. Zhyzneyskaya, Elena E. Grigorieva, Alina M. Dronina, Elena G. Fomina
Pathogenetic features of *Giardia lamblia*, achievements and prospects for genotyping the protozoan7

Alexandra V. Litvinchuk, Olga S. Logvinovich, Alexander O. Shpankov, Oleg V. Dokhov, Nadeja S. Myshkavets, Ekaterina M. Belous
Chemical and natural substances for protection against radiation 16

CLINICAL MEDICINE

Katsiaryna S. Korsak, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina, Alexey A. Kovalev, Igor O. Stoma
Immunological effectiveness of the booster Soberana Plus vaccine (FINLAY-FR-1A) 26

Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov, Natallya V. Chueshova, Vladislav M. Schemelev, Elena A. Shchurova
Unity of criteria of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss.... 37

Evgenia I. Pismennikova, Alexei M. Yurkovskiy, Natalia V. Bobovich, Maria A. Likhachevskaya
Ultrasound elastography: possibilities for early diagnosing in case of sciatic nerve mononeuropathy45

Artur L. Lipnitsky, Alexey V. Marochka
Dynamics of indicators of systemic inflammatory response in patients with brain death..... 53

Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov
Level of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with chronic kidney disease in stage C5 and in patients with anterior abdominal wall hernias . 60

Aliaksandr S. Aleksandrovich
Blood flow in cerebral vessels and main vessels of the neck in newborns from healthy mothers: exploring the parameters 68

Viachaslau N. Kipen, Olga V. Zotova, Olga I. Dobysh, Aryna A. Burakova, Tatyana S. Koroleva, Alexander E. Beimanov, Elena V. Kovsh, Valeriy I. Stelmashok, Valentina A. Lemesh
Genetic status of patients with myocardial infarction based on the results of KASP-analysis of gene polymorphisms associated with the metabolism of antithrombotic drugs..... 78

Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina, Alexey A. Kovalev, Alexander S. Shaforost, Aliaksei A. Ziatskov, Alla V. Voropaeva, Natalia I. Shevchenko, Yury A. Nazarchuk, Igor O. Stoma
Changes in gastric microbiota associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient with gastritis 91

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Eldar A. Nadyrov, Irina L. Kravtsova, Nastassia M. Shklyarava, Maria N. Starodubtseva
Integrated interrelations of connective tissue parameters during the rats' body response to local irradiation 103

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Marina P. Kapliyeva¹, Alexey A. Kapliyev
Development of healthcare in the BSSR in the 1920s and 1930s according to the main indicators of medical care for the population..... 113

Alena V. Drazdova
Modeling of waterborne chemicals exposure with substitution of insignificant values of concentrations 120

Katsiaryna N. Shcharbakova
Legal and regulatory basis for organizing work within suicide prevention 135

CLINICAL CASES

Aleksandr S. Tereshkovets, Ludmila A. Shibanova, Dmitry M. Los, Sergey L. Achinovich, Tatyana M. Mikhed, Roman V. Zyatikov
Primary lymphoma of the brain in an HIV-infected patient..... 142

Alla I. Zaryankina, Lilia S. Sergeychik, Elena A. Kozik, Olga P. Tselekhovich
Role of neonatal screening in the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns 156

Halina A. Shautsova, Aliaksandr A. Shypulia, Andrei V. Denisenko
Experience of biospecific hemosorption by using «Hemoproteazosorb» sorbent in patients with acute pancreatitis149

NEW TECHNOLOGIES

Viktoriya L. Krasilnikova, Oksana N. Dudich, Sergey M. Gridjushko
The choice of modern methods for processing digital and text data in the field of medicine, particularly in lens pathology and aphakia 167

УДК 576.893.161.22:575]:616-092

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-01>

Патогенетические особенности *Giardia lamblia*, достижения и перспективы генотипирования простейшего

С. Ю. Шуманская, А. А. Жизневская, Е. Е. Григорьева,
А. М. Дронина, Е. Г. Фомина

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

Резюме

Лямблиоз не теряет своей актуальности, несмотря на активное развитие таких направлений медицины, как диагностика, лечение и профилактика. Выделяют 8 генетических групп простейшего *Giardia lamblia* – от А до Н. Генетические комплексы А и В долгое время связывали с возникновением инвазии у человека, когда другие – от С до Н – выявлялись лишь у специфичных животных-хозяев. Последние данные исследования простейшего указывают на то, что это распределение условно и циркуляция генетических сборок *G. lamblia* является более сложным и многофакторным процессом. В свою очередь фенотипически неразличимые группы А и В также имеют значительные генетические отличия и делятся на подгруппы AI, AII и AIII, а также BIII и BIV. Во многих научных исследованиях основным методом, позволяющим установить принадлежность *G. lamblia* к определенной сборке, наряду с частичным или полногеномным секвенированием является мультилокусное определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием «традиционных» генов, таких как бета-гардин (β -giardin (*bg*)), триозофосфатизомераза (triosephosphate isomerase (*tpi*)) и глутаматдегидрогеназа (glutamate dehydrogenase (*gdh*)). Активно ведутся поиски по выявлению новых мишеней, пригодных для определения принадлежности к генетическим группам.

В связи с отсутствием стандартизированных подходов к молекулярному генотипированию возбудителя лямблиоза продолжается этап накопления знаний о его генетическом разнообразии. Данные сведения важны для понимания связей между генетическими комплексами *G. lamblia* и клиническими проявлениями, а также отдаленными последствиями заболевания, патогенеза и взаимодействия между возбудителями при коинфицировании различными генетическими сборками, равно как оценки вклада каждой из них в инфекционный процесс, так и потенциала для накопления генетических рекомбинационных мутаций и уровнем их распространенности в возрастных группах или по территориям.

В обзоре представлены актуальные данные о современном уровне знаний о генетическом разнообразии возбудителя лямблиоза и его патогенетических особенностях, а также оценены перспективы усовершенствования генотипирования *G. lamblia*.

Ключевые слова: лямблиоз, инвазия, ПЦР, генотипирование, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шуманская СЮ, Жизневская АА, Григорьева ЕЕ, Дронина АА, Фомина ЕГ. Патогенетические особенности *Giardia lamblia*, достижения и перспективы генотипирования простейшего. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):7–15. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-01>

Pathogenetic features of *Giardia lamblia*, achievements and prospects for genotyping the protozoan

Sviatlana Yu. Shumanskaya, Anastasiya A. Zhyzneyskaya, Elena E. Grigorieva,
Alina M. Dronina, Elena G. Fomina

Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Abstract

Giardiasis does not lose its relevance, despite the active development of such areas of medicine as diagnosis, treatment and prevention. There are 8 genetic groups of the protozoan *Giardia lamblia* from A to H. Genetic complexes A

and B have long been associated with the occurrence of invasion in humans, when others - from C to H - were detected only in specific animal hosts. Recent data indicate that this distribution is conditional and the circulation of *G. lamblia* genetic assemblies is a more complex and multifactorial process. In turn, phenotypically indistinguishable groups A and B also have significant genetic differences and are divided into subgroups AI, AII and AIII, as well as BIII and BIV. In many scientific studies, the main method to establish the belonging of *G. lamblia* to a particular assembly, along with partial or full genome sequencing, is multilocus determination of restriction fragment length polymorphisms using «traditional» genes, such as beta-giardin (*bg*), triosephosphate isomerase (*tpi*) and glutamate dehydrogenase (*gdh*). Intensive searches are conducted to identify new targets suitable for identifying genetic groups.

Due to the lack of standardized approaches to molecular genotyping of the causative agent of giardiasis, the stage of accumulating knowledge about its genetic diversity continues. This information is important for understanding the relationships between genetic complexes of *G. lamblia* and clinical manifestations, as well as long-term consequences of the disease; pathogenesis and interaction between pathogens during co-infection with different genetic assemblies, and also assessment of the contribution of each of them to the infectious process, as well as the potential for the accumulation of genetic recombination mutations and their level of prevalence in age groups or territories. The review presents latest data on the current state of knowledge about the genetic diversity of the causative agent of giardiasis and its pathogenetic features, and also evaluates the prospects for improving genotyping of *G. lamblia*.

Keywords: *giardiasis, invasion, PCR, genotyping, restriction fragment length polymorphism*

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Shumanskaya SYu, Zhyzneyskaya AA, Grigorieva EE, Dronina AA, Fomina EG. Pathogenetic features of *Giardia lamblia*, achievements and prospects for genotyping the protozoan. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):7–15. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-01>

Введение

Инфекционные заболевания сопровождают человечество на протяжении всего его существования и наносят ощутимый экономический и социальный ущерб. Несмотря на то, что бактерии или вирусы считаются основными возбудителями инфекционных заболеваний, немаловажную роль и вклад в заболеваемость населения Земли вносят паразитарные инвазии, которые «маскируют» свои клинические проявления под наиболее распространенные инфекционные патологии и продолжают успешно существовать. Распространению инвазий способствуют такие эпидемиологические риски, как глобализация, преодоление возбудителями межвидовых барьеров, развитие лекарственной устойчивости и, наконец, эволюция самих микроорганизмов. По данным ВОЗ (2017), более 4,5 млрд человек в мире инвазированы паразитами, из них 70 % составляют дети [1].

Одним из таких эпидемически значимых паразитов является простейшее *G. lamblia* – основная причина возникновения невирусных диарей во всем мире, которая вызывает широко известное заболевание – лямблиоз. По данным ВОЗ, ежегодно лямблиями инвазируется около 280 млн человек. Согласно официальным данным в 2020 г. в Польше было зарегистрировано 358 новых случаев лямблиоза, в Латвии ежегодно в среднем выявляется 34 случая, в Эстонии – 86, в Российской Федерации – более 130 000, а в

Республике Беларусь — более 500 случаев [2–4]. Существенные различия в количестве регистрируемых случаев заболевания могут быть связаны с особенностями систем здравоохранения этих стран, в частности с методами диагностики этиологического агента, а также статистического учета заболеваемости. Некоторые исследователи предполагают, что количество случаев в разы больше, что связано с существованием бессимптомных форм, которые поддерживают циркуляцию возбудителя в популяции [5].

G. lamblia является распространенным кишечным патогеном, который, несмотря на то, что поражает в основном желудочно-кишечный тракт, вызывает достаточно большое количество неспецифических симптомов, которые увеличивают длительность периода постановки диагноза и отдалают начало этиотропной терапии. Острые формы, как правило, связаны с появлением у заболевшего водянистой диареи, но наличие хронической инфекции может проявляться разнонаправленными симптомами: от классических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) до нарушения всасывания питательных веществ, остановки развития у детей, аллергических проявлений, например, крапивницы и т. д. [4, 6, 7]. Существенной проблемой остается возникновение отдаленных последствий после перенесенного заболевания, таких как синдром раздраженного кишечника или хронической усталости [8].

В мировой практике для диагностики лямблиоза разработаны и внедрены тест-системы на основе иммунологических методов по определению антител к *G. lamblia* и выявлению антигена в фекальных образцах, методами ИФА и ПЦР в различных модификациях и др., тем не менее диагностика лямблиоза вызывает определенные трудности. До настоящего момента в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15.12.2010 № 1334 «Об утверждении Инструкции о порядке применения методов обследования на паразитарные заболевания отдельных профессиональных, возрастных и других групп населения» в нашей стране основным методом диагностики паразитарных заболеваний является микроскопия, которая обладает низкой чувствительностью и специфичностью. В связи с наличием перекрестных иммунных реакций, а также сложности строения самого возбудителя иммунологические тесты также не дают реального представления о распространенности лямблиоза. Широкое внедрение молекулярных методов способствует эффективному и своевременному выявлению инвазии, что доказывает международный опыт. В Норвегии с 2020 г. в качестве диагностического теста определения наличия генетического материала простейшего используется метод ПЦР, что позволило увеличить выявляемость паразита более чем на 40 % и помогло не только установить распространенность инвазии внутри страны, но и охарактеризовать эпидемический процесс [9].

В настоящее время генетические особенности *G. lamblia* изучены недостаточно, тем не менее эти знания позволяют выработать универсальные молекулярные методы для формирования представления об эндемичности определенных территорий, выявлении новых групп риска и сравнения эпидемиологических данных. В то же время они помогут установить связь между генетическими особенностями патогена и тяжестью клинических проявлений, частотой возникновения отдаленных последствий у инвазированных лиц, позволят выявить факторы риска, которые имеют первостепенное значение для поддержания эпидемического процесса и способствуют возникновению микст-инфицирования.

Генетическое разнообразие *G. lamblia*

Разработка, использование и широкое внедрение молекулярных методов в исследование паразита привело к обнаружению различий у морфологически неотличимых друг от друга простейших и открытию различных генетических групп.

Изучение геномов изолятов *G. lamblia*, выделенных у инфицированных людей, показало, что их можно разделить на две главные генетические

группы или ассамблеи/сборки, названные А и В, с уровнем аминокислотной идентичности в кодирующих регионах около 78 %. Изоляты, относящиеся к ассамблее А, лучше изучены, однако современные эпидемиологические данные позволяют предположить, что изоляты генетической группы В более распространены в человеческой популяции. Представители сборки А и В найдены и у животных, таких как домашний скот, кошки, собаки и крысы, что свидетельствует о зооантропонозной природе возбудителя. Другие изоляты, генетически отличные от ассоциированных с человеком групп А и В, обнаружены у целого ряда животных и птиц и сгруппированы в ассамблеи от С до Н. Генотипы, принадлежащие к комплексам С и D, были выявлены у собак, волков, койотов и кошек; Е – у крупного рогатого скота, овец, свиней, коз и буйволов; F – у кошек; G – у крыс, H – у морских млекопитающих [10].

До недавнего времени предполагалось, что в человеческой популяции могут циркулировать представители только двух генетических комплексов возбудителя — А и В. Однако публикуется все больше научных исследований о том, что некоторые несвойственные для людей комплексы *G. lamblia* встречаются в человеческой популяции и, наоборот, генетические группы лямблий, характерные для человека, идентифицируют у животных. Встречаются спорадические сведения об идентификации ассамблей С, D и F у людей (некоторые территории Африки, включая Египет). Все чаще сообщается о выявлении случаев инвазирования человека генотипами, принадлежащими ассамблее Е (Новая Зеландия, Бразилия, Египет, Китай). Предполагается, что парнокопытные животные, такие как крупнорогатый скот, овцы и свиньи, являются основными хозяевами возбудителя генетического комплекса Е, однако в последнее время наблюдается растущая тенденция к выделению от скота изолятов генетической группы А. Следует отметить, что она чаще встречается у молодых животных, тогда как Е — у взрослых особей [11–15].

Показано, что внутри ассамблей простейшего *G. lamblia* также существует разнообразие. Среди генетической группы А определяется по меньшей мере 3 подгруппы: AI — рассматривается как зооноз и обнаруживается у крупнорогатого скота, буйволов, кошек, свиней, овец; AII — циркулирует в основном у человека; AIII — выявляется главным образом у диких жвачных животных. Внутри генетической группы В определяется две подгруппы — BIII и BIV, представители которых могут поражать как животных, так и людей и относятся к зооантропонозам [8].

Сведения о корреляции между клиническими проявлениями, ареалом распространения

и определенными генетическими комплексами противоречивы. Так, в исследованиях, проведенных в Нидерландах среди детей в организованных коллективах, изоляты *G. Lambliа*, относящиеся к сборке В, выявлялись чаще (70 %), чем изоляты, принадлежащие геногруппе А (30 %). Однако у детей, инвазированных изолятами комплекса А, вероятность развития диареи была в 26 раз выше, чем у детей с изолятами, относящимися к комплексу В, характеризующимся бессимптомным течением [16]. Схожие результаты выявили египетские исследователи в группе пациентов с диареей в возрасте от 2 до 55 лет. У пациентов с изолятами, принадлежащими к генетической группе А (36,66 %), заболевание протекало в более тяжелой форме, чем у инвазированных изолятами, относящимися к комплексу В (63,34 %) [18].

В других научных источниках зафиксирована большая частота встречаемости изолятов, свойственных для ассамблеи В с противоположной корреляцией, — симптомы у инвазированных проявлялись чаще, чем при инфицировании изолятами, принадлежащими сборке А. По данным английских ученых, среди пациентов с гастроэнтеритами о наличии симптомов кишечной инфекции (рвота, вздутие и боли в животе, потеря аппетита) чаще сообщали инвазированные изолятами комплекса В (67 %) [20]. По результатам исследований в группе детей начальной школы на Кубе также сообщалось о корреляции между симптомами заболевания и наличием изолятов сборки В (55 % детей) [19]. Наблюдения, проведенные в Испании среди пациентов стационаров в возрасте от 1 до 75 лет, где изоляты, принадлежащие сборке А, выявлялись в 29,3 % случаев, изоляты комплекса В — в 66,78 %, а в остальных — смешанные инвазии, свидетельствовали о наличии связи между генетической группой А и бессимптомным носительством, а также о большей частоте жалоб на наличие болей в животе от пациентов, инвазированных изолятами ассамблеи В [21].

Более того, в исследованиях, проведенных в Бразилии среди детей с симптомами кишечных инфекций (диарея), где в 74,1 % случаев выявлялись изоляты, относящиеся к генетической сборке В, в 15,5 % — к ассамблее А, а в оставшихся 10,3 % — микст-инфекции с изолятами комплексов А и В, никаких существенных различий между группами по симптомам не было установлено [17].

Такие противоречивые сведения указывают на необходимость разработки стандартных молекулярных методов для выявления особенностей и достоверного сравнения данных о распространенности генетических групп и вызываемых

ими симптомами между странами для внедрения противоэпидемических и профилактических мероприятий. Кроме того, для достижения этих целей необходимо обеспечить возможность проведения молекулярно-генетических исследований в клинических лабораториях, а не только использовать «классические» методы, такие как микроскопия.

Имеющиеся в настоящее время научные данные позволяют утверждать, что в большинстве случаев инвазирование людей происходит геновариантами, относящимися к генетическим группам А (подгруппа АII) и В. Следует отметить, что многочисленные исследования подтвердили значительные различия между представителями генетических сборок А и В, что даже послужило поводом в 1985 г. выдвинуть предположение (которое не было подтверждено), что это два разных микроорганизма. Наиболее изученным изолятом среди комплекса В является GS, среди изолятов подгруппы AI — WB.

При исследовании биологических различий между изолятами подгруппы AI и комплекса В (GS) у добровольцев было установлено, что изоляты, относящиеся к сборке В, вызывали заболевание, в то время как изоляты подгруппы AI (вариант ISR) — нет. При исследовании на биологических моделях (песчанки) было установлено, что изолят комплекса В (GS) оказался более патогенным, чем изолят сборки А (WB) [22].

Данные научные результаты были подтверждены в экспериментах на мышах, у которых при инвазировании изолятом, относящимся к комплексу В (GS), возникали симптомы заболевания, тогда как при заражении изолятом комплекса А (WB) развитие инфекции не происходило. В ходе эксперимента также было обнаружено, что при введении одинаковой инвазирующей дозы (10^6 трофозоитов) паразитарная нагрузка в кишечнике у мышей с изолятом WB была несколько ниже, чем у мышей с изолятом GS, но различия в количестве патогена не были статистически значимыми. При оценке возможности вызвать дефицит дисахаридов была выявлена связь между инвазированием изолятом GS и нарушением ферментативной активности, когда у зараженных изолятом WB такого не наблюдалось [23].

В более ранних экспериментах на культуре клеток было установлено, что различные изоляты генетических групп *G. Lambliа* отличаются по способности вызывать патологические изменения *in vitro*. Например, некоторые изоляты паразита (NF, S2) способны индуцировать апоптоз в нетрансформированной эпителиальной клеточной линии (SCBN), тогда как другие изоляты (WB, PB) подобный эффект не вызывали [23].

Ввиду противоречивости экспериментальных данных углубленное изучение генетических особенностей изолятов комплексов *G. lamblia* необходимо для понимания эпидемиологии и патогенеза лямблиоза, для установления факторов, на которые возможно оказывать влияние для предупреждения самого заболевания, а также его отдаленных последствий.

Проблема смешанных инвазий

В научной литературе встречаются сведения о наличии у пациентов с лямблиозом микст-инфицирования различными генетическими группами, что подчеркивает сложность взаимоотношений и динамику смены паразитов как между различными хозяевами, так и с окружающей средой, а также отражает наличие генетических различий. Примером могут служить исследования, подтверждающие инвазирование людей в Новой Зеландии, связанные с изолятами генетической сборки E и подгруппы AIII. Наиболее вероятно, что дополнительное заражение изолятами, относящимися к подгруппе AIII, произошло при контакте с дикими животными, зараженными домашними животными и/или через загрязненную воду.

Изоляты, принадлежащие генетическому комплексу E, выявлялись у людей, живущих в сельскохозяйственных районах с высокой плотностью жвачных животных, — в Австралии, Египте, Бразилии и др. Смешанное инвазирование изолятами комплекса E и подгруппы BIV, также выявленное в Новой Зеландии, могло быть связано с наличием других скрытых источников инфекции или неучтенных факторов передачи [14]. Сведения о смешанных инвазиях, наиболее часто свидетельствующие об одновременном инфицировании изолятами генетических групп A и B, встречаются и в других научных работах. Однако микст-инфекции редко идентифицируются точно, и в большинстве исследований сообщается об их распространенности в 3–10 % от общего количества случаев [22]. Существует предположение, что данные о микст-инвазиях занижены из-за преимущественной ПЦР-амплификации в процессе диагностического исследования геномов изолятов только одного комплекса в зависимости от используемых наборов праймеров.

Понимание механизмов возникновения и особенностей существования смешанных инфекций важно, поскольку они могут поддерживать и/или увеличивать генетическую изменчивость паразитов за счет рекомбинационной изменчивости. В настоящее время принято считать, что размножение *G. lamblia* бесполое, в то же время не исключается вероятность наличия механизма обмена генетической информацией в ходе полового процесса как редкого, но возможного при определенных условиях явления.

Молекулярно-генетические методы для выявления и генотипирования *G. lamblia*

В настоящее время генотипирование микроорганизмов широко используется при осуществлении эпидемиологического надзора за инфекциями и выявлении филогенетических связей возбудителя. Разработано множество молекулярно-генетических методов для изучения эпидемиологических характеристик микроорганизмов.

Методы на основе ПЦР для диагностики *G. lamblia*

Одной из первых и важнейших задач перед осуществлением генотипирования является необходимость подтверждения наличия определенного инфекционного агента в биологическом материале. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики большинства инфекционных и неинфекционных патологий являются методы на основе ПЦР.

Разработано и применяется на практике множество коммерческих моно- и мультиплексных наборов для выявления генетического материала *G. lamblia*. Создан также отечественный набор для генодиагностики *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica* «Прото-ПЦР/РВ» для ПЦР с гибридационной-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии».

Достоинством набора является наличие экзогенного внутреннего контрольного образца, который дает возможность оценки успешности экстракции генетического материала, а также эффекта ингибирования ПЦР, что является преимуществом при исследовании фекальных образцов, богатых ингибиторами ПЦР.

В ходе проведения собственных молекулярно-биологических исследований доказана эффективность и конкурентоспособность данного набора в сравнении с его коммерческими аналогами. Совпадение результатов ПЦР отмечалось в 100 % случаев, при более детальном сравнении было установлено, что флуоресцентный сигнал в положительных образцах при применении отечественного набора регистрировался на 3–5 циклов раньше [24].

Многолокусное генотипирование с применением метода определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

Одним из первых в изучении генетических комплексов *G. lamblia* использовался метод ПЦР–ПДФ.

Локусы-маркеры, которые применяются в генотипировании *G. lamblia*, значительно различаются по генетической вариабельности, а также чувствительности и специфичности. Традиционными, или «классическими» целевыми для исследования генами *G. lamblia* являются ген рРНК малой субъединицы рибосом (small-subunit ribosomal RNA (SSU)), внутренние транскрибируемые спейсеры (internal transcribed spacers (ITS1, ITS2)) и специфичные для простейшего гены — бета-гардин (β -giardin (*bg*)), триозофосфатизомераза (triosephosphate isomerase (*tpi*)) и глутаматдегидрогеназа (glutamate dehydrogenase (*gdh*)) [25].

Ген рибосомной РНК малой субъединицы (SSU) долгое время оставался одним из наиболее часто используемых локусов для генотипирования из-за его высококонсервативной последовательности, мультикопийности и высокой скорости накопления продукта амплификации в ПЦР. В большинстве исследований по генотипированию с использованием фрагмента локуса SSU используется метод «гнездовой», или вложенной ПЦР для увеличения чувствительности реакции. Применение данного метода показало хорошие результаты при работе с небольшим количеством ДНК паразитов в пробе или же наличием ингибиторов ПЦР в образце, что характерно для генетического материала, выделенного из фекалий, которые являются основным материалом для исследования. Хотя локус SSU *G. lamblia* может широко использоваться для генотипирования, многие исследователи рекомендуют использовать его только для подтверждения наличия возбудителя в образце, а не для выявления генетического разнообразия. Это связано с тем, что данный локус характеризуется низкой генетической вариабельностью между генотипами паразита, что не дает возможности их точной дифференцировки.

Для выявления генетических групп и подгрупп *G. lamblia* используются специфические локусы — бета-гардин (*bg*), триозофосфатизомераза (*tpi*) и глутаматдегидрогеназа (*gdh*). В настоящее время разработано и используется множество пар праймеров для амплификации данных локусов. Для гена *tpi* созданы специфичные пары праймеров, которые позволяют выявить различные генетические сборки *G. lamblia* по длине фрагментов с помощью гель-электрофореза сразу после ПЦР без необходимости в рестрикционном анализе, что делает этот метод более выгодным по временным и финансовым затратам. Еще одним весомым аргументом в пользу данного метода является возможность более эффективного обнаружения смешанных инфекций, поскольку использование стандартных прайме-

ров не всегда позволяет определить смешанные инвазии из-за различных соотношений генетических комплексов *G. lamblia* в образцах [26].

Для успешности генотипирования и отнесения к тому или иному комплексу исследователи рекомендуют использовать метод многолокусного генотипирования, включающий параллельное одномоментное применение праймеров на различные локусы.

Так, при проведении многолокусного генотипирования с праймерами для *bg*, *gdh* и *tpi* китайскими исследователями было описано несколько новых подтипов генетических комплексов. В генетической группе А определили 6 подтипов: А1 и А5 относятся к подгруппе АI, подтипы А2, А3 и А4 — к АII, А6 — к АIII. Эти подтипы в основном различаются всего лишь одной точечной мутацией.

В научной литературе встречаются сведения об использовании рибосомного межгенного спейсера (IGS region of rDNA) как в одиночку, так и при многолокусном генотипировании. Локус IGS *G. lamblia* представляет собой высоковариабельную область, позволяющую дифференцировать основные генетические комплексы паразита. Однако в настоящее время данных о последовательностях эталонных изолятов, доступных для сравнения в GenBank, недостаточно, что затрудняет использование локуса IGS при проведении исследований [26].

Применение метода многолокусного генотипирования с использованием метода определения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов позволяет с большей уверенностью говорить о достоверности. Во время оценки результатов генотипирования при использовании только одного локуса нельзя исключить влияние таких факторов, как качество полученного генетического материала, которое во многом зависит от способа экстракции, наличия ингибиторов и количества ДНК. Помимо этого отрицательный результат может быть связан с неполной комплементарностью нуклеотидов гена-мишени и используемых праймеров, что может приводить к отсутствию амплифицированного фрагмента и, как следствие, невозможности генотипирования изолятов.

Метод ПЦР с последующим рестрикционным анализом локусов *bg*, *tpi* и *gdh* продолжает оставаться классическим методом генотипирования *G. lamblia*, в то же время ведутся поиски новых локусов для проведения быстрой и малозатратной диагностики.

Секвенирование *G. lamblia*

Определение нуклеотидных последовательностей различных вариантов способствует пониманию особенностей паразита *G. lamblia* и

позволяет проводить сравнительные молекулярно-генетические исследования внутри отряда простейших — диплоноад [8]. По состоянию на июль 2024 г. в международной базе нуклеотидных последовательностей GenBank имеются референсные геномы для 6 изолятов.

Секвенирование по Сэнгеру продолжает оставаться эталонным в молекулярных исследованиях благодаря своей точности, сравнительной простоте [27]. Первая секвенированная по Сэнгеру последовательность генома *G. lamblia* опубликована в 2007 г. (комплекс А изолят WB). В последующие годы были опубликованы другие геномные последовательности *G. Lamblia*, выделенные от человека — комплекс В (GS, GS-B и BAN15c1) и А (DH, AS175 и AS98), от свиней — сборка Е (P15) и собак — С и D. В связи с совершенствованием методов секвенирования информация о геномах эталонных изолятов постоянно обновляется [8].

Многие геномные последовательности получены с помощью технологий секвенирования второго поколения (next generation sequencing (NGS)). Несмотря на высококачественное считывание с относительно низким уровнем ошибок, небольшая длина прочтений (~300 п. н.) усложняет процесс сборки, из-за чего полученные последовательности остаются фрагментированными [28]. Показано, что для генотипирования *G. lamblia* NGS эффективны в той же степени, как ПЦР и секвенирование по Сэнгеру, и обладают большей чувствительностью в отношении обнаружения смешанных инвазий [29].

Напротив, платформы секвенирования третьего поколения производят гораздо более длинные считывания (~10 000 п. н.), но имеют более высокий уровень ошибок (10–15 %). Текущий эталонный изолят (WB-C6, клон исходного изолята WB) был повторно проанализирован с использованием технологии одномолекулярного секвенирования третьего поколения (single molecule real time sequencing (SMRT)). Для получения качественных новых геномных последовательностей ученые предлагают использовать гибридный подход с применением технологий второго и третьего поколения, которые компенсируют недостатки друг друга. Данный метод позволяет проводить глубокий анализ основных источников генетической изменчивости между изолятами простейшего, которые могут влиять

как на патогенность, так и на взаимодействие с популяцией хозяев [28].

Накопление знаний о генетических последовательностях изолятов, принадлежащих к различным генетическим комплексам и полученных не только от человека, но и от животных, необходимо для понимания генетического разнообразия, патогенности *G. lamblia*, способности патогена избирательно инфицировать определенный вид хозяина. Данные сведения также будут способствовать выявлению новых генетических маркеров для диагностики, установления источников инвазии и определения генов резистентности к противопаразитарным препаратам. Более того, полученные данные могут быть использованы для определения мишеней для эффективной этиотропной терапии и разработки иммунобиологических лекарственных средств.

Заключение

Простейшее *G. lamblia* вносит существенный вклад в заболеваемость невирусными диареями по всему миру и с течением времени не теряет своей актуальности. Разнообразие клинических проявлений, наличие и малая изученность отдаленных последствий, отсутствие достоверных данных о территориальной распространенности генетических комплексов и их связи с эпидемическими и патогенетическими проявлениями свидетельствуют об актуальности и необходимости проведения дальнейших молекулярно-биологических исследований с использованием большего количества маркеров и поиска новых подходов генотипирования. В настоящее время более очевидной становится необходимость оптимизации системы классификации *G. lamblia*, что позволит разделить генетические группы и их подгруппы, облегчит проведение молекулярно-эпидемиологических и сравнительных исследований, которые помогли бы выявить ранее не изученные факторы риска распространения инвазии. Многолокусное генотипирование является актуальным в проведении исследований, так как типирование только по одному локусу часто может привести к противоречивым выводам. Для выявления новых генетических маркеров, способствующих проведению генотипирования, требуется больше информации о результатах полногеномного анализа *G. lamblia*.

Список литературы / References

1. Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Гафурова Р.Р. Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями. *РМЖ*. 2020;(2):24-27.
Fayzullina RM, Sannikova AV, Gafurova RR. Parasitic diseases are comorbidities in children with allergic disorders. *RMJ*. 2020;(2):24-27. (In Russ.).
2. Kitowska W, Sadkowska-Todys M Giardiasis (lamblia) in Poland in 2020. *Przegl Epidemiol*. 2022;76(4):616-625. DOI: <https://doi.org/10.32394/pe.76.56>
3. Deksne G, Kruminš A, Mateusa M, et al. Occurrence of *Cryptosporidium spp.* and *Giardia spp.* Infection in Humans in Latvia: Evidence of Underdiagnosed and Underreported Cases.

- Medicina*. 2022;58(4):471.
DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58040471>
4. Белова А.А., Шестакова М.Д., Хавкин А.И. Лямблиоз и постинфекционный СРК. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(4):178-187.
DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187>
- Belova AA, Shestakova MD, Khavkin AI Giardiasis and post-infectious bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):178-187. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187>
5. Esch, KJ, Petersen CA. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. *Clin Microbiol*. 2013;26(1) :58-85.
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00067-12>
6. Мочалова А.А., Ершова И.Б., Карпенко И.Н., Черкасова С.Н. Лечение и диагностика лямблиоза в современных условиях. *Актуальная инфектология*. 2013;1(1):95-100.
Mochalova AA, Ershova IB, Karpenko IN, Cherkasova SN. Treatment and diagnosis of giardiasis in modern conditions. *Current infectology*. 2013;1(1):95-100. (In Russ.).
7. Бодня Е.И., Кадельник Л.А., Бодня И.П. Современное представление о патогенезе и клинике лямблиоза. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2017;5(4):670-682.
Bodnya EI, Kadelnik LA, Bodnya IP. Modern understanding of the pathogenesis and clinic of giardiasis. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2017;5(4):670-682. (In Russ.).
8. Adam RD. Giardia duodenalis: Biology and Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021;34:1-35.
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-19>
9. Campbell SM, Pettersen FO, Brekke H, Hanevik K, Robertson LJ. Transition to PCR diagnosis of cryptosporidiosis and giardiasis in the Norwegian healthcare system: could the increase in reported cases be due to higher sensitivity or a change in the testing algorithm? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022;41:835-839.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04426-3>
10. Ankarklev J, Jerlström Hultqvist J, Ringqvist E, Troell K, Svård SG. Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of Giardia species. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8(6):413-22.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2317>
11. Ryan U, Zahedi A. Molecular epidemiology of giardiasis from a veterinary perspective. *Advances in Parasitology*. 2019;106:209-254.
DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2019.07.002>
12. Fantinatti M., Bello AR, Fernandes O, Da-Cruz AM. Identification of Giardia Lamblia Assemblage E in Humans Points to a New Anthrozootic Cycle. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(8):1256-1259.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw361>
13. Zahedi A, Field D, Ryan U. Molecular Typing of Giardia Duodenalis in Humans in Queensland – First Report of Assemblage E. *Parasitology*. 2017;114:1154-1164.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182017000439>
14. Garcia-R JC, Ogbuigwe P, Pita AB, Velanthirani N, Knox MA, Biggs PJ, et al. First report of novel assemblages and mixed infections of Giardia duodenalis in human isolates from New Zealand. *Acta Tropica*. 2021;220:105969.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105969>
15. Zhang XX, Tan QD, Zhao GH, Ma JG, Zheng WB, Ni XT, et al. Prevalence, risk factors and multilocus genotyping of Giardia intestinalis in dairy cattle, Northwest China. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2016;63(4):498-504.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jeu.12293>
16. Read C, Walters J, Robertson ID, Thompson RC. Correlation between genotype of Giardia duodenalis and diarrhoea. *International Journal for Parasitology*. 2002;32(2):229-231.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00340-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00340-x)
17. El Basha NR, Zaki MM, Hassanin OM, Rehan MK, Omran D. Giardia assemblages A and B in diarrheic patients: A comparative study in Egyptian children and adults. *Journal of Parasitology*. 2016;102(1):69-74.
DOI: <https://doi.org/10.1645/14-676>
18. Minetti C, Lamden K, Durband, Cheesbrough J, Platt K, Charlett A, O'Brien SJ, et al. Case-control study of risk factors for sporadic giardiasis and parasite assemblages in North West England. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:3133-3140.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00715-15>
19. Pelayo L, Nuñez FA, Rojas L, Furuseth Hansen E, Gjerde B, Wilke H, et al. Giardia infections in Cuban children: The genotypes circulating in a rural population. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2008;102:585-595.
DOI: <https://doi.org/10.1179/136485908X355247>
20. Wang Y, Gonzalez-Moreno O, Roellig DM, Oliver L, Huguet J, Guo Y, et al. Epidemiological distribution of genotypes of Giardia duodenalis in humans in Spain. *Parasites & Vectors*. 2019;12:432.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3692-4>
21. Kohli A, Bushen OY, Pinkerton RC, Houpt E, Newman RD, Sears CL, et al. Giardia duodenalis assemblage, clinical presentation and markers of intestinal inflammation in Brazilian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*. 2008;102(7):718-725.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.03.002>
22. Adam RD, Dahlstrom EW, Martens CA, Bruno DP, Barbican KD, Ricklefs SM, et al. Genome Sequencing of Giardia lamblia Genotypes A2 and B Isolates (DH and GS) and Comparative Analysis with the Genomes of Genotypes A1 and E (WB and Pig). *Genome Biology & Evolution*. 2013;5(12):2498-2511.
DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evt197>
23. Solaymani-Mohammadi S, Singer SM. Host Immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *The Journal of Immunology*. 2011;187(7):3769-3775.
DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100606>
24. Шуманская С.Ю., Григорьева Е.Е., Дронина А.М., Фомина Е.Г. Сравнительный анализ методов выделения генетического материала из фекальных образцов и пути оптимизации молекулярно-генетической диагностики лямблиоза. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2024;13(1):103-115.
DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.009>
- Shumanskaya SYu, Grigorieva EE, Dronina AM, Fomina EG. Comparative Analysis of Genetic Material Extraction Methods from Fecal Samples and Optimization Ways for Molecular Genetic Diagnosis of Giardiasis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2024;13(1):103-115. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.009>
25. Thompson RCA, Ash A. Molecular epidemiology of Giardia and Cryptosporidium infections. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;40:315-323.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.09.028>
26. Zajaczkowski P, Lee R, Fletcher-Lartey SM, et al. The controversies surrounding Giardia intestinalis assemblages A and B. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*. 2021;1:100055.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crvpbd.2021.100055>
27. Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437:376-380.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nature03959>
28. de Paula Baptista R, Tucker MS, Valente MJ, Srivastava SK, Chehab N, Li A, et al. Comparative genomics of Giardia duodenalis sub-assemblage AI beaver (Be-2) and human (WB-C6) strains show remarkable homozygosity, sequence similarity, and conservation of VSP genes. *Sci Rep*. 2024;14:13582.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63783-5>
29. Pollo SMJ, Reiling SJ, Wit J, Workentine ML, Guy RA, Batoff GW, et al. Benchmarking hybrid assemblies of Giardia and prediction of widespread intra-isolate structural variation. *Parasit Vectors*. 2020;13(1):108.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-020-3968-8>

Информация об авторах / Information about the authors

Шуманская Светлана Юрьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3540-3459>

e-mail: s.shumanskaia@mail.ru

Жизневская Анастасия Анатольевна, стажер м.н.с. лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5625-9812>

e-mail: anastasia.zhyzneyskaya@gmail.com

Григорьева Елена Евгеньевна, к.б.н., доцент, в.н.с. лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Дронина Алина Михайловна, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7020-387X>

e-mail: alinadronina@mail.ru

Фомина Елена Георгиевна, д.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-1176>

e-mail: feg1@tut.by

Sviatlana Yu. Shumanskaya, Junior Researcher at the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3540-3459>

e-mail: s.shumanskaia@mail.ru

Anastasiya A. Zhyzneyskaya, Trainee Junior Researcher at the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5625-9812>

e-mail: anastasia.zhyzneyskaya@gmail.com

Elena E. Grigorieva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Alina M. Dronina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Research, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7020-387X>

e-mail: alinadronina@mail.ru

Elena G. Fomina, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-1176>

e-mail: feg1@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шуманская Светлана Юрьевна

e-mail: s.shumanskaia@mail.ru

Sviatlana Yu. Shumanskaya

e-mail: s.shumanskaia@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.08.2024

Принята к публикации / Revised 20.11.2024



Химические и природные субстанции для защиты от радиационного поражения

А. В. Литвинчук¹, О. С. Логвинович¹, А. О. Шпаньков², О. В. Дохов¹,
Н. С. Мышковец¹, Е. М. Белоус¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Военно-медицинское управление Министерства обороны Республики Беларусь, г. Минск, Беларусь

Резюме

Приоритетным направлением исследований в области радиационной биологии и медицины остается поиск новых эффективных противолучевых средств, так как защита населения от радиационного поражения входит в ряд вопросов государственной безопасности. Первые полученные медикаментозные лекарственные средства из классов аминотиолов и индолиламинов способны снижать первичные радикальные процессы и применяются как профилактические средства. Для блокирования образования вторичных радикалов биологических молекул в организме после облучения были получены природные субстанции полифенолов, которые применяют в клинике для улучшения восстановления пациентов после радиационной терапии. Впоследствии с открытием межклеточных регуляторов — цитокинов — появилась возможность разработать эффективные терапевтические схемы для стимуляции критических систем организма при лечении лучевой болезни. В Российской Федерации создан первый противолучевой препарат на основе рекомбинантного цитокина — интерлейкин-1. Необходимый химически стабильный и простой в применении противолучевой препарат может быть создан на основе ДНК. Лабораторные исследования показали, что введение экзогенной ДНК в организм после облучения повышает его выживаемость путем создания условий для правильной репарации ДНК в клетках критических тканей. Это позволяет рассматривать субстанцию ДНК весьма перспективной для разработки на ее основе нового противолучевого препарата.

Целью исследования данной обзорной статьи является анализ литературных источников, содержащих информацию о применяющихся противолучевых средствах радиационной защиты, а также научных публикаций, где описываются результаты проведенных в последние десятилетия исследований, посвященных поискам новых эффективных противолучевых препаратов. В обзоре использовались преимущественно литературные источники из баз данных PubMed и eLibrary.

Ключевые слова: радиация, противолучевые средства

Вклад авторов. Все авторы внесли вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку обзорной статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Для цитирования: Литвинчук АВ, Логвинович ОС, Шпаньков АО, Дохов ОВ, Мышковец НС, Белоус ЕМ. Химические и природные субстанции для защиты от радиационного поражения. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):16–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-02>

Chemical and natural substances for protection against radiation

Alexandra V. Litvinchuk¹, Olga S. Logvinovich¹, Alexander O. Shpankov²,
Oleg V. Dokhov¹, Nadeja S. Myshkavets¹, Ekaterina M. Belous¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Military and Medical Directorate of the Ministry of Defence of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Priority research in the field of radiation biology and medicine remains the search for new effective anti-radiation substances, since the protection of the human population from radiation damage is one of the issues of state security. The first medicament preparations obtained from classes of aminothiols and indolylamines can reduce primary radical processes and are used as preventive agents. Natural polyphenol substances, which are used in the clinic to improve

the recovery of patients after radiation therapy, were obtained to block the formation of secondary radicals of biological molecules in the body after irradiation. Subsequently, with the discovery of intercellular regulators – cytokines, it became possible to develop effective therapeutic regimens to stimulate critical systems of the body in the treatment of radiation sickness. In Russia, the first anti-radiation drug based on the recombinant cytokine interleukin-1 was recently developed. The required chemically stable and easy to use anti-radiation agent can be created on the basis of DNA. Laboratory studies have shown that the introduction of exogenous DNA into the body after irradiation increases its survival by creating conditions for proper DNA repair in cells of critical tissues. This allows us to consider the DNA substance very promising for the development on its basis of a new anti-radiation drug.

Keywords: *radiation, anti-radiation agents*

Author contributions. All authors contributed to the research and analysis and the preparation of the article, they read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. None.

For citation: *Litvinchuk AV, Logvinovich OS, Shpankov AO, Dokhov OV, Myshkavets NS, Belous EM. Chemical and natural substances for protection against radiation. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):16–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-02>*

Введение

Две крупнейшие аварии на атомных станциях — в 1986 г. на Чернобыльской АЭС в Украинской ССР и в 2011 г. на АЭС в Фукусиме в Японии — привели не только к огромному по масштабу радиационному загрязнению территорий, но и как результат, к трагическому воздействию на жизнь, здоровье, психику населения. Тысячи пострадавших людей выселены из населенных пунктов, пострадавших от радиации, но у них, как и у персонала, который обслуживает эти объекты, существует риск появления лучевых заболеваний. Для ликвидации последствий радиационных аварий создаются международные коллективы, имеющие необходимые знания и опыт [1]. Существует необходимость определения прогностических маркеров по всем жизненно важным органам в случае облучения организма с целью снижения патофизиологических рисков. Такую задачу можно разрешить при наличии открытого доступа к клиническим данным и публикациям. С этой целью создана специальная база данных облученных и получивших терапию пациентов, так называемая SEARCH (System for Evaluation and Archiving of Radiation Accidents based on Case Histories) [1]. Данные базы SEARCH были использованы при выработке тактики лечения рабочих, которые получили высокие дозы облучения (4–6 Гр) при аварии на урановом заводе в Японии [2–4].

Проблема создания медицинских средств противорадиационной защиты долгие годы не теряет своей актуальности, над ее решением работают ученые в разных странах, и в настоящее время уже можно оценить достигнутые успехи. В частности, для оценки эффективности радиопротекторов используют фактор изменения дозы (ФИД). Существует классификация ра-

диопротекторов по эффективности изменять, а именно уменьшать радиационные последствия. Введена величина ФИД — фактор изменения дозы (раньше использовали фактор уменьшения поглощенной дозы (ФУД)), и в зависимости от его значения радиопротекторы бывают: слабые (ФИД < 1,2), умеренные (1,2 < ФИД < 1,5) и сильные (ФИД > 1,5). Наиболее эффективны радиопротекторы в отношении кровяного синдрома (агранулоцитозный или анемический), где найден ФИД от 2,0 до 2,7 при облучении рентгеном или гамма-излучением (объект — мыши). Также установлено, что эффективность радиопротекторов уменьшается с увеличением линейной передачи энергии излучения и нет защиты от облучения альфа-частицами. Для безопасности применения радиопротекторов определяют их токсичность по терапевтическому индексу (ТИ). Рассчитывают ТИ радиопротектора как соотношение токсической дозы препарата (LD_{50} , т. е. доза препарата, вызывающая гибель 50 % животных) к эффективной дозе этого препарата, для которой рассчитан ФИД. Таким образом, ТИ радиопротектора показывает, во сколько раз его эффективная (радиозащитная) доза ниже его токсической дозы. У препаратов, оказывающих при профилактическом введении радиозащитный эффект, показатель ФИД больше единицы. Следует отметить, что ожидаемая величина ФИД при введении существующих радиопротекторов человеку не превышает 1,5 [5].

В Республике Беларусь и Российской Федерации разрешены к применению профилактические радиопротекторы из двух групп соединений — аминотиолов и биогенных аминов [5, 6].

Сложная ситуация возникает при выборе противолучевых терапевтических средств, необходимых для снижения поражения после воз-

действия радиационного источника. Значимость таких лекарственных средств (ЛС) высока в аварийных, непредсказуемых ситуациях.

Целью исследования данной обзорной статьи является анализ литературных источников, содержащих информацию о применяющихся противолучевых средствах радиационной защиты, а также научных публикаций, где описываются результаты проведенных в последние десятилетия исследований, посвященных поискам новых эффективных противолучевых препаратов. В обзоре использовались преимущественно литературные источники из баз данных PubMed и eLibrary.

История вопроса. Химические вещества для защиты от радиации

Впервые на растворах ферментов был показан защитный эффект химических веществ (тиомочевины, формиата, коллоидной серы) от радиационного поражения непрямого действия [7, 8]. Было сделано предположение о конкуренции данных вводимых веществ и биологических молекул за свободные радикалы, образующиеся из воды при действии радиации. Позже появились работы о радиозащитном действии глутатиона, цистеина, триптофана в опытах с бактериофагом [9], а в 1949 г. впервые был открыт эффект радиационной защиты на животных: цистеин защищает крыс от лучевого поражения [10], цианид — мышей [11]. Далее, в 1950-е гг. были установлены на животных моделях противолучевые свойства тиомочевины [12], а позднее показано, что цистамин, гистамин, серотонин, норадреналин — вещества, которые обладают высокой эффективностью против радиационного облучения [13, 14]. К 1965 г. были исследованы на предмет радиопротекторов около трех тысяч веществ и определены наиболее эффективные группы веществ — это аминоктиолы и индолилалкиламины. Острый лучевой синдром включает костномозговую, кишечную и церебральную формы, и летальность определяется величиной поглощенной дозы. Идея создания условий перевода радиочувствительных биохимических процессов в организме в состояние предварительной радиорезистентности для его защиты от радиации долгое время оставалась приоритетной для исследователей в поиске профилактических радиозащитных средств. Для ее воплощения необходимо понимание процессов, лежащих в основе радиорезистентности клеток и тканей.

Механизм радиопротекторного действия аминоктиолов (цистамин) основан на структурной особенности данных соединений к перехвату и инактивации гидроперекисных радикалов, образующихся после облучения в клетке и тем самым

препятствующих первичным лучевым реакциям. Пространственное расположение сульфгидрильной и аминной групп в молекуле аминоктиолов, а именно через два–три углеродных атома, позволяет соединению образовывать химически устойчивую радикальную резонансную форму. Исследователи пришли к заключению, что аминоктиольные соединения способны образовывать радикальные резонансные структуры не только с водными радикалами [15], но и с продуктами радиолиза биомолекул клетки, при этом возможна репарация поврежденной молекулы и инактивация молекулы протектора как в присутствии кислорода, так и при гипоксии [16, 17]. Гипоксическое действие биогенных аминов было использовано в целях уменьшения кислородного фактора, который усиливает лучевое поражение клетки. Представление о том, что радиопротекторное (профилактическое) действие биогенных аминов основано на их способности снижать уровень кислорода в клетках и тканях организма, было впервые предложено Греем в 1952 г. (для объяснения противолучевого действия серотонина) [18]. В пользу гипоксического действия биогенных аминов добавились эксперименты с индолил-алкиламинами, катехоламинами и другими аминами, выполненные зарубежными и советскими учеными [19–22]. К индолилалкиламинной группе радиопротекторов относят разработанный в Советском Союзе «Б-190». Препарат принимается перед облучением, активное вещество — индралин, который создает спазм сосудов и состояние гипоксии в тканях, что сдерживает развитие первичной стадии при облучении, а именно уменьшение кислородных радикалов. При разработке и рекомендации индралина, как профилактического средства радиационного поражения реализована идея по созданию предварительной подготовки биологической системы к облучению. Впрочем, данный препарат не решает проблему пострадиационного восстановления и малоэффективен при введении после облучения [6].

В армии США применяется препарат амифостин, или «Этиол», — органический тиофосфат, который дефосфорилируется в тканях с образованием активного тиолового метаболита, который связывает свободные радикалы в стадии первичной лучевой реакции в клетках и должен быть введен заранее в организм. Недавние исследования показали, что амифостин оказывает позитивное защитное действие на клетки кровеносной системы и кишечника при цитотоксическом действии радиации. Одним из возможных механизмов протекторного действия амифостина являются его анти-апоптотические свойства. Кроме того, исследования показали выраженную

стимуляцию амифостином пролиферации предшественников миелопоэза [23]. Есть данные о радиопротекторных свойствах амифостина на центральную нервную систему [24].

Разработанные на основе аминотиолов ЛС оказывают защитное действие, не связанное с кислородным эффектом. Механизм действия этой группы радиопротекторов был детально исследован в 1960-1970-е гг. и описан как комплексный перевод радиочувствительных биохимических процессов в состояние повышенной устойчивости путем ингибирования репликации ДНК, биосинтеза РНК и белков, разобщения окислительного фосфорилирования. Применение аминотиолов как ингибиторов репликации ДНК было основано, по мнению авторов, на их способности связываться с ферментами репликации посредством кратковременных дисульфидных связей и снижать их каталитическую активность [25]. Такие комплексы затрудняют синтез дезоксирибонуклеотидов и как результат — ингибирование репликации ДНК в клетке. По мнению исследователей, при временном блокировании тиольными протекторами ферментов репликации ДНК создаются условия конкуренции за субстрат (ДНК) между ферментами репликации и репарации, и в этой ситуации ферменты репарации начинают восстановление разрывов ДНК. Клетка успевает провести репарацию части поврежденных участков ДНК, и уже последующее новообразование ДНК происходит на частично восстановленной матрице, что снижает вероятность мутаций в клетке или полной ее гибели из-за невозможности восстановить все повреждения хроматина. Однако авторы гипотезы не исключали участия аминотиолов в защите и на первичной стадии после облучения и не относили аминотиолы к специфическим ингибиторам репликации ДНК. Но выполненные экспериментальные работы доказали активное участие аминотиольных протекторов в ингибировании процессов синтеза нуклеотидов, белков и РНК, ингибирование репликации и сбоя окислительного фосфорилирования в митохондриях путем образования в основном смешанных дисульфидов в белках в предрадикационный период и в момент облучения. Основываясь на этом анализе, предположение, что в суммарном балансе в пострадикационном периоде создаются преимущества для выполнения ДНК репарационных процессов, стало утвердительным. Следует отметить, что в дальнейшем многочисленные исследования, выполненные в этом направлении советскими учеными, доказали, что химическая защита в предрадикационный период возникает не только за счет прямого действия самих радиопротекторов, но и в результате индуцированного ими образования эндогенных тиолов [26]. Най-

денные химические радиопротекторы проявляли эффективность при применении их до момента облучения и имеют профилактическую значимость.

Поиск соединений, способных снизить радиационное поражение организма уже после его облучения, сложен и остается актуальным и в настоящее время, так как имеет место непредсказуемость аварийных и военных ситуаций. Для успешного разрешения этой задачи необходимы детальные исследования последовательности механизмов, лежащих в основе индукции радиационного апоптоза и последующего за ним некроза в клетках, а также механизм эффекта свидетеля, когда пострадикационные повреждения начинаются в клетках организма, не получивших облучения (в клетках-свидетелях). Необходимы исследования регуляторных механизмов клеточных процессов в тканях с разной степенью резистентности к радиации, которые впоследствии опосредуют развитие патологий в облученном организме.

Базовыми остаются первичные окислительные процессы в клетке всех молекул — липидов, белков, нуклеиновых кислот. Макромолекулы липидов, белков и нуклеиновых кислот при прямом и косвенном действии ионизирующего излучения образуют также радикальные формы, которые становятся не только мишенью, но и участниками радиационного поражения всего организма в зависимости от их продолжительности жизни и реакционной активности. Поскольку радиация вызывает ионизацию биологических молекул, а именно возникновение электронных вакансий в атомах молекул, появилась идея введения веществ-доноров электронов. Экспериментально доказано, что ингибиторы свободно-радикальных процессов, такие как производные фенолов и другие, могут оказывать мощную противолучевую активность и в случае образования долгоживущих радикалов биологических молекул [27–29]. Но на организменном уровне эффективность радиационной защиты оказалась ниже, чем на простых системах, а также в результате экспериментов был найден радиосенсибилизирующий эффект при увеличении дозы вещества, хотя положительным было установление возможного применения этого класса соединений и после облучения в течение суток [30–32]. Для этих целей как нельзя лучше подходят полифенольные соединения. В настоящее время коллективом Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач» РАН» (г. Ялта, Российская Федерация) получен пищевой концентрат ягод винограда «Эноант».

Исследования показали, что препарат обладает высоким противолучевым свойством благодаря высокому содержанию полифенолов. В нем представлены мономерные полифенолы винограда с высокой антиоксидантной активностью [33]. Препарат «Эноант» имеет свойства снижать количество aberrантных клеток при спонтанном мутагенезе, что дает возможность использовать его для замедления процессов старения, а также обладает лечебным эффектом по отношению к радиационному поражению, что позволяет включать его в схему поддерживающей терапии при лечении онкологических заболеваний с применением радиационной терапии [34].

Цитокины и биологически активные природные субстанции

Открытие первых цитокинов в конце 1980-х гг. привело к широкому их исследованию и для целей радиационной защиты. Цитокины синтезируются лимфоцитами и являются регуляторами пролиферации и дифференцировки гематопоэтических клеток и клеток иммунной системы. К этой группе относят интерлейкины, интерфероны и колониестимулирующие факторы. Интерлейкины продуцируются и действуют на белые клетки крови. Стимулирующие рост колоний факторы — гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ) стимулируют гематопоэз. Прогресс в понимании структуры цитокинов и их сигнальных механизмов доказал, что выработка самих цитокинов находится под сложным контролем, что приводит к ситуациям, в которых панели цитокинов, подходящие для двух основных типов иммунных ответов (клеточный иммунитет против выработки антител), индуцируются по-разному [35]. Поскольку в организме наравне с нервной и эндокринной существует цитокиновая регуляция, правильным будет учитывать это обстоятельство при разработке схем противолучевой терапии. Интерлейкин-1альфа и -1бета были первыми кандидатами для разработки эффективного ЛС при лучевом поражении [36, 37].

В настоящее время для проведения экстренной терапии лучевых поражений в Российской Федерации используют препараты Г-КСФ — «Нейпоген» (филграстим), среди препаратов ГМ-КСФ — «Лейкомакс» (молграмостим) и «Беталейкин» (рекомбинантный интерлейкин-1 бета) [5].

Экспериментально установлено антиапоптотное действие цитокинов на клетки костного мозга и как результат — предотвращение летального исхода в случае гамма-облучения [38]. История применения цитокинов при аварийных радиационных авариях начиналась с 1987 г., ко-

гда в Бразилии (Goiania) произошла авария, в которой облучились восемь человек. Поглощенная доза пострадавших составила от 2,5 Гр до 7 Гр, им была проведена терапия препаратом ГМ-КСФ. В результате такой терапии выжили четыре человека. Пострадавшие в радиационных авариях в Сальвадоре (El Salvador, 1989), Израиле (Soreq, 1989), Белорусской ССР (Несвиж, 1991), Иране (Gilan, 1996), Турции (Istanbul, 1998), Японии (Tokai-Mura, 1999), Тайланде (Samut Prakarn, 2000) и Египте (Meet-Halfa, 2000) получили терапевтическое лечение цитокинами в различных комбинациях в пострадиационный период. Благоприятнейшие исходы, когда все пациенты остались живы, наблюдаются в случаях применения терапии препаратом Г-КСФ и только в случаях, где полученные дозы не превышали летальную дозу в 6 Гр [39].

Рациональность использования цитокинов для восстановления костного мозга как первичной радиочувствительной ткани организма основана на данных об истинных или первичных гемопоэтических клетках, называемых «покоящимися», которые устойчивы к радиационному поражению. Их стимуляция цитокинами позволит восполнить все клетки, необходимые организму. Проллиферация клеточных линий костного мозга также регулируется цитокинами, и поэтому введение извне цитокинов в пострадиационном восстановлении организма необходимо для его поддержания. Предварительные данные были получены на мышах и приматах [40, 41]. Хотя приготовленные по генно-инженерной биотехнологии рекомбинантные препараты цитокинов показали свое преимущество над индукторами цитокинов, необходима экспериментальная проверка различных схем цитокинов экстренного действия и цитокинов длительного курсового применения в схемах лечения лучевых поражений. Таким образом, стимуляция истинных стволовых клеток, как и всех гемопоэтических предшественников, цитокинами в облученном организме имеет смысл при условии наличия успешного синтеза нуклеиновых кислот как необходимого материала для деления и пролиферации клеток.

Построенный экспериментальный реактор ВВР-М на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»» (г. Гатчина, Российская Федерация) имел спроектированные биологические каналы, что дало возможность провести масштабные радиобиологические исследования отделению молекулярной и радиационной биофизики (ОМРБ) под руководством доктора медицинских наук Свердлова А.Г. Выполненные

исследования по изучению нейтронного облучения на организм позволили оценить возможность применения химической защиты. Проведен анализ радиозащитных свойств многих химических соединений. Выбраны наиболее эффективные химические соединения и их композиции для профилактической защиты от нейтронного радиационного поражения, но в целом защита была невысока (ФИД = 1,1–1,2) [40]. Впервые в 60-е гг. прошлого столетия была изучена возможность применения продуктов температурного и ферментативного гидролиза ДНК как противолучевого средства при облучении быстрыми нейтронами с энергиями от 20 КэВ до 20 МэВ. Исследования, выполненные на нейтронном реакторе Института физики АН УССР в Киеве на предмет изучения защитных свойств гетерологичной и гомологичной ДНК субстанций, доказали ее защитные свойства, и выживаемость животных, облученных при летальной дозе, увеличилась на 30 % [43]. Вопрос о профилактическом и лечебном использовании ДНК остался открытым. Но в случае нейтронного поражения, учитывая выраженное повреждающее действие нейтронов на хромосомы, нуклеиновые кислоты и их обмен, представляется целесообразным изучение возможностей применения молекул ДНК для защиты клеточного ядерного материала по конкурентному типу или при репарации хроматина в качестве затравки, исходного материала.

В 2007 г. в пионерской работе А.С. Лихачевой и соавторов был проведен анализ радиопротекторного действия фрагментированной экзогенной ДНК на облученных летальной дозой гамма-излучения мышах [44]. ДНК получена и приготовлена из плаценты человека особым способом. По результатам данной работы можно утверждать, что фрагменты ДНК оказывают защитное действие при введении после облучения в течение первых 5-15 минут, и выживаемость мышей составила 80 %. Авторы нашли введенные фрагменты в клетках костного мозга (ККМ), а также в селезенках экспериментальных смертельно облученных животных, где формируются колонии, содержащие лимфоциты, представляющие собой потомков выживших стволовых клеток крови (СКК). Приведены экспериментальные доказательства, что проникающая в гемопоэтические прогениторные клетки экзо-ДНК сохраняет их от радиационной гибели и тем самым стимулирует гемо- и лейкопоз. Полученные результаты позволили предположить, что ККМ и СКК могут являться одной из основных мишеней воздействия чужеродных фрагментов при введении экзогенной ДНК в организм экспериментального животного. Предполагаемый механизм действия ДНК-субстанции направлен на спасение стволовых клеток от ра-

диационного апоптоза. Результаты предполагают участие субстанции в определенных событиях в ККМ (СКК) на разных стадиях их развития. Позже экспериментально подтверждено, что фрагменты экзогенной ДНК после инъекции мышам уже через 5 минут обнаружены в костномозговом пространстве и проникли в клетки костного мозга. Также установили, что экстракорпорально культивируемые ККМ способны захватывать эти же фрагменты ДНК, которые добавляли в культуральную среду, и они располагаются во внутренних компартментах клеток, сохраняя исходный размер. Одновременно в таких клетках может находиться 1800 т. п. н. экзогенного материала нуклеиновых кислот [45].

Другой группой исследователей был проведен анализ фрагментированной ДНК, полученной из печени свиньи (ДНК-1) и эритроцитов цыпленка (ДНК-2) без использования токсических веществ на предмет защиты организма от гамма-радиации и подробное исследование восстановления костного мозга. Введение экзогенной ДНК (фрагменты от 200-2000 н. п.) выполнили как подкожные инъекции в 10–30-минутный период после облучения крысам, облученным при дозе 6,5 Гр (цезий-137 использовался как гамма-излучатель). На 3-и, 10-е и 30-е сутки был проведен анализ лейко-эритробластическое соотношения костного мозга (Л:Э) как отношение суммы процентного содержания всех элементов гранулоцитарного ростка к сумме процентного содержания всех элементов эритроидного ростка костного мозга. Полученные данные указывают на защитный эффект экзо-ДНК уже на 3-и сутки, причем препарат ДНК-1 был более эффективен, чем ДНК-2, и Л:Э соотношения были 1,5 и 0,8 соответственно при сравнении с величиной Л:Э — 3,2 у необлученных и 0,6 у облученных крыс. На 10-е сутки, когда начинается стадия восстановления ранних предшественников ККМ, у облученных и облученных, но получивших экзо-ДНК двух типов, не обнаружено значительных различий Л:Э величин, но индекс созревания нейтрофилов указывает на преобладание зрелых форм в группах животных с экзогенной ДНК. На 30-е сутки у крыс с инъекцией экзо-ДНК наблюдалось статистически достоверное повышение клеток-предшественников белого ростка и нормализации Л:Э до величины в группе с ДНК-1 — 2,5, а в группе с ДНК-2 — 2,1. В то же время Л:Э для облученных крыс величина осталась 1,1–1,2, как и на 10-е сутки. Сделан вывод о том, что экзогенная ДНК оказывает защитное и стимулирующее действие на гранулоцитарные предшественники. Интересным было то, что выполненный анализ индекса созревания эритрокариоцитов не обнаружил различий у облученных животных и об-

лученных, но получивших инъекцию экзо-ДНК. Полученные результаты позволили сделать вывод о защитном эффекте фрагментированной экзо-ДНК субстанций на ядерные клетки гранулоцитарного ростка путем улучшения репарации хроматина и как результат — восстановление гомеостаза костного мозга. Радиационное поражение предшественников эритроидного ростка оценили по образованию микроядер в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга крыс, облученных при дозе 6,5 Гр и облученных при этой же дозе и получивших экзогенную ДНК (ДНК-1) на 10-е и 30-е сутки. Процент ПХЭ с микроядрами от всех ПХЭ был увеличен на 10-е и 30-е сутки в 2,2 раза у группы облученных крыс в сравнении с контрольными необлученными животными. Снижение содержания ПХЭ с микроядрами было отмечено у группы, получившей препарат уже на 10-е сутки, а на 30-е сутки процент таких клеток был как в контрольной группе (0,5 %). Данные подтверждают положительный эффект экзогенной ДНК на клетки-предшественники эритроидного ростка [46].

Отдаленные последствия радиации, как и радиорезистентные ткани, весьма важные вопросы при оценке общего действия радиации на организм и разработке защитных мер и средств. Ранее считали, что сердце и сосудистая система мало подвержена негативному действию радиации. Но была найдена индукция гена *bx* в кардиомиоцитах сердца крыс после 6 месяцев облучения. Используя ПЦР-анализ генов (*bx*, *bcl2*) *bcl2*-семейства, которые ответственны за апоптотическую гибель клеток, было установлено этими же авторами, что экзогенная ДНК обладает защитным антиапоптотическим свойством для кардиомиоцитов, а именно активации проапоптотического гена *bx* не наблюдалось у животных, которым после облучения была сделана инъекция препарата ДНК [47]. При облучении организма происходит полная гибель лимфоцитов, и для защиты иммунной системы облученного организма необходима защита и стимуляция КKM, так как именно там находятся предшественники лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов. Для ускоренной пролиферации КKM необходимы нуклеотиды, которые синтезируются в этих клетках, но при лучевом синдроме этот процесс затруднен по причине разрушения регуляторных механизмов и зависит от притока извне. Известно, что нуклеиновые кислоты, как ценный материал, захватываются из внеклеточного пространства клетками с активной пролиферацией. Введение фрагментированных нуклеиновых кислот восполняет недостаток нуклеотидов и создает возможность клетке, используя их, сделать деление и пролиферацию, а также улучшает необходимую

репарацию разрывов, поставляя матрицы ДНК. Восстановление костного мозга при лучевом синдроме важно, так как там находятся стволовые клетки, которые превращаются в любые клетки организма и способны давать начало миллиардам клеток. Но применение только регуляторных молекул, которые будут стимулировать клетки к росту и пролиферации, не имеет целесообразности при массовых радиационных повреждениях организма. Представляется разумным применять цитокины при восстановлении облученного организма с введением препаратов фрагментированной ДНК.

Важным остается понимание тех базовых основ радиационного поражения от клетки до организма в целом, которые диктуют необходимость мер по восстановлению клеток немедленно после облучения, т. е. успешной ранней репарации ДНК в них в пострadiационном периоде, возможность которой создается профилактическими препаратами. Радиопротекторы химической природы, разработанные в 1950-80-х гг., остаются в силе и в настоящее время, что является выдающимся результатом научного творчества и энтузиазма ученых тех лет.

Заключение

В настоящее время стоит задача дополнения к уже апробированным профилактическим радиопротекторам новых противолучевых средств в пострadiационный период. Наиболее востребован препарат на основе ДНК, так называемая «экзогенная ДНК», как необходимый материал для успешной репарации хроматина поврежденной клетки, причем он дает возможность провести репарацию, используя нативную матрицу по пути гомологичной рекомбинации, исключая мутации. Идеальный радиопротектор должен соответствовать строгим требованиям: проявлять высокую радиозащитную эффективность (ФИД = 2–3), действовать при остром и хроническом облучении; иметь противолучевое действие против различных типов ионизирующей радиации; простой способ введения — перорально, подкожно или внутримышечно (самостоятельное применение персонной); быстро распределяться по тканям и органам и быть активным сразу после введения; быть нетоксичным, недорогим, химически стабильным. С учетом перечисленных выше требований препарат на основе ДНК может быть рассмотрен как противолучевое терапевтическое средство уже в ближайшем будущем. Очень важно, что препарат экзогенной ДНК эффективен в незапланированных случаях радиационного поражения, т. е. после факта облучения его вводят простым способом — подкожно, он быстро распределяется по организму, не

имеет побочных эффектов, стабилен в обычных условиях.

В области радиобиологических исследований необходима апробация новых перспективных цитокинов экстренного противолучевого действия, в первую очередь Г-КСФ, который показал свою эффективность для человека в аварийных случаях в 1998 г. (Турция) и в 2000 г. (Египет). Для купирования первичных и вторичных ради-

ационно-индуцированных радикалов в клетках облученного организма будет эффективным применение природного экстракта винограда «Эноант». Нуждается в экспериментальной проверке совместимость в схеме лечения лучевых поражений профилактических радиопротекторов, цитокинов экстренного действия и цитокинов длительного курсового применения совместно с введением препарата экзогенной ДНК.

Список литературы / References

- Fliedner TM, Dorr HD, Meineke V. Multi-organ involvement as a pathogenetic principle of the radiation syndromes: a study involving 110 case histories documented in SEARCH and classified as the bases of hematopoietic indicators of effect. *Br J Radiol Suppl.* 2005;27:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/77700378>
- Friesecke I, Beyrer K, Wedel R, Reimers K, Fliedner TM. SEARCH: a system for evaluation and archiving of radiation accidents based on case histories. *Radiat Environ Biophys.* 2000;39:213-217. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004110000056>
- Meineke V, Fliedner TM. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: challenges for radiation accident medical management and future research. *Br J Radiol Suppl.* 2005;27:196-200. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/25654769>
- Akashi M, Hiramata T, Tanosaki S, Kuroiwa N, Nakagawa K, Tsuji H, et al. Initial symptoms of acute radiation syndrome in the JCO critically accident in Tokai-Mura. *J Radiat Res.* 2001;42, Issue Suppl:S157-S166. DOI: <https://doi.org/10.1269/jrr.42.s157>
- Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. Учеб. пособие для студентов мед. и фармацевтических вузов. Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2011. 92 с.
Grebenyuk AN, Legeza VI, Nazarov VB, Timoshevsky AA. Medical means of prevention and therapy of radiation injuries. Textbook for students of medical and pharmaceutical universities. St. Petersburg: ООО «Izdatelstvo FOLIANT»; 2011. 92 p. (In Russ.).
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В. [и др.]. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства. Фармакология, механизм действия, клиника. Москва; 1994.
Ilyin LA, Rudny NM, Suvorov NN, Chernov GA, Antipov VV, Vasin MV, et al. Indralin is an emergency radioprotector. Anti-radiation properties. Pharmacology, mechanism of action, clinic. Moscow; 1994. (In Russ.).
- Dale WM. Effect of X-rays on enzymes. *Biochem J.* 1940;34:1367-1373. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj0341367>
- Dale W.M. Effects of X-rays on the conjugated protein d-amino acid oxidase. *Biochem J.* 1942;36(1-2):80-85. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj0360080>
- Lataret R, Epeati E. Influence protectrice de certaines substances contre l'inactivation d'un bacteriophage par les rayons X. [Protective influence of certain substances against inactivation of a bacteriophage by X-rays]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1948;142(7-8):497-499. (in French).
- Patt H, Tyree E, Straube R, Smith D. Cysteine Protection against X Irradiation. *Science.* 1949;110:213-214. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.110.2852.213>
- Herve A, Bacq ZM. Sulfocyanure, tocopherol et rayons X. *Compt rend Soc. Biol.* 1949;143:1158-1159.
- Limperos G, Mosher WA. Protection of mice against X-radiation by thiourea. *Science.* 1950;112:86-88.
- Bacq ZM, Herve A, Lecompte J, Fisher P, Blavier J. Protection contre le rayonnement X par la beta-mercaptoéthylamine. *Arch Int Physiol.* 1951;59(4):442-447. DOI: <https://doi.org/10.3109/13813455109150836>
- Bacq Z, Herve A. Protection chimique contre le rayonnement X. *Bull Acad Roy Med Belg Vith series.* 1952;17:13-15.
- Alexander P, Charlesby A. Physico-chemical methods of protection against ionizing radiations. *Radiobiological Symposium Liege, Butterworth, London.* 1954;49-59.
- Smaller B, Avery C. Radiation protection and free radicals. *Nature.* 1959;183:539-542.
- Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений. Москва: Атомиздат; 1972.
Eidus LH. Physico-chemical foundations of radiobiological processes and radiation protection. Moscow: Atomizdat; 1972. (In Russ.).
- Gray LH, Tew JT, Jensen H. Protective effect of serotonin and of para-aminopropiophenone against lethal doses of X-irradiation. *Proc Soc Exptl Bio Med.* 1952;80:604-610.
- Van der Meer C, van Bekkum DW. The mechanism of radiation protection by histamine and other biological amines. *Int Radiat Biol.* 1959;1:5-23. DOI: <https://doi.org/10.1080/09553005914550041>
- Van der Meer C, van Bekkum DW. A study on the mechanism of radiation protection by 5-hydroxytryptamine and tryptamine. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1961;4:105-110. DOI: <https://doi.org/10.1080/095530061145500991>
- Bacq Z, Goutier R. Mechanisms of action of sulfur-containing radioprotectors. *Brookhaven Sympos. Biol.* 1968;20.
- Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индолалкиламинов. Москва: Атомиздат; 1971.
Zherebchenko PG. Anti-radiation properties of indolylalkylamines. Moscow: Atomizdat; 1971. (In Russ.).
- Liu W, Chen Q, Wu S, Xia X, Wu A, Cui F, et al. Radioprotector WR-2721 and mitigating peptidoglycan synergistically promote mouse survival through the amelioration of intestinal and bone marrow damage. *J Rad Res.* 2015;56:278-286. DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rru100>
- Nieder C, Andratschke NH, Wiedenmann N, Molls M. Prevention of radiation-induced central nervous system toxicity: A role for amifostine? *Anticancer Research.* 2004;24:3803-3809.
- Филиппович И.В., Романцев Е.Ф. Вклад процессов репарации ДНК в механизм действия радиопротекторов. *Информационный бюллетень по радиобиологии.* 1978;21.
Filipovich IV, Romantsev EF. Contribution of DNA repair processes to the mechanism of action of radioprotectors. *Inform Bul Radiobiol.* 1978;21. (In Russ.).
- Граевский Э.Я. Сульфгидрильные группы и радиочувствительность. М.: Атомиздат; 1969.
Graevskij EJ. Sulfhydryl groups and radiosensitivity. Moscow: Atomizdat; 1969. (In Russ.).
- Андрянов В.Т., Ахрем А.А., Писаревский А.Н., Спитковский Д.М. Радиационная биофизика ДНП хроматина. Москва: Атомиздат; 1976.
Andrianov VT, Akhrem AA, Pisarevsky AN, Spitkovsky DM. Radiation biophysics of DNP chromatin. Moscow: Atomizdat; 1976. (In Russ.).

28. Каюшин Л.П., Коломийцева И.К., Львов К.М. Изучение свободных радикалов в переживающих тканях животных. *Доклады АН СССР*. 1960;134(5):1229-1231.
- Kayushin LP, Kolomyitseva IK, Lvov KM. Study of free radicals in surviving animal tissues. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1960;134(5):1229-1231. (In Russ.).
29. Эмануэль Н.М. Роль свободных радикалов в радиобиологических процессах и некоторые новые возможности в разработке средств против лучевого поражения. В кн.: Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Москва: АН СССР; 1963.
- Emanuel NM. The role of free radicals in radiobiological processes and some new opportunities in the development of drugs against radiation injury. In the book: Primary mechanisms of the biological action of ionizing radiation. Moscow: USSR Academy of Sciences; 1963. (In Russ.).
30. Бурлакова Е.Б., Граевская Б.М., Иваненко Т.Ф., Шишкина Л.Н. Связь между изменениями уровней эндогенных тиолов и антиокислительной активности липидов и радиочувствительностью животных разных видов. *Радиобиология*. 1978;18(5):655-660.
- Burlakova EB, Graevskaya BM, Ivanenko TF, Shishkina LN. Link between changes in the levels of endogenous thiols and antioxidant activity of lipids and radiosensitivity of animals of different species. *Radiobiology*. 1978;18(5):655-660. (In Russ.).
31. Городецкий А.А., Барабой В.А. Противолучевые свойства галлатов. Киев; 1963.
- Gorodetsky AA, Baraboy VA. Anti-radiation properties of gallates. Kyiv; 1963. (In Russ.).
32. Жеребченко П.Г. Пределы химической защиты организмов. В кн.: Пределы модифицируемости лучевого поражения. Москва: Атомиздат; 1978.
- Zherebchenko PG. Limits of chemical protection of organisms. In the book: Limits of modifiability of radiation injury. Moscow: Atomizdat; 1978. (In Russ.).
33. Огай Ю.А., Слостя Е.А. Антоцианы в составе полифенолов винограда пищевой концентрации «Эноант». Магарац. *Виноградарство и виноделие*. 2003;(1):25-26.
- Ogai YuA, Slastyia EA. Anthocyanins in the composition of grape polyphenols in the food concentrate "Enoant". *Magarach. Vinogradarstvo i vinodeliye*. 2003;(1):25-26. (In Russ.).
34. Solyanik GI, Mizin VI, Pyaskovskaya O. Banakchevich N, Ogay YA. Correction of the cancer therapy-induced anemia by the grape polyphenol concentrate enoant. In: NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Advanced bioactive compounds countering the effects of radiological, chemical and biological agents. Edited by Pierce GN, Mizin VI, Omelchenko A. Springer. 2014. P. 43-54.
- DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-6513-9_4
35. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 1994 Jan 28;76(2):241-251.
- DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90332-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90332-8)
36. Рогачева С.А., Симбирцев А.С. Использование рекомбинантного человеческого интерлейкин-1альфа и -1бета как средства ранней терапии острой лучевой болезни в эксперименте. *Радиационная биология. Радиозэкология*. 1997;37(1):61-67.
- Rogacheva SA, Simbirtsev AS. The use of recombinant human interleukin-1alpha and -1beta as a means of early therapy for acute radiation sickness in an experiment. *Radiation biology. Radioecology*. 1997;37(1):61-67. (In Russ.).
37. Рождественский Л.М. Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плейотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2001;46(4):5-11.
- Rozhdestvensky LM. Interleukin-1 is a central pro-inflammatory cytokine with pleiotropic action in the treatment of radiation injuries in experiments and clinics. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2001;46(4):5-11. (In Russ.).
38. Hérodin F, Bourin P, Mayol JF, Lataillade JJ, Drouet M. Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal gamma -irradiation promotes survival. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2609-2616.
- DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1634>
39. Hérodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol*. 2005;Oct;33(10):1071-1080.
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2005.04.007>
40. Shen H, Yun YY, Epperly MW, Greenberger JS. Decreased total body irradiation (TBI)-induced apoptosis in murine hematopoietic side population cells compared to non-side population cells. *Blood*. 2004;104(11):4241.
- DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4241.4241>
41. Neelis KJ, Dubbelman YD, Qingliang L, Thomas GR, Eaton DL, Wagemaker G. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cyto-reductive treatment of rhesus monkeys prevents thrombocytopenia, accelerates platelet and red cell reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells. *Exp Hematol*. 1997; Sep;25(10):1084-1093.
42. Свердлов А.Г., Мозжухин А.С., Павлова Л.М. [и др.]. К вопросу об ОБЭ нейтронов деления. *Радиобиология*. 1972;(12):279-284.
- Sverdlov AG, Mozzhukhin AS, Pavlova LM, et al. On the issue of RBE of fission neutrons. *Radiobiology*. 1972;(12):279-284. (In Russ.).
43. Чеботарев Е.Е., Рябова Э.З., Индык В.М. Защитное и лечебное действие экзогенной ДНК при облучении быстрыми нейтронами. Киев: Наукова думка; 1974. 141с.
- Chebotarev EE, Ryabova EZ, Indyk VM. Protective and therapeutic effect of exogenous DNA upon irradiation with fast neutrons. Kyiv: Navukova Dumka; 1974. 141c. (In Russ.).
44. Likhacheva A.S., Nikolin V.P., Popova N.A et al. Exogenous DNA can be captured by stem cells and be involved in their rescue from death after lethal-dose γ -radiation. *Gene Ther Mol Biol*. 2007;11:305-314.
45. Dolgova EV, Nikolin VP, Popov NA, Proskurina KE, Orshenko EA, Alyamkina YR, et al. Internalization of exogenous DNA into internal compartments of murine bone marrow cells. *Russ J Genet Appl Res*. 2012;2:440-452.
- DOI: <https://doi.org/10.1134/S2079059712060056>
46. Зайцева О.А., Литвинчук А.В. Радиозащитный эффект экзогенной ДНК на клетки – предшественники гранулоцитов. В: *Фундаментальные науки – медицине: материалы международной научной конференции*, 2013, 17 мая, Минск. Минск: Белорусская наука; 2013;1:283-287. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=231210>
- Zaitseva OA, Litvinchuk AV. Radioprotective effect of exogenous DNA on granulocyte precursor cells. In: Basic sciences – medicine: materials of the international scientific conference; 2013, May 17; Minsk. Minsk: Belorusskaya nauka; 2013;1:283-287. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=231210>
47. Naumov AD, Timokhina NI, Litvinchuk AV, Vereshchako GG, Khodosovskaya AM, Sushko SN, Kadukova EM. Radioprotective properties of selenomethionine with methionine, extracts from *Basidium Fungi* and exogenous DNA. In: NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology. Advanced bioactive compounds countering the effects of radiological, chemical and biological agents. Edited by Pierce GN, Mizin VI, Omelchenko A. Springer. 2014. P.55-73.
- DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-6513-9_7

Информация об авторах / Information about the authors

Литвинчук Александра Васильевна, к.х.н., доцент кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9586-0034>
e-mail: litvinalex@gmail.com

Логвинович Ольга Степановна, к.б.н., заведующий кафедрой биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3990-7780>
e-mail: Ologvinovich@rambler.ru

Шпаньков Александр Олегович, подполковник медицинской службы, заместитель начальника военно-медицинского управления Министерства обороны Республики Беларусь, Минск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7740-1951>
e-mail: shpankov@gsmu.by

Дохов Олег Владимирович, подполковник медицинской службы, заместитель начальника военной кафедры, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-0163>
e-mail: dohov@list.ru

Мышковаец Надежда Сергеевна, старший преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>
e-mail: jasjan@mail.ru

Белоус Екатерина Михайловна, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1005-1006>
e-mail: katy.belous@mail.ru

Alexandra V. Litvinchuk, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9586-0034>
e-mail: litvinalex@gmail.com

Olga S. Logvinovich, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3990-7780>
e-mail: Ologvinovich@rambler.ru

Alexander O. Shpankov, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Military and Medical Directorate of the Ministry of Defence of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7740-1951>
e-mail: shpankov@gsmu.by

Oleg V. Dokhov, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Military Department, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-0163>
e-mail: dohov@list.ru

Nadeja S. Myshkavets, Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2713-9438>
e-mail: jasjan@mail.ru

Ekaterina M. Belous, Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1005-1006>
e-mail: katy.belous@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Логвинович Ольга Степановна
e-mail: Ologvinovich@rambler.ru

Olga S. Logvinovich
e-mail: Ologvinovich@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 24.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 22.07.2024

Принята к публикации / Revised 20.11.2024



Иммунологическая эффективность бустерной вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A)

Е. С. Корсак, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалёв, И. О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить иммуногенность бустерной дозы вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) у взрослых, ранее вакцинированных против COVID-19.

Методы и методы. В исследовании приняли участие 98 человек. Иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) изучалась при помощи измерения концентрации IgG к SARS-CoV-2 иммуноферментным методом (ИФА) до вакцинации, через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A).

Результаты. Участники исследования были разделены на группы по типу вакцины, которая использовалась в качестве первичной иммунизации: 1) «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт»; 2) «Sinopharm» (BBIBP-CorV), 3) «Sinopharm» (BBIBP-CorV) + «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт». Наиболее высокий уровень IgG наблюдался через 90 дней после введения бустерной дозы ($p < 0,001$), через 180 дней после введения «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG значительно снизился по сравнению с уровнем, который был зафиксирован через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$). Через 90 дней наблюдения уровень IgG был выше в группе ранее привитых вакцинами «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» + «Sinopharm» (BBIBP-CorV), однако в этой группе отмечался более высокий уровень IgG до введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Через 42 дня после вакцинации наиболее высокий уровень IgG был у участников группы «старше 45 лет», через 180 дней более высокий уровень IgG был в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG в группе «25–45 лет» ($p = 0,048$).

Заключение. Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) обладает достаточной иммуногенностью. Наиболее высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 отмечен на 90-й день ($p < 0,001$), через 180 дней он остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$). Через 90 дней участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm» (BBIBP-CorV), имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первично иммунизированными «Sinopharm» (BBIBP-CorV) + «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» ($p = 0,042$).

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, бустер, иммуногенность

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки в проведении исследования.

Для цитирования: Корсак ЕС, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Ковалёв АА, Стома ИО. Иммунологическая эффективность бустерной вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):26–36. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-03>

Immunological effectiveness of the booster Soberana Plus vaccine (FINLAY-FR-1A)

Katsiaryna S. Korsak, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina,
Alexey A. Kovalev, Igor O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To assess the efficacy of immunogenicity of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine in adults previously vaccinated against COVID-19.

Materials and methods. A total of 98 participants participated in the study. The immunogenicity of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine was studied by measuring IgG concentration to SARS-CoV-2 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at 4 study sites: day 0, in 42 days, 90 days and 180 days after the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration.

Results. Participants of the study were divided into groups based on their primary immunization: 1) Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light; 2) Sinopharm (BBIBP-CorV); 3) Sinopharm (BBIBP-CorV) + Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light. The highest IgG level was observed in 90 days after administration of booster dose ($p < 0,001$), in 180 days after the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration, IgG levels significantly decreased compared to the “90 days” point ($p = 0,02$), but remained higher than IgG level before vaccination ($p < 0,001$).

At the “90 day” point, IgG levels were higher in the previously vaccinated with Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light + Sinopharm (BBIBP-CorV), however, this group had higher IgG levels before the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) administration. In 42 days after vaccination, participants of the age group “45 plus” had the highest IgG level, and in 180 days participants of the age group “45 plus” had the highest IgG level compared to the age group “25-45 years old” ($p = 0,048$).

Conclusion. Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine is quite immunogenic. The highest level of IgG to SARS-CoV-2 marked on day 90 ($p < 0,001$), 180 days later, it remained above the pre-vaccination IgG level ($p < 0,001$). In 90 days, participants primary immunized with Sinopharm (BBIBP-CorV) had lower level of antibodies compared to the participants primary immunized with Sinopharm (BBIBP-CorV) + Sputnik V (Gam-COVID-Vac) / Sputnik Light ($p = 0,042$).

Keywords: COVID-19, vaccination, booster, immunogenicity

Authors contributions. All authors contributed substantially to the research and analysis work, and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Korsak KS, Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA, Stoma IO. Immunological effectiveness of the booster Soberana Plus vaccine (FINLAY-FR-1A). *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):26–36. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-03>

Введение

Пандемия COVID-19 повлекла за собой значительные человеческие, экономические и социальные потери [1]. Ход пандемии изменила разработка и внедрение вакцин, в том числе с использованием новых, ранее не применявшихся платформ. Производство различных типов вакцин способно увеличить к ним доступ и повысить охват вакцинацией [2]. Массовая вакцинация населения ощутимо снизила заболеваемость и смертность, а также уменьшила тяжесть течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 3]. Однако несмотря на эффективность программ вакцинации, популяционный иммунитет постепенно ослабевает. По мере эволюционирования вируса SARS-CoV-2 появляются новые штаммы, способные уклоняться от иммунной защиты [4]. Стоит также отметить, что уровень антител снижается схожим образом как у переболевших, так и у привитых независимо от вакцинной платформы [5]. Учитывая продолжающуюся циркуляцию вируса SARS-CoV-2, целесообразно сохранять иммунную прослойку при помощи периодического повторного введения вакцины [6, 7]. Таким образом, возникла потребность в создании бустерных вакцин [2]. Однако способность бустерной дозы повысить уровень антител к вирусу SARS-CoV-2 также недолговечна. Данное обстоятельство может создать благоприятные условия для появления новых волн инфекции COVID-19 [4]. При применении вакцины в качестве бустера важными вопросами для изучения являются периодичность введения, способность индуциро-

вать перекрестно-нейтрализующие антитела в отношении актуальных штаммов вируса, циркулирующих в популяции, а также возможное влияние на иммуногенность типа вакцины, которая использовалась в качестве первичной иммунизации [5]. Необходимость обеспечивать коллективный иммунитет в отношении циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 предполагает повторную иммунизацию, часто с использованием вакцины другого типа [8]. В ряде публикаций сообщается, что иммунный ответ в отношении гетерологичных вакцин в качестве бустера формируется в течение более короткого времени и отличается большей интенсивностью по сравнению с гомологичными вакцинами [3, 6, 7, 9, 10].

Цель исследования

Изучить иммуногенность бустерной вакцины «Soberana Plus».

Материалы и методы

Исследование иммуногенности вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) (производство Республики Куба) было проведено в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Поствакцинальный иммунный ответ на введение вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) оценивался при помощи измерения концентрации IgG к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра «Sunrise Tecan» (Австрия). Материалом для исследования была плазма крови

пациентов. Забор крови осуществлялся 4 раза: непосредственно перед введением первой дозы вакцины, через 42 дня, через 90 дней и через 180 дней после введения вакцины. Все участники были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, и все они дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Количественное определение IgG к SARS-CoV-2 проводилось с использованием реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Российская Федерация) методом иммуноферментного анализа «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ». В конструкции набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» используется рекомбинантный полноразмерный тримеризированный гликопротеин S (Spike) вируса SARS-CoV-2, полученный с помощью эукариотической системы экспрессии. Набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен.

Количественная оценка результата анализа выявления антител к SARS-CoV-2 осуществляется в соответствии с Первым международным стандартом ВОЗ (NIBSC код:20/136) и выражается в международных единицах (BAU/ml).

Проведен расчет средних геометрических иммунного ответа на введение вакцины (Geometric mean concentration, GMC). GMC рассчитывается как: $GMC = \text{анти-}\log_{10}(\text{среднее значение } [\log_{10} X_i])$, где X_i — результат анализа для субъекта i . 95 % доверительные интервалы GMC рассчитывались исходя из логарифмически нормального распределения. Также рассчитано среднее геометрическое кратное изменение концентрации антител до вакцинации к концентрации антител после вакцинации (GMFR): $GMFR = \text{анти-}\log_{10}(\text{среднее значение } [\log_{10} Y_i/B_i])$, где Y_i представляет собой результат анализа после введения дозы для субъекта i , и B_i представляет собой исходный результат анализа для субъекта i . Эти параметры характеризуют выраженность эффекта увеличения концентрации/титра антител после введения вакцины по сравнению с базовым уровнем (до вакцинации).

Каждый участник исследования заполнил анкету, где необходимо было указать дату рождения, анамнез по COVID-19. В исследование включались лица, первично иммунизированные от COVID-19: ранее вакцинированные (более 4 месяцев с момента вакцинации от COVID-19) либо имеющие случай/случаи COVID-19 в анамнезе.

Статистическая обработка данных проведена с помощью языка программирования для статистической обработки данных и работы с

графикой R (версия 4.2.1), для анализа использовался пакет tidyverse (version 1.3.2). Описательная статистика включает среднее значение, стандартное отклонение для количественных переменных, распределение которых соответствует модели нормального распределения; медиану, квартили, максимальное и минимальное значения, если распределение признака отлично от нормального. Анализ соответствия распределения значений признака модели нормального распределения осуществлялся с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для категориальных и порядковых признаков описание представлено в виде абсолютного и относительного (доли) количества значений признака. Сравнение двух независимых выборок выполнено с применением критерия Стьюдента (t-критерия). Если распределение признака отлично от нормального, то сравнение независимых групп выполнено с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Сравнение трех и более независимых групп выполнено с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) в случае незначительного отклонения распределения значений признака от модели нормального распределения или с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями (с применением поправки на множественные сравнения) групп попарно тестом Данна с применением поправки на множественные сравнения методом Холма. Сравнение трех и более связанных групп осуществлялось с применением непараметрического критерия Фридмана с последующими апостериорными сравнениями (с применением поправки на множественные сравнения) групп с помощью теста Дарбина — Коновера. Анализ различия долей значений признака в группах будет осуществляться с помощью критерия независимости χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, количественная оценка силы связи между категориальными признаками осуществлялась с помощью коэффициента V Крамера (Cramer's V).

Результаты

В исследовании приняли участие 98 человек. Медиана возраста составила 21 год [19,25; 22,0]: 85,71 % (84 человека) участников были младше 25 лет, 8,16 % (8 человек) участников были в возрасте 25–45 лет, 6,12 % (6 человек) — старше 45 лет. Участники были разделены на группы, исходя из того, какая вакцина им была введена при первичной иммунизации против COVID-19: 1) 55,10 % (54 человека) были ранее привиты вакциной «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» (далее в тексте — «Спутник V»); 2) 21,43 % (21 человек) были привиты вакциной

«Sinopharm» (BBIBP-CorV) (далее в тексте — «Sinopharm»); 3) 19,39 % (19 человек) были привиты вакцинами «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) / «Спутник Лайт» и «Sinopharm» (BBIBP-CorV) (далее в тексте — «Спутник V» + «Sinopharm»); 4) 4,08 % (4 человека) указали другие вакцины либо были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of the study participants

Характеристика	N (абс.)	%
Общее число участников, чел.	98	100
Медиана возраста, лет	21 год [19,25; 22,0]	—
Возрастные группы:		
менее 25 лет;	84	85,7
25–45 лет;	8	8,2
более 45 лет	6	6,1
Пол:		
мужчины;	19	19,39
женщины	79	80,61
Первичная вакцинация:		
«Спутник V» / «Спутник Лайт»;	54	55,10
«Sinopharm»;	21	21,43
«Спутник V» / «Спутник Лайт» + «Sinopharm»;	19	19,39
Другие вакцины / не привиты (имели COVID-19 в анамнезе)	4	4,08

В ходе исследования у его участников изменяли концентрацию IgG 4 раза: до введения вакцины (в день вакцинации), через 42 дня, через 90 дней и через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A).

На рисунке 1 видно, что уровень IgG к SARS-CoV-2 через 42 дня после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) существенно вырос по сравнению с уровнем до

вакцинации ($p < 0,001$) и значимо не изменился на 90-й день после вакцинации по сравнению с показателем уровня через 42 дня ($p = 0,219$). Через 180 дней после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился по сравнению с показателем, полученным через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG до вакцинации ($p < 0,001$).

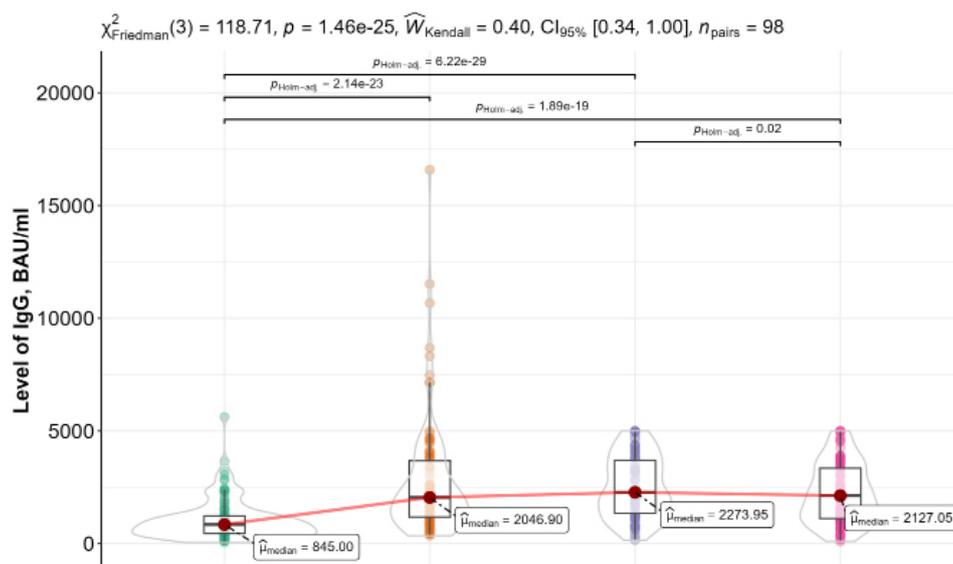


Рисунок 1. Уровень IgG к SARS-CoV-2 у привитых «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) участников исследования: до вакцинации, через 42 дня, 90 дней, 180 дней после введения вакцины

Figure 1. IgG levels to SARS-CoV-2 in vaccinated with Soberana Plus (FINLAY-FR-1A): before vaccination, in 42 days, 90 days, and 180 days after vaccine administration

Было проведено сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 у участников исследования в зави-

симости от их выбора вакцины для первичной иммунизации от COVID-19 (рисунок 2).

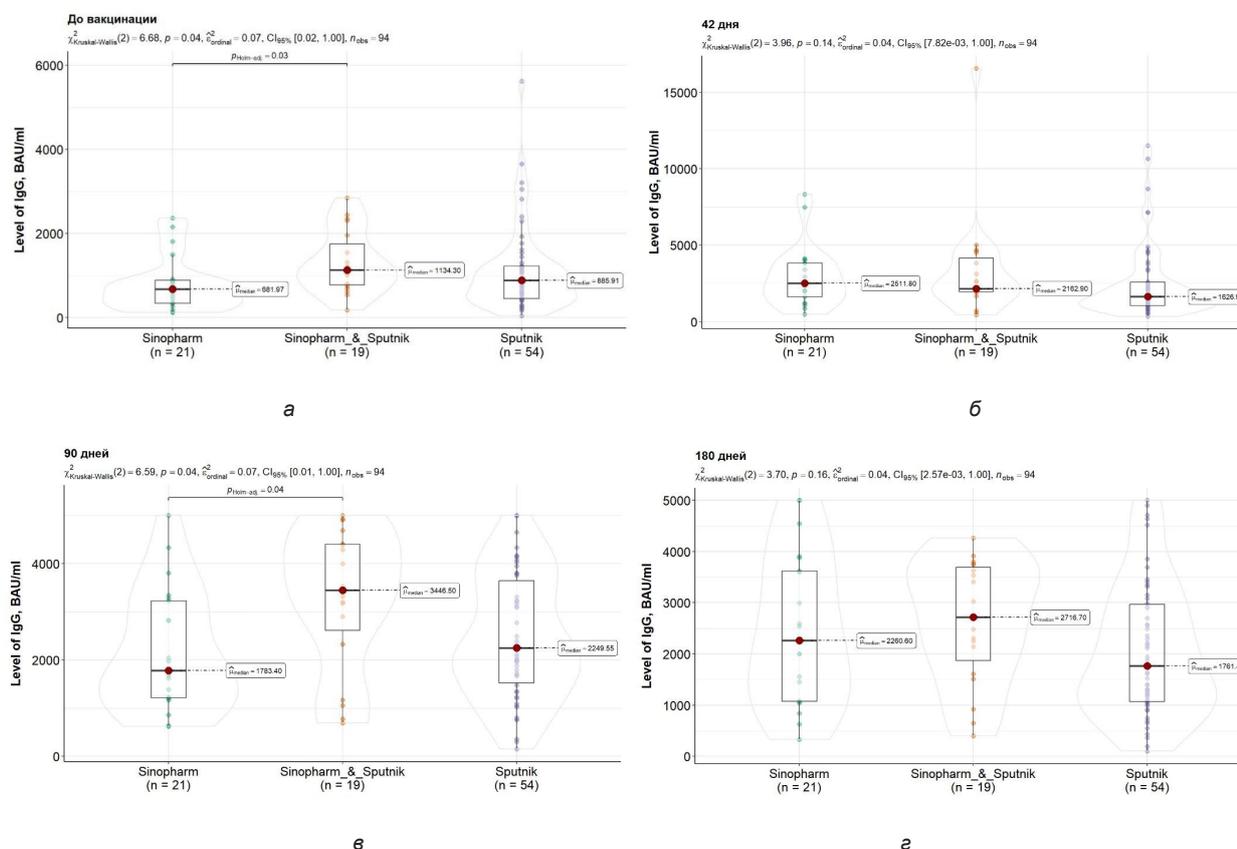


Рисунок 2. Сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от вакцины, которая была использована в качестве первичной вакцинации участников исследования: а — до вакцинации; б — через 42 дня после введения вакцины; в — через 90 дней после введения вакцины; г — через 180 дней после введения вакцины
 Figure 2. Comparison of IgG levels to SARS-CoV-2, depending on the vaccine that was used as primary vaccination of the study participants: a — before vaccination; b — in 42 days after vaccination; c — in 90 days after vaccination; d — in 180 days after vaccination

До введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG к SARS-CoV-2 участников был значимо ниже в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Sinopharm» + «Спутник V» ($p = 0,042$) (рисунок 2в). Через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровни IgG к SARS-CoV-2 не имели значимых различий ($p = 0,16$) (рисунок 2г).

но иммунизированных вакциной «Sinopharm», по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Sinopharm» + «Спутник V» ($p = 0,042$) (рисунок 2в). Через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровни IgG к SARS-CoV-2 не имели значимых различий ($p = 0,16$) (рисунок 2г).

Также иммунологическую эффективность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) оценили в трех возрастных группах: «до 25 лет», «25–45 лет» и «старше 45 лет» (рисунок 3).

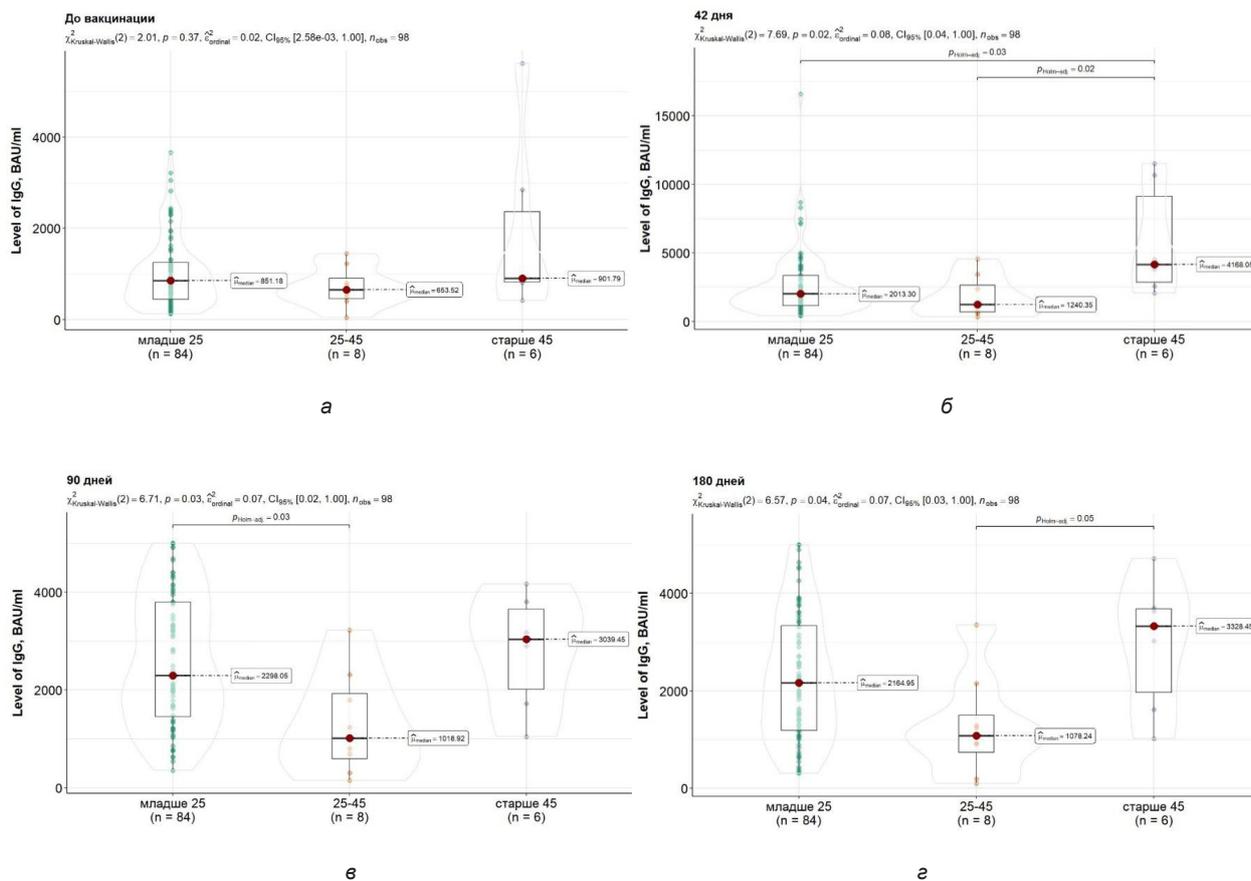


Рисунок 3. Сравнение уровней IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от возраста участников исследования («младше 25 лет», «25–45 лет», «старше 45 лет»): а — до вакцинации; б — через 42 дня после введения вакцины; в — через 90 дней после введения вакцины; г — через 180 дней после введения вакцины

Figure 3. Comparison of IgG levels to SARS-CoV-2, depending on the age group of study participants (“under 25 years old”, “25–45 years old”, “45 plus years old”): a — before vaccination; b — in 42 days after vaccination; c — 90 days after vaccination; d — in 180 days after vaccination

До введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровни IgG к SARS-CoV-2 в трех возрастных группах значимо не различались ($p = 0,37$) (рисунок 3а). Через 42 дня после вакцинации уровень IgG к SARS-CoV-2 участников группы «старше 45 лет» был значимо выше по сравнению с группой «25–45 лет» и группой «младше 25 лет». Сопоставление групп «младше 25 лет» и «25–45 лет» по уровню IgG к SARS-CoV-2 не выявило статистически значимых различий ($p = 0,246$) (рисунок 3б). Через 90 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень IgG к SARS-CoV-2 был значимо ниже в группе «25–45 лет» по сравнению с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «младше 25 лет» ($p = 0,034$) (рисунок 3в). Дальнейшее сопоставление уровней IgG к SARS-CoV-2 в возрастных группах по отношению к показателю 90 дней не выявило статистически значимых различий. Через 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) отмечен более высокий уровень IgG к SARS-CoV-2

в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «25–45 лет» ($p = 0,048$) (рисунок 3г).

Исследование также предусматривало оценку уровня сероконверсии (суммарная доля лиц, выраженная в процентах, с четырехкратным приростом концентрации антител после вакцинации). Оценка этого показателя была проведена через 42 дня, 90 дней и 180 дней.

При оценке уровня сероконверсии в ответ на введение вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) четырехкратное увеличение концентрации антител через 42 дня достигнуто у 23,47 % участников (23 человека), у 76,53 % участников (75 человек) концентрация антител увеличилась менее чем в 4 раза. Через 90 дней после вакцинации доля участников с четырехкратным увеличением концентрации антител составила 27,55 % (27 человек), у большинства участников исследования (71 человек, или 72,45 %) концентрация антител была увеличена менее чем в 4 раза. Через 180 дней после вак-

цинации четырехкратное увеличение выявлено у 18,37 % участников (18 человек), у 81,63 % участников (80 человек) четырехкратное увели-

чение концентрации антител не было достигнуто (таблица 2).

Таблица 2. Уровни сероконверсии через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A)

Table 2. Seroconversion rates in 42 days, 90 days, and 180 days after administration of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine

Временной промежуток	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз
0–42 дня	23,47 % (23 человека)	76,53 % (75 человек)
0–90 дней	27,55 % (27 человек)	72,45 % (71 человек)
0–180 дней	18,37 % (18 человек)	81,63 % (80 человек)

Выбор вакцины для первичной иммунизации оказал влияние на уровень сероконверсии. Четырехкратное и более увеличение концентрации антител к SARS-CoV-2 через 42 дня после вакцинации достигнуто у 33,33 % участников (7 человек), привитых вакциной «Sinopharm», 20,37 % (11 человек) — привитых вакциной «Спутник V», 15,79 % (3 человека) — привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm», и 50 % участников (2 человека), которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4а). Через 90 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) уровень сероконверсии с четырехкратным и более увеличением концентрации антител отмечен у 33,33 % (7 человек) привитых вакциной «Sinopharm», 27,78 % (15 человек) привитых вакциной

«Спутник V», 21,05 % (4 человека) привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm» и у 25,0 % (1 человек) участников, которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4б). Через 180 дней четырехкратное и более увеличение концентрации антител в результате введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) сохранилось у 38,1 % участников (8 человек), привитых вакциной «Sinopharm», у 12,96 % (7 человек) — привитых вакциной «Спутник V», у 5,26 % (1 человек) — привитых вакцинами «Спутник V» и «Sinopharm», и у 50,0 % (2 человека) участников, которые были не привиты (имели COVID-19 в анамнезе) либо указали другие вакцины в качестве первичной иммунизации (рисунок 4в) (таблица 3).

Таблица 3. Уровни сероконверсии через 42 дня, 90 дней и 180 дней после введения вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A), в зависимости от первичной иммунизации

Table 3. Seroconversion rates in 42 days, 90 days, and 180 days after administration of the Soberana Plus (FINLAY-FR-1A) vaccine, depending on the primary immunization

Первичная иммунизация	Временной промежуток					
	0–42 дня		0–90 дней		0–180 дней	
	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз	Увеличение ≥ 4 раз	Увеличение < 4 раз
«Спутник V»	20,37 % (11 человек)	79,63 % (43 человека)	27,78 % (15 человек)	72,22 % (39 человек)	12,96 % (7 человек)	87,04 % (47 человек)
«Спутник V» + «Sinopharm»	15,79% (3 человека)	84,21 % (16 человек)	21,05 % (4 человека)	78,95 % (15 человек)	5,26 % (1 человек)	94,74 % (18 человек)
«Sinopharm»	33,33 % (7 человек)	66,67 % (14 человек)	33,33 % (7 человек)	66,67 % (14 человек)	38,1 % (8 человек)	61,9 % (13 человек)
Другое	50,0 % (2 человека)	50,0 % (2 человека)	25,0 % (1 человек)	75,0 % (3 человека)	50,0 % (2 человека)	50,0 % (2 человека)

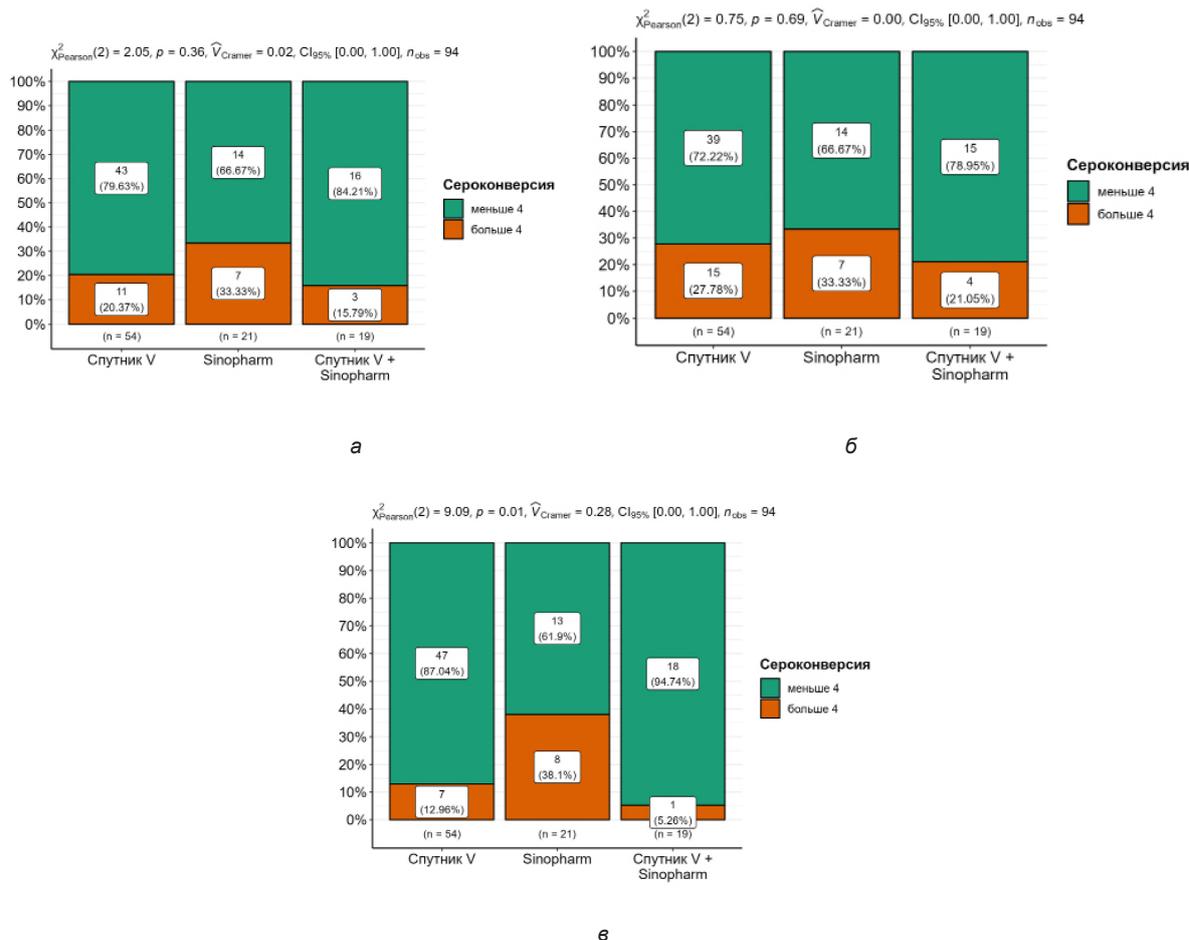


Рисунок 4. Сравнение уровней сероконверсии, в зависимости от вакцины, выбранной в качестве первичной иммунизации («Спутник V», «Sinopharm», «Спутник V» + «Sinopharm»): а — через 42 дня после введения вакцины; б — через 90 дней после введения вакцины; в — через 180 дней после введения вакцины

Figure 4. Comparison of seroconversion rates, depending on the vaccine selected as primary immunization (Sputnik V, Sinopharm, Sputnik V + Sinopharm: a — in 42 days after vaccination; b — in 90 days after vaccination; c — in 180 days after vaccination

Проведен расчет GMC IgG к SARS-CoV-2 на введение вакцины и GMFR. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Средние геометрические концентрации IgG к SARS-CoV-2 через 42 дня, 90 дней и 180 дней после вакцинации

Table 4. Geometric mean concentrations of IgG to SARS-CoV-2 in 42 days, 90 days, and 180 days after vaccination

Показатель	До вакцинации	42 дня	GMFR
GMC	773,56	1991,05	2,57
95 % ДИ	652,43–917,19	1699,09–2333,18	2,21–3,0
Показатель	До вакцинации	90 дней	GMFR
GMC	773,56	2078,68	2,69
95 % ДИ	652,43–917,19	1808,20–2389,61	2,31–3,13
Показатель	До вакцинации	180 дней	GMFR
GMC	773,56	1772,18	2,29
95 % ДИ	652,43–917,19	1517,29–2069,89	1,97–2,66

Обсуждение

Белковые субъединичные вакцины применяются для профилактики гриппа, гепатита В и других инфекционных заболеваний с 1980-х гг. Такие вакцины содержат часть возбудителя и могут включать полноразмерные антигены или представлять собой конструкции белков, образующих вирусоподобные частицы. Сравнительно меньшая иммуногенность белковых вакцин нивелируется при помощи адъюванта в их составе, а также введения большего количества доз [10].

Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) (производство Республики Куба) представляет собой димер RBD (50 мкг), адсорбированный на 1250 мкг оксида алюминия [16]. Вакцина предназначена для использования в качестве бустерной дозы у ранее привитых и/или переболевших COVID-19 взрослых и детей старше 2 лет для профилактики симптоматической инфекции (в том числе тяжелых форм), вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также смерти от COVID-19. FINLAY-FR-2 и FINLAY-FR-1A получили разрешение на экстренное использование в Республике Куба, Иране, Мексике, Никарагуа и Венесуэле. Вакцины FINLAY-FR-2 и FINLAY-FR-1A разрабатываются и производятся в Институте вакцин Финли на Кубе под торговыми марками «Pastocovac» и «Pastocovac Plus» [17]. Агентство AFP 27 июля 2022 г. сообщило, что Беларусь стала первой европейской страной, разрешившей использование «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в чрезвычайных ситуациях.

Результаты клинических исследований показали, что вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) безопасна, обладает достаточной иммуногенностью и низкой частотой поствакцинальных реакций [18]. Уровень сероконверсии после введения бустерной дозы «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) составил 96,8 %. Введение «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) значительно повысило титры нейтрализующих анти-RBD IgG к SARS-CoV-2. В фазе 2b четырехкратная сероконверсия анти-RBD IgG к SARS-CoV-2 у 758 добровольцев составила 96,8 % по сравнению с 7,3 % в группе плацебо [16]. Исследование вакцины в отношении детей показало, что бустерная доза «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) увеличила как выработку антител, так и их нейтрализующую способность, превзойдя иммунный ответ у переболевших. В возрастных подгруппах сероконверсия составила 99,4 % (95 % ДИ: 96,5; 99,9) у детей 3–11 лет и 93,1 % (95 % ДИ: 88,0; 96,5) в возрасте 12–18 лет [19]. Нейтрализующие антитела IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены против вариантов (VOC) Alpha, Beta, Delta и Omicron. Специфические функциональные антитела обнаруживались через 7–8 месяцев после введения бустерной

дозы [18]. Эффективность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в отношении симптоматической инфекции COVID-19 составила 92,0 % (95 % ДИ: 80,4–96,7) [16]. В исследовании, проведенном в Иране, изучалась клиническая эффективность бустерной дозы вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A). Эффективность составила: для предотвращения случаев заболевания COVID-19 с положительным ПЦР 64,9 % (95 % ДИ: 49,7–59,5), в отношении тяжелого течения инфекции — 96,6 % (95 % ДИ: 72,2–99,6), в отношении госпитализации — 96,6 % (95 % ДИ: 72,2–99,6) [17].

Наше исследование показало, что вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) достаточно иммуногенна: уровень IgG к SARS-CoV-2 значимо вырос через 42 дня и существенно не изменился через 90 дней после вакцинации, на 180-й день уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился, однако был выше значения до вакцинации.

В нашем исследовании сопоставлялась иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в зависимости от возраста участников. Отмечается тенденция к более высокому уровню IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе участников возрастной категории «старше 45 лет»: через 42 дня уровень IgG к SARS-CoV-2 у них был значимо выше по сравнению с остальными возрастными группами, через 180 дней отмечен более высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 в группе «старше 45 лет» в сравнении с уровнем IgG к SARS-CoV-2 в группе «25–45 лет». Однако в нашем исследовании не прослеживается корреляция уровня IgG к SARS-CoV-2 с возрастом участников, так как наименьший уровень IgG к SARS-CoV-2 отмечен в возрастной группе «25–45 лет». Полученные данные требуют дальнейшего изучения.

В нашем исследовании также изучалась иммуногенность вакцины «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) в зависимости от вакцины, выбранной участниками для первичной иммунизации («Спутник V», «Спутник V» + «Sinopharm», «Sinopharm»). Уровень IgG к SARS-CoV-2 имел значимые различия только с уровнем, зафиксированным через 90 дней — участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm», имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Спутник V» + «Sinopharm». Однако наибольший процент участников с четырехкратным увеличением уровня антител после вакцинации отмечен в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» во всех временных периодах исследования. Через 180 дней после вакцинации доля участников с четырехкратным и более увеличением уровня антител в группах первично привитых вакцинами

«Спутник V» и «Спутник V» + «Sinopharm» снизилась, а в группе первично привитых вакциной «Sinopharm» доля участников с четырехкратным и более увеличением уровня антител возросла. Учитывая, что доля привитых с четырехкратным увеличением уровня антител в группе первично иммунизированных обеими вакцинами («Спутник V» + «Sinopharm») наименьшая во всех временных периодах, возможно, в данной группе влияет дополнительный фактор, который не учитывался в исследовании.

Недостатком данного исследования можно считать размер выборки (98 человек) и возраст участников (большинство были в возрастной категории «до 25 лет»).

Заключение

Вакцина «Soberana Plus» (FINLAY-FR-1A) обладает достаточной иммуногенностью. Уро-

вень IgG к SARS-CoV-2 сохранялся на 90-й день ($p < 0,001$), через 180 дней уровень IgG к SARS-CoV-2 снизился по сравнению с уровнем, зафиксированным через 90 дней ($p = 0,02$), однако остался выше уровня IgG к SARS-CoV-2 до вакцинации ($p < 0,001$). Уровень IgG к SARS-CoV-2 имел значимые различия только с уровнем, достигнутым через 90 дней, — участники, первично иммунизированные вакциной «Sinopharm», имели более низкий уровень антител по сравнению с участниками, первичная иммунизация которых включала «Sinopharm» + «Спутник V» ($p = 0,042$). Однако наибольший процент участников с четырехкратным увеличением уровня антител отмечен в группе первично иммунизированных вакциной «Sinopharm» во всех периодах исследования. Отмечается тенденция к более высокому уровню IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе участников возрастной категории «старше 45 лет».

Список литературы / References

1. Kuriyama K, Murakami K, Masuda T, Sugiura K, Sakui S, Schuring RP, et al. Immunogenicity and safety of a single booster dose of NVX-CoV2373 (TAK-019) in healthy Japanese adults who had previously received a primary series of COVID-19 mRNA vaccine: Primary analysis report of a phase 3 open-label trial. *Vaccine*. 2023;41(25):3763-3771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.001>
2. Raiser F, Davis M, Adelglass J, Cai MR, Chau G, Cloney-Clark S, et al. Immunogenicity and safety of NVX-CoV2373 as a booster: A phase 3 randomized clinical trial in adults. *Vaccine*. 2023;41(41):5965-5973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.056>
3. Jaggaiahgari S, Munigela A, Mitnala S, Gujjarlalpu D, Simhadri V, D NR. Heterologous Booster Dose with CORBEVAX following Primary Vaccination with COVISHIELD Enhances Protection against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12):2146. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10122146>
4. Qassim SH, Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Population immunity of natural infection, primary-series vaccination, and booster vaccination in Qatar during the COVID-19 pandemic: an observational study. *eClinicalMedicine*. 2023;62:102102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102102>
5. Tabarsi P, Anjidani N, Shahpari R, Roshanzamir K, Fallah N, Andre G, et al. Immunogenicity and safety of SpikoGen®, an adjuvanted recombinant SARS-CoV2 spike protein vaccine as a homologous and heterologous booster vaccination: A randomized placebocontrolled trial. *Immunology*. 2022;167(3):340-353. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13540>
6. Kaabi NA, Yang YK, Zhang J, Xu K, Liang Y, Kang Y, et al. Immunogenicity and safety of NVSI-06-07 as a heterologous booster after priming with BBIBP-CorV: a phase 2 trial. *Signal Transduction Targeted Therapy*. 2022;7:172. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13540>
7. Wang XY, Mahmood SF, Jin F, Cheah WK, Ahmad M, Sohail MA, et al. Efficacy of heterologous boosting against SARS-CoV-2 using a recombinant interferon-armed fusion protein vaccine (V-01): a randomized, double-blind and placebo-controlled phase III trial. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;11(1):1910-1919. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2088406>
8. Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(11):1565-1576. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00420-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00420-0)
9. Estephan L, Lin YC, Lin YT, Chen YH, Pan SC, Hsieh SM, et al. Safety and immunogenicity of homologous versus heterologous booster dose with AZD1222, mRNA-1273, or MVC-COV1901 SARS-CoV-2 vaccines in adults: An observer-blinded, multi-center, phase 2 randomized trial. *Vaccine*. 2023;41(23):3497-3505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.029>
10. Marchese AM, Kalkeri R, Vadivale M, Suntronwong N, Toback S, Poovorawan Y. Pivoting to protein: the immunogenicity and safety of protein-based NVX-CoV2373 as a heterologous booster for inactivated and viral vector COVID-19 vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2023;22(1):620-628. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2232020>
11. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*. 2019;4(43):1686. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
12. Kassambara A. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.1. Published: 2023.02.01. [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>
13. Pohlert T. PMCMRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended. R package version 1.9.4. [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMRplus>
14. Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software*. 2021;6(61):3167. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.03167>
15. Kassambara A. ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots. R package version 0.4.0. (2020). [date of access 2024 august 18]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr>
16. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical

trial. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;18:100423.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>

17. Mostafavi E, Eyboosh S, Karamouzian M, Khalili M, Haji-Maghsoudi S, Salehi-Vaziri M, et al. Efficacy and Safety of a Protein-Based SARS-CoV-2 Vaccine. *JAMA Network Open*. 2023;6(5):e2310302.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10302>

18. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Verdecia-Sánchez L, Pérez-Rodríguez S, Rodríguez-González M, Valenzuela-Silva C, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 heterologous scheme with SOBERANA 02 and

SOBERANA Plus vaccines: Phase IIb clinical trial in adults. *Med (N Y)*. 2022;3(11):760-773.e5.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.001>

19 Puga-Gómez R, Ricardo-Delgado Y, Rojas-Iriarte C, Céspedes-Henriquez L, Piedra-Bello M, Vega-Mendoza D, et al. Open-label phase I/II clinical trial of SARS-CoV-2 receptor binding domain-tetanus toxoid conjugate vaccine (FINLAY-FR-2) in combination with receptor binding domain-protein vaccine (FINLAY-FR-1A) in children. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:164-173.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.016>

Информация об авторах / Information about the authors

Корсак Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gsmu.by

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@gsmu.by

Ковалёв Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, инженер-программист центра науки, медицинской информации и клинических испытаний, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Katsiaryna S. Korsak, Assistant Lecturer at the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3246>

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gsmu.by

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@gsmu.by

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Software Engineer at the Center for Science, Medical Information and Clinical Trials, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Корсак Екатерина Сергеевна

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Katsiaryna S. Korsak

e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 07.08.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 23.09.2024

Принята к публикации / Revised 20.11.2024

УДК: 577.121.7:[616.36-004+616-005.1]-052

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>

Единство критериев антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Д. А. Евсеенко¹, З.А. Дундаров¹, Н. В. Чуешова², В. М. Щемелев², Е. А. Щурова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить и установить единство некоторых показателей антиоксидантного статуса (АОС) до лечения пациентов с циррозом печени (ЦП) и острой кровопотерей (ОК).

Материалы и методы. В настоящее исследование было включено 267 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, а также 20 практически здоровых добровольцев. У пациентов в день поступления в стационар до начала лечения проводился забор крови для исследования ключевых показателей антиоксидантной системы: нитрат- (NO_3^-) и нитрит-ионов (NO_2^-), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (Cat) и глутатионредуктазы (GR).

Результаты. В зависимости от степени тяжести ЦП и ОК у пациентов наблюдалось снижение концентрации NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, повышение концентрации GR, что является окислительно-восстановительной адаптацией и указывает на развитие окислительного стресса (ОС) и его проявлений: синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Заключение. Интерпретация формирующего единства критериев антиоксидантного благополучия: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR – является ключевым индикатором в комплексной оценке глубины протеканий патофизиологических реакций инициации возникновения ОС у пациентов с ЦП и ОК.

Ключевые слова: антиоксидантный статус, окислительный стресс, пациенты, цирроз печени, острая кровопотеря

Вклад авторов. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.: концепция и дизайн исследования; Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В., Щемелев В.М., Щурова Е.А.: сбор материала, лабораторные исследования, обработка и обсуждение данных; Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Чуешова Н.В.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Евсеенко ДА, Дундаров ЗА, Чуешова НВ, Щемелев ВМ, Щурова ЕА. Единство критериев антиоксидантного статуса до лечения пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):37–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>

Unity of criteria of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss

Dmitry A. Evseenko¹, Zalimhan A. Dundarov¹, Natallya V. Chueshova², Vladislav M. Schemelev², Elena A. Shchurova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine and establish the unity of some indices of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Materials and methods. The present study included 267 patients with liver cirrhosis and acute blood loss of varying severity, as well as 20 practically healthy volunteers. On the day of admission to the hospital, blood for the study of key indicators of the antioxidant system: nitrate (NO_3^-) and nitrite ions (NO_2^-), superoxide dismutase (SOD), catalase (Cat) and glutathione reductase (GR) was collected from the patients before treatment.

Results. Depending on the severity of liver cirrhosis and acute blood loss, patients showed a decrease in the concentration of NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, and increase in the concentration of GR, which is a redox adaptation, and indicates the development of oxidative stress and its manifestations: multiorgan failure syndrome.

© Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Н. В. Чуешова, В. М. Щемелев, Е. А. Щурова, 2024

Conclusion. Interpretation of the formative unity of antioxidant well-being criteria: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat and GR is a key indicator in the complex assessment of the extent of pathophysiological reactions of oxidative stress initiation in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

Keywords: *antioxidant status, oxidative stress, patients, liver cirrhosis, acute blood loss*

Author contributions. Evseenko D.A., Dundarov Z.A.: study concept and design; Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Chueshova N.V., Schemelev V.M., Shchurova E.A.: collection of material, laboratory studies, data processing and discussion; Dundarov Z.A., Evseenko D.A., Chueshova N.V.: critical content review, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Evseenko DA, Dundarov ZA, Chueshova NV, Schemelev VM, Shchurova EA. Unity of criteria of antioxidant status before treatment of patients with liver cirrhosis and acute blood loss. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):37–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-04>*

Введение

Сохранение фокуса научного взгляда на комплексное изучение некоторых параметров АОС актуально среди многих исследователей в области медицины [1–4]. Коллективом авторов настоящей статьи прежде была дана формулировка определения понятия АОС: «эволюционно сформированная, комплексная, многоуровневая, динамичная гомеостатическая система организма, определяющая многие его параметры, влияющие на развитие, течение и исход заболевания» [4].

Формирование целостности непрерывного функционирования динамичности системы АОС определяется некоторыми стандартными для изучения параметрами: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR, некоторыми другими [5–9].

Открытые источники информации прямо указывают на непосредственное вовлечение азотных кислотных остатков в метаболизм двухвалентного оксида азота (NO), который, в зависимости от его концентрации, играет роль как вазоконстриктора, так и вазодиллятора, тем самым контролируя тонус сосудистой стенки и риск продолжительности, рецидива ОК. Суждение о концентрации NO через метаболизм пероксинитрита и 3-нитротирозина возможно по установлению концентрации в периферической крови NO_3^- и NO_2^- [5, 6]. Взаимодействие NO_3^- и NO_2^- с высокими концентрациями оксидантов (окислителей), к которым принято относить активные формы кислорода (АФК), галогенов (АФГ), азота (АФА), серы (АФС), приводит к снижению синтеза NO и, как следствие, к возможным фатальным последствиям для пациентов с ЦП и ОК.

Известно, что SOD может выступать в роли специфического катализатора аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК), которая используется организмом для синтеза эндогенных антиоксидантов в борьбе с избыточными концентрациями АФК, АФГ, АФА, АФС,

формирующими понятие ОС [7]. Посредством поэтапного сигналинга SOD через рецепторы АМПК-PGC-1 α и транскрипционный фактор АМПК-FoxO₁ отмечается модуляция липидного обмена, что ведет к противовоспалительному, антиоксидантному и антиапоптотическому эффектам в органах и тканях. Достоверно известно, что SOD участвует в реакции превращения супероксида в H_2O_2 , которая после разлагается глутатионпероксидазой или Cat [8].

Окислительно-восстановительная адаптация как внутриклеточная, так и внеклеточная осуществляется благодаря функционированию Cat, которая является одним из наиболее важных антиоксидантных ферментов. Известно, что Cat участвует в реакции Фентона и посредством Fe^{3+} расщепляет H_2O_2 на H_2O и O_2 . Оксиданты, опосредованно реагируя с Cat, ведут к нарушению функциональной активности эритроцитов, содержащих в своем составе железо [8]. Следовательно, из-за снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) нарушается доставка O_2 эритроцитами к органам и тканям, что проявляется гемической гипоксией и усугубляет критичное состояние пациентов с ЦП и ОК.

В литературных источниках указывается, что GR восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) до восстановленного глутатиона (GSH), который вступает в реакцию с новыми молекулами пероксидов [9]. Благодаря этой реакции продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) быстро восстанавливаются, что обуславливает сохранение физиологической функции мембран клеток. В активном центре GR локализуется селеноцистеин, который содержит четыре атома Se и имеет в своем составе группу -SeH. Недостаточное количество Se (активного внутриклеточного антиоксиданта) ведет к образованию глутатион-S-трансферазы, которая способна разрушать только H_2O_2 и не может разрушать иные оксиданты, что усиливает и также усугубляет степень тяжести ОС, снижая эндогенный антиоксидантный

потенциал и смещая равновесные концентрации в сторону превалирования окислителей над оксидантами [9].

Сегодня известен ряд иных подвижных параметров, отражающих общее состояние АОО: общая антиоксидантная емкость, общие SH-группы как низкомолекулярной, так и белковой природы, GSH, продукты окисления белков, малоновый диальдегид и др. [4, 10]. Известно, что нарушение баланса концентраций обозначенных биологически активных соединений наступает при широком круге заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, сарсег, болезни Альцгеймера и Такахаха, шизофрения, витилиго, и характеризуется понятием ОС за счет активной чрезмерной продукции оксидантов [7–9, 11–13].

Взаимодействие окислителей с биологическими молекулами характеризуется дисфункцией последних и проявляется субклиническим синдромом воспаления, который при отсутствии направленной терапевтической стратегии может приобрести явное инвариабельное клиническое значение и повлечь за собой комплекс мер, направленных на купирование его проявлений [10, 14]. Преваляирование высоких концентраций окислителей над эндогенными антиоксидантами определяет направленную стадийность биохимических реакций, конечным итогом которых является деградация клеточных мембран органов и тканей [1, 4, 10, 14]. Взаимодействие АФК, АФГ, АФА, АФС с плазмалеммами проявляется ПОЛ, свободным радикальным окислением (СРО), системным мембранодестабилизирующим дистресс-синдромом (СМДДС) и его проявлениями: ферроптозом, блеббингом, нетозом и, в конечном итоге, СПОН, что зачастую может стать необратимым состоянием [10, 14].

Таким образом, существует потребность в едином представлении о динамическом балансе ОС у пациентов с ЦП и ОК, что является открытой проблемой и может послужить неотъемлемым основанием для разработки мер по патогенетически оправданному лечению (реабилитации) данной категории пациентов [4].

Цель исследования

Определить и установить единство некоторых показателей антиоксидантного статуса до лечения пациентов с ЦП и ОК.

Материалы и методы

Объектом исследования были 267 пациентов с ЦП и ОК, которые находились на лечении в учреждении «Гомельская областная специализированная клиническая больница» в период 2020–2023 гг., а также 20 практически здо-

ровых лиц. Пациентов мужского пола было 150 (56,1 %), женского — 117 (43,9 %).

Клиническая и лабораторная диагностика ЦП и ОК осуществлялась на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, клинико-лабораторных показателей. Оценку степени тяжести кровопотери осуществляли с помощью формулы Мура (M.D. Moore, 1959) и шокового индекса Альговера – Бурри (M. Allgover, C. Burri, 1967). Определение степени тяжести ЦП проводили при помощи классификации Чайлд – Турко – Пью (C.G. Child, J.G. Turcotte, 1963; R.N. Pugh, 1973).

На основании совокупности полученных клинико-лабораторных данных с использованием классификации кровопотери по Брюсову (П. Г. Брюсов, 1998), классификации по Чайлд пациенты были разделены на три группы по тяжести ЦП. В каждой из групп были сформированы подгруппы по тяжести ОК. Практически здоровые лица (n = 20) составили подгруппу № 1.

В группе А (пациенты с ЦП, класс тяжести «А» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 2 — пациенты с ЦП без ОК (n = 23); № 3 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 20); № 4 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 24); № 5 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 25).

В группе В (пациенты с ЦП, класс тяжести «В» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 6 — пациенты с ЦП без ОК (n = 20); № 7 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 22); № 8 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 23); № 9 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 24).

В группе С (пациенты с ЦП, класс тяжести «С» по Чайлд) сформированы четыре подгруппы: № 10 — пациенты с ЦП без ОК (n = 21); № 11 — пациенты с ЦП и ОК легкой степени тяжести (n = 20); № 12 — пациенты с ЦП и ОК средней степени тяжести (n = 22); № 13 — пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени тяжести (n = 23).

От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не вошли пациенты, у которых наблюдалось терминальное состояние, нестабильная гемодинамика, была вазопрессорная поддержка, а также беременные и несовершеннолетние.

В исследовании, которое выполнялось на базе отдела устойчивости биологических систем государственного научного учреждения «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», были изучены некоторые биохимические показатели антиоксидантного статуса: NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat, GR; им дана объективная характеристика.

Забор крови осуществлялся в первые сутки поступления пациентов в стационар до начала их лечения. Цельная кровь отбиралась в вакутайнеры VacuLab® SSGT и выдерживалась в течение 1 часа. Плазму крови получали центрифугированием при 2000 g, 20 мин, при 4 °С и последующим немедленным переносом супернатанта в чистые микропробирки Eppendorf объемом 0,5 мл. В плазме крови определяли активность SOD с нитросиним тетразолием по методу Т. В. Сироты [15]; Cat — с молибдатом аммония по методу М. А. Королюка [16]; GR — кинетически по методу Л. Б. Юсупова [17]; NO_3^- и NO_2^- — с помощью реактива Грисса и хлорида ванадия по методу В. А. Метельской [18]. Для расчета активности и содержания изучаемых показателей в плазме крови был определен общий белок с использованием готовых диагностических наборов (Diasens, Беларусь). Измерения оптической плотности выполнены на микропланшетном ридере Tecan Infinite M 200 (Tecan Ltd., Swiss) с использованием 96-луночных плоскодонных микропланшетов (Sarstedt, Germany).

Обработка статистических данных осуществлялась при помощи программы Statistica, 13.0 (Trial-версия). Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk test. Распределение числовых значений отличалось от закона

нормального распределения. В этой связи цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Для сравнительного анализа между группами исследуемых использовался критерий Mann – Whitney U-test. Расчет мощности исследования проводился с использованием двустороннего t-критерия [19].

Результаты и обсуждение

При госпитализации в хирургическое отделение у пациентов отмечалась схожая клиническая картина: желтушно-бледная окраска кожных покровов, обусловленная различной степенью тяжести цирроза печени и анемического синдрома. Также встречались асцит, спленомегалия, иногда caput medusae.

Пациентам было проведено обследование и лечение в соответствии с клиническими протоколами № 46 и № 54 от 01.06.2017: «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с острыми хирургическими заболеваниями» и «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

Некоторые полученные показатели системы АОС до лечения пациентов с ЦП и ОК представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели системы АОС практически здоровых лиц и пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Table 1. Indices of practically healthy individuals and patients with liver cirrhosis and acute blood loss

Класс тяжести ЦП	Степень тяжести ОК	Показатель				
		NO_3^- , мкМ/л	NO_2^- , мкМ/л	SOD, Ед/мг	Cat, Ед/мг	GR, Ед/мг
Практически здоровые лица (1)		32,6 [19,35; 48,85]	31,0 [18,6; 46,2]	6,85 [3,4; 8,55]	12,35 [8,3; 21,3]	1,2 [0,55; 2,0]
А	Без ОК (2)	30,05 [15,75; 46,25]	28,5 [16,9; 32,6]	6,4 [3,0; 9,0]	11,1 [10,8; 13,5]	2,6 [2,0; 3,5] p < 0,001
	Легкая (3)	27,45 [24,3; 43,35]	27,2 [19,5; 42,25]	6,05 [4,15; 6,3]	10,05 [3,6; 17,05]	5,0 [4,35; 5,55] p < 0,001
	Средняя (4)	24,25 [20,35; 39,6]	25,35 [17,5; 41,45]	5,65 [2,95; 7,1]	9,15 [3,0; 18,1]	6,3 [5,7; 7,3] p < 0,001
	Тяжелая (5)	22,6 [18,4; 37,4]	22,2 [8,9; 38,1]	5,2 [3,0; 7,8]	8,1 [2,1; 16,5] p = 0,015	8,4 [7,9; 9,5] p < 0,001
В	Без ОК (6)	21,75 [19,6; 26,45] p = 0,013	20,75 [17,85; 24,65] p = 0,010	4,75 [3,2; 5,8] p = 0,013	7,5 [5,8; 10,3] p < 0,001	8,9 [4,45; 11,0] p < 0,001

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Класс тяжести ЦП	Степень тяжести ОК	Показатель				
		NO ₃ ⁻ , мкМ/л	NO ₂ ⁻ , мкМ/л	SOD, Ед/мг	Cat, Ед/мг	GR, Ед/мг
B	Легкая (7)	16,45 [15,9; 23,5] p < 0,001	16,15 [13,2; 17,8] p < 0,001	4,35 [4,0; 5,6] p = 0,024	7,0 [5,2; 9,3] p < 0,001	9,65 [8,2; 14,2] p < 0,001
	Средняя (8)	14,5 [13,7; 19,0] p < 0,001	14,4 [10,1; 18,7] p < 0,001	4,1 [2,7; 4,9] p < 0,001	6,3 [4,1; 8,1] p < 0,001	14,8 [10,1; 19,9] p < 0,001
	Тяжелая (9)	12,05 [11,15; 18,5] p < 0,001	13,4 [11,4; 17,3] p < 0,001	4,05 [3,05; 5,15] p = 0,001	5,55 [3,2; 7,55] p < 0,001	17,7 [16,95; 22,55] p < 0,001
C	Без ОК (10)	11,6 [8,1; 12,1] p < 0,001	9,9 [6,9; 11,1] p < 0,001	3,9 [2,4; 4,0] p < 0,001	3,1 [2,8; 6,2] p < 0,001	20,3 [19,8; 24,1] p < 0,001
	Легкая (11)	6,65 [6,2; 10,3] p < 0,001	6,35 [5,55; 9,8] p < 0,001	2,25 [1,95; 3,55] p < 0,001	2,15 [1,85; 4,2] p < 0,001	22,2 [21,55; 28,2] p < 0,001
	Средняя (12)	4,2 [4,0; 8,2] p < 0,001	4,1 [3,3; 6,7] p < 0,001	1,45 [1,2; 3,1] p < 0,001	1,45 [1,2; 2,9] p < 0,001	25,8 [23,3; 30,3] p < 0,001
	Тяжелая (13)	5,8 [2,1; 6,9] p < 0,001	2,0 [1,2; 4,8] p < 0,001	0,7 [0,3; 1,6] p < 0,001	0,9 [0,5; 2,8] p < 0,001	32,1 [25,6; 33,3] p < 0,001

Примечание. Различия являются статистически значимыми по сравнению с показателями в группе практически здоровых лиц (подгруппа № 1) при p < 0,001.

Метаболизм нитратов и нитритов следует рассматривать совместно и можно считать последовательным, что объяснимо стадийностью превращений: NO₃⁻ → NO₂⁻ → NO [5, 6]. Из представленных в таблице данных видно, что динамика показателей нитрат-ионов, содержащихся в сыворотке крови, уменьшается в 5,6 раза по сравнению с показателями в подгруппе практически здоровых лиц: с 32,6 [19,35; 48,85] мкМ/л до 5,8 [2,1; 6,9] мкМ/л (p < 0,001) у пациентов с терминальной стадией ЦП, перенесших ОК тяжелой степени. Это обусловлено участием NO₃⁻ в реакциях с высокой концентрацией свободных радикалов, количество которых пропорционально степени тяжести ЦП и последствиям ОК. Опосредованное участие нитрат-иона в метаболизме с продуктами распада ПОЛ ведет к закономерному снижению концентрации азотистых кислых остатков вплоть до 2,0 [1,2; 4,8] мкМ/л (p < 0,001), что было установлено авторами в ходе исследования, т. е. по мере вовлеченности нитрата в реакции образуется меньшее количество нитрита и, как следствие, двухвалентного оксида азота, играющего роль мессенджера в сосудистой мышечной релаксации. Согласно стадийности пре-

вращений NO диффундирует в мышечные клетки сосудов и активирует гуанилатциклазу, вызывая релаксацию сосудистой стенки, тем самым влияя на продолжительность либо риск повторного возникновения ОК, что хорошо согласуется с информацией, полученной прежде R. Furchgott (1996) [20]. В свою очередь A. Dejam и соавторы (2007) указывают на то, что нитрит-ионы могут быть связаны с клеточной стенкой эритроцитов, при повреждении которой под действием ОС нарушается транспорт кислорода к органам и тканям, что еще больше ингибирует процессы гипоксемии [21]. Таким образом, низкие содержания нитратов и нитритов в сыворотке крови пациентов с ЦП и ОК обуславливают эндотелиальную дисфункцию и указывают на высокие концентрации суммарных окислителей, которые пропорциональны степени тяжести заболевания и определяют глубину (стадийность) проявлений ОС и его последствий, в том числе СПОН, что было неполно продемонстрировано в более ранних исследованиях авторов [4, 22].

Известно, что SOD циркулирует в периферической крови и связана с липопротеинами, в том числе клеточных стенок, предохраняя их

от действия ПОЛ, СРО, СМДДС [7]. Практически здоровые лица характеризовались высокими значениями SOD, которые были равны 6,85 [3,4; 8,55] Ед/мг, что указывало на отсутствие ОС и «антиоксидантное благополучие». Новые полученные нами данные свидетельствуют, что у пациентов с легкой степенью тяжести ЦП без ОК отмечается снижение SOD, которое отражает общее минимальное количество свободных радикалов, способных к нейтрализации, и указывает на «легкое» нарушение в состоянии АОС. Состоявшееся тяжелое кровотечение и увеличение степени тяжести ЦП ведет к выраженному снижению показателей SOD, равных 0,7 [0,3; 1,6] Ед/мг ($p < 0,001$), и, как указывают литературные данные, может существенно усугублять уже имеющиеся патологические процессы. Объясняется это динамическим механизмом окислительно-восстановительного контроля над высокими концентрациями, в первую очередь АФК и АФА, что обозначает глубину и разносторонность протекания патобиохимических реакций. Данный комплекс реакций вел к редукции и окислению липопротеинов, нарушению процессов ремоделирования клеточных мембран с одновременной инициацией ПОЛ, СРО, блеббинга, формированием ОС и СПОН, что объективно дополняет полученные ранее авторами данные [4, 22]. Отмечено, что низкая концентрация SOD в организме может являться предиктором ряда тяжелых патологических процессов на фоне ЦП и ОК [7].

Известно, что Cat участвует в окислении низкомолекулярных спиртов (этанола) и нитритов. Практически здоровые лица характеризовались высокими значениями Cat: 12,35 [8,3; 21,3] Ед/мг, что указывало на гомеостаз в органах и тканях и «антиоксидантное благополучие». У пациентов с ЦП был отмечен дисбаланс в концентрации Cat: общее содержание данного фермента снижалось за счет реакций нейтрализации с окислителями. Данный комплекс патобиохимических реакций указывал на слабую возможность детоксикации этилового спирта у пациентов с ЦП. Это ускоряло дальнейшую прогрессию фиброза в цирроз при систематическом употреблении спиртных напитков. Наличие ОК у пациентов с ЦП приводило к более низким значениям Cat и могло существенно усугублять уже имеющиеся патологические процессы: снизить метаболизм H_2O_2 , которая в высоких концентрациях проявляет токсический эффект, а в низких концентрациях – модулирует некоторые физиологические процессы, такие как передача сигналов при пролиферации клеток, апоптоз, углеводный обмен и активация тромбоцитов, участвующих в системе гемостаза, что повышает риск повторного возникновения ОК [8]. У пациентов с терминальной стадией ЦП и

критическим дефицитом ОЦК концентрация Cat составляла 0,9 [0,5; 2,8] Ед/мг ($p < 0,001$), отмечалось накопление продуктов метаболизма и ограниченная возможность их утилизации. Данное состояние характеризовалось выраженным ОС, который многократно повышал риск возникновения СПОН либо его пролонгацию. Новые полученные нами данные прямо указывают на патологическую активность совокупности окислителей: высокие концентрации АФК, АФГ, АФА, АФС вовлекаются в многостадийные механизмы ПОЛ, СРО, что в конечном итоге приводит к нарушению функциональности клеточных мембран посредством механизмов блеббинга. С другой стороны, низкие концентрации Cat, коррелирующие со степенью тяжести заболевания, не могут должным образом окислить нитрит-ионы до нитратов, что создает очередной порочный круг, требующий целенаправленной патогенетической терапии.

Известно, что GR является флавопротеином и относится к важным ферментам в метаболизме ключевого антиоксиданта GSH. M. Brzozowa-Zasada (2024) указывает, что в системе GSH-глуторедоксин GR катализирует восстановление GSSG до его сульфгидрильной формы — GSH, тем самым пополняя его внутриклеточный эндогенный пул [23]. Так, здоровые лица характеризовались минимальными концентрациями GR в плазме крови: 1,2 [0,55; 2,0] Ед/мг, что указывает на отсутствие надобности рециклинга GSSG в GSH. Внутриклеточный гомеостаз характеризовался «антиоксидантным благополучием». У пациентов с ЦП отмечено незначительное увеличение концентрации GR, что может быть объяснимо компенсаторно-приспособительным механизмом на нужды «нейтрализации» оксидантов GSH и постепенное начало формирования ОС. Крайне высокой концентрации GR достигла группа пациентов с тяжелой степенью тяжести ЦП и ОК, значение которой равнялось 32,1 [25,6; 33,3] Ед/мг ($p < 0,001$), что является окислительно-восстановительной коадаптацией и в совокупности с интерпретацией описанных выше показателей, корреляцией их с клинической картиной пациентов указывает на формирование ОС и его морфологических проявлений СМДДС: блеббинга клеточных стенок. Это объективно и разностороннее дополняет результаты проведенного ранее исследования авторов [22]. Полученные нами новые данные указывают на высокую активность окислителей в реакциях разрушения фосфобилипидного слоя клеточных мембран, что характеризуется ПОЛ и последующим нарушением функции (лизисом) клеточных структур.

Таким образом, биохимическое исследование содержания NO_3^- , NO_2^- , SOD, Cat и GR в сыво-

ротке крови пациентов с ЦП и ОК может являться индикатором, указывающим на стадийность каскада патобиохимических реакций и глубины их протекания, следствием чего является ОС и его закономерные проявления: СПОН, ПОЛ, СРО, СМДДС — ферроптоз, нетоз, блеббинг. Полученные в ходе исследования данные коррелируют со степенью тяжести общего заболевания и разносторонне дополняют предыдущие исследования авторов по состоянию антиоксидантного благополучия у данной категории пациентов [4, 22].

Выводы

1. Определение некоторых показателей антиоксидантного статуса: нитрат- и нитрит-ионов, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы у пациентов с ЦП и ОК позволяет дать разностороннюю и объективную характеристику «глубине» протекания патофизиологических процессов при окислительном стрессе.

2. Степень тяжести ЦП, ОК обуславливает снижение промежуточных метаболитов патобиохимических реакций, таких как нитрат- и нитрит-ионы, супероксиддисмутазы, каталазы, повышение концентрации глутатионредуктазы, что объяснимо окислительно-восстановительной адаптацией в ответ на патологическую активность свободно радикального окисления, перекисного окисления липидов, системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, что суммарно проявляется окислительным стрессом и полиорганной дисфункцией.

3. Интерпретация формирующего единства критериев антиоксидантного благополучия: нитрат- и нитрит-ионов, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы — у пациентов с ЦП и ОК до лечения может послужить основанием для разработки мер по патогенетически обоснованному лечению данной категории пациентов.

Список литературы / References

- Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3264. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25063264>
- Mohideen K, Jeddy N, Krithika C, Faizee SH, Dhungel S, Ghosh S. Assessment of glutathione peroxidase enzyme response and total antioxidant status in oral cancer - Systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(8):e1842. DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1842>
- Wu M, Zhao A, Yan X, Gao H, Zhang C, Liu X, et al. Hepatic AMPK signaling dynamic activation in response to REDOX balance are sentinel biomarkers of exercise and antioxidant intervention to improve blood glucose control. *Elife*. 2022;11:e79939. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.79939>
- Евseenko Д.А., Дундаров З.А., Чуешова Н.В. Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов в печеночной ткани при циррозе: стратегии коррекции «Обзор литературы». *Хирургия. Восточная Европа*. 2023;12(2):186-193. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2023-tom-12-n-2-2>
- Evseenko DA, Dundarov ZA, Chueshova NV. Pathophysiologic aspects of free-radical mechanisms in hepatic tissue in cirrhosis: strategies of correction "Literature review". *Surg. Eastern Europe*. 2023;12(2):186-193. [date of access 2024 May 27]. Available from: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2023-tom-12-n-2-2> (In Russ.).
- Гусейнов Т.М., Джафарова С.А., Джафар Н.Ш. Биологические свойства нитрита и оксида азота. *Биомедицина*. 2022;20(1):24-30.
- Huseynov TM, Jafarova SA, Jafar NS. Biological properties of nitrite and nitric oxide. *Biomedicine*. 2022;20(1):24-30. (In Russ.).
- Ma L, Hu L, Feng X, Wang S. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging and disease*. 2018;9(5):938-945. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>
- Damiano S, Sozio C, La Rosa G, Guida B., Faraoniet R, Santillo M, et al. Metabolism Regulation and Redox State: Insight into the Role of Superoxide Dismutase 1. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6606. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186606>
- Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:9613090. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Journal Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:27-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>
- Silvestrini A, Meucci E, Ricerca BM, Mancini A. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10978. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
- Morén C, deSouza RM, Giraldo DM, Uff C. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9328. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169328>
- Zhang J, Lu X, Wu R, Ni H, Xu L, Wu W, et al. Associations between composite dietary antioxidant index and estimated 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among U.S. adults. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10:1214875. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1214875>
- Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob SV, Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep;7(5):373-384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.01.004>
- Cassier-Chauvat C, Marceau F, Farci S, Ouchane S, Chauvat F. The Glutathione System: A Journey from Cyanobacteria to Higher Eukaryotes. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6):1199. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12061199>
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;6:15-18.
- Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in blood serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005;6:15-18. (In Russ.).
- Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов. *Лабораторное дело*. 1989;(4):19-21.
- Yusupova LB. On increasing the accuracy of determination of erythrocyte glutathione reductase activity. *Laboratornoe delo*. 1989;(4):19-21. (In Russ.).
- Королук М.А. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;(4):44-47.

Korolyuk MA. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoe delo*. 1988;(4):44-47. (In Russ.).

18. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы. *Биомедицинская химия*. 2013;59(4);399-410. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2013-59-4-399/>

Sirota TV. Use of nitroblue tetrazolium in the reaction of adrenaline autoxidation for determination of superoxide dismutase activity. *Biomedical Chemistry*. 2013;59(4);399-410. [date of access 2024 May 27]. Available from: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2013-59-4-399/> (In Russ.).

19. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;(4):36-40.

Rebrova OY. Description of statistical analysis of data in original articles. Typical errors. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2011;(4):36-40. (In Russ.).

20. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*. 1996;276(14):1186-1188.

21. Dejam A, Hunter CJ, Tremonti C. et al. Nitrite infusion in humans and nonhuman primates: endocrine effects, pharmacokinetics, and tolerance formation. *Circulation*. 2007;116(16):1821-1831.

DOI: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.712133>

22. Евсеевко Д.А., Дундаров З.А., Надыров Э.А. Блеббинг клеточной стенки лимфоцитов пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. *Хирургия. Восточная Европа*. 2020;(9)3;237-249. [дата обращения 2024 май 27]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2>

Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA. Blebbing of cell wall of lymphocytes of patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;(9)3;237-249. [date of access 2024 May 27]. Available from: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2> (In Russ.).

23. Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Bajdak-Rusinek K, Michalski M, Klymenko O, Matysiak N, et al. Glutathione Reductase Expression and Its Prognostic Significance in Colon Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1097.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021097>

Информация об авторах / Information about the authors

Евсеевко Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Дундаров Залимхан Анварбекович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: surgery_2@gsmu.by

Чуешова Наталья Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

e-mail: natalya-chueshova@tut.by

Щемелев Владислав Михайлович, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-0965>

e-mail: Schemelev_vlad@mail.ru

Щурова Елена Александровна, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6985-2868>

e-mail: shube-lena@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Zalimhan A. Dundarov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: surgery_2@gsmu.by

Natalya V. Chueshova, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4854-1717>

e-mail: natalya-chueshova@tut.by

Vladislav M. Schemelev, Researcher at the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-0965>

e-mail: Schemelev_vlad@mail.ru

Elena A. Shchurova, Researcher at the Laboratory of Sustainability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6985-2868>

e-mail: shube-lena@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Евсеевко Дмитрий Александрович

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko

e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024

УДК 616.833.58-073.43

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-05>

Ультразвуковая эластография: возможности ранней диагностики мононевропатии седалищного нерва

Е. И. Письменникова¹, **А. М. Юрковский¹**, Н. В. Бобович², М. А. Лихачевская¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность применения ультразвуковой эластографии для выявления ранних проявлений мононевропатии седалищного нерва (МНСН).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультразвуковой эластографии седалищного нерва 30 пациентов в возрасте 46,0 (23; 54) лет с клиническими проявлениями МНСН (опытная группа) и 30 пациентов в возрасте 36,5 (29; 48) года без боли внизу спины (группа контроля).

Результаты. Результаты оценки диагностической значимости ультразвуковой эластографии в качестве метода диагностики МНСН были следующими (при асимметрии между индексами жесткости сопоставимых сегментов симптоматической и бессимптомной сторон более 22 %): AUC — 0,88 (95 % ДИ (0,55; 0,99)), $p = 0,003$; индекс Юдена — 0,87, чувствительность — 87 % (95 % ДИ (0,5; 0,99)), $p = 0,0001$; специфичность — 100 % (95 % ДИ (0,5; 0,99)), $p = 0,0001$.

Заключение. Ультразвуковая эластография позволяет выявлять изменения структуры седалищного нерва в случаях, когда стандартное исследование проводится в В-режиме и не выявляет изменений. Наличие клинических признаков, предполагающих МНСН, при отсутствии структурных изменений в В-режиме следует считать основанием для проведения ультразвуковой эластографии с целью выявления периневрального и интраневрального отека, а также структурных изменений седалищного нерва.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография, мононевропатия седалищного нерва

Вклад авторов. Юрковский А.М., Письменникова Е.И.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бобович Н.В., Лихачевская М.А.: сбор материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования. Письменникова ЕИ, Юрковский АМ, Бобович НВ, Лихачевская МА. Ультразвуковая эластография: возможности ранней диагностики мононевропатии седалищного нерва. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):45–52. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-05>

Ultrasound elastography: possibilities for early diagnosing in case of sciatic nerve mononeuropathy

Evgenia I. Pismennikova¹, **Alexei M. Yurkovskiy¹**, Natalia V. Bobovich²,
Maria A. Likhachevskaya¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the possibility of using ultrasound elastography to detect early manifestations of sciatic nerve mononeuropathy.

Materials and methods. A comparison of ultrasound elastography data of the sciatic nerve of 30 patients aged 46.0 (23; 54) years with clinical manifestations of sciatic nerve mononeuropathy (experimental group) and 30 patients aged 36.5 (29; 48) years without lower back pain back (control group) was made to achieve this goal.

Results. Assessment results of the diagnostic utility of ultrasound elastography as a method for diagnosing mononeuropathy of the sciatic nerve were as follows (with an asymmetry between the stiffness indices of comparable segments of the symptomatic and asymptomatic sides of more than 22%): AUC - 0,88 (95% CI (0,55; 0,99)), $p=0,003$; Youden index - 0,87, sensitivity - 87% (95% CI (0,5; 0,99)), $p=0,0001$; 100% (95% CI (0,5; 0,99)), $p=0,0001$.

Conclusion. Ultrasound elastography makes it possible to detect changes in the structure of the sciatic nerve in cases where a standard B-mode study does not reveal changes. The presence of clinical signs suggesting mononeuropathy of the sciatic nerve, in the absence of structural changes in the B-mode, should be considered the basis for performing ultrasound elastography in order to detect perineural and intraneural edema, as well as structural changes in the sciatic nerve.

Keywords: *ultrasound elastography, sciatic nerve mononeuropathy*

Author contributions. Pismennikova E.I., Yurkovskiy A.M.: study concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication; Bobovich N.V., Likhachevskaya M.A.: collecting material.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pismennikova EI, Yurkovskiy AM, Bobovich NV, Likhachevskaya MA. Ultrasound elastography: possibilities for early diagnosing in case of sciatic nerve mononeuropathy. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):45–52. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-05>

Введение

Распространенность МНСН в общей популяции составляет от 12 до 27 % [1]. Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики МНСН пока не разработано [2], и диагностика указанной патологии основывается на наличии характерных жалоб пациентов, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования (электронейромиографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультрасонографии и ультразвуковой эластографии) [2–6]. При этом ни один из перечисленных методов не решает всех проблем. Так, например, Н-рефлекс при электронейромиографии может быть нормальным, если повреждена преимущественно малоберцовая порция седалищного нерва (при этом увеличение минимальной латентности F-волн при тестировании малоберцового и большеберцового нерва отмечается у 85 и 57 % соответственно) [2], а ограничения по соотношению сигнал/шум, а также пространственному разрешению ограничивают возможности использования МРТ на ранних стадиях МНСН [6]. Есть проблемы и с ультрасонографией. Например, локальное увеличение поперечного сечения нерва не обязательно должно восприниматься как признак ПНП, причем даже тогда, когда для оценки используются референсные значения площади поперечного сечения нерва, которые, кстати, для седалищного нерва до сих пор не согласованы (последнее ожидаемо, поскольку на площадь поперечного сечения нерва могут влиять возраст, пол, индекс массы тела, рост [4, 8, 9] и даже температура конечности [4, 10]).

Вышеизложенное означает, что в практической работе неизбежно будут возникать ситуации, при которых необходимо будет применение нескольких методов диагностики. И в этом плане особые надежды возлагаются на ультразвуковую

эластографию, которая в ряде случаев способна выявлять ранние патологические изменения (например, эндоневральный отек) седалищного нерва [3, 4].

Цель исследования

Оценить возможность применения ультразвуковой эластографии для выявления ранних проявлений МНСН.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультразвуковой эластографии седалищного нерва 30 пациентов в возрасте 46,0 (23; 54) лет с МНСН (опытная группа) и 30 пациентов в возрасте 36,5 (29; 48) года без боли внизу спины (группа контроля).

Критерием включения пациентов в группу контроля было отсутствие в течение 3 и более месяцев болевого синдрома в области, ограниченной 12-м ребром вверху и ягодичными складками внизу.

Критерием включения пациентов в опытную группу было наличие пареза/плегии мышц разгибателей и сгибателей стопы, задней группы мышц бедра (полумембранозной, полусухожильной и двуглавой мышцы бедра), онемения и парестезии, а также нейропатического болевого синдрома в области иннервации нерва (подшвенной и тыльной сторон стопы, латеральной поверхности голени) [2].

Ультразвуковое исследование проводилось двумя специалистами независимо друг от друга, по заранее согласованной схеме. Исследования проводились на ультразвуковых сканерах экспертного класса (Mindray DC-80, LOGIQ P9) в В-режиме и в режиме ультразвуковой эластографии с оценкой цветового паттерна и индексов жесткости (кПа). Для определения коэф-

фициента асимметрии параметров жесткости использовался подход, ранее применявшийся для оценки состояния задней длинной крестцово-подвздошной связки у пациентов с болью внизу спины [11].

Исследования методом МРТ выполнялись на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM® Avanto 1,5T. Измерения проводились на выполненных высокоразрешающих импульсных последовательностях $t2_spc_ns_tst_cor_iso$ (FoV 400, толщина среза – 1 мм, TR 1500, TE 131, воксель - 1x1x1 мм) либо $t2_spc_tra_iso$ (FoV 250, толщина среза – 1 мм, TR 2000, TE 124, воксель – 1x1x1 мм), позволяющих построение 3D-реконструкций в различных плоскостях, высокой разрешающей контрастностью мягкотканых структур в глубоких отделах ягодичной области. Изменения продольного размера и поперечного сечения седалищного нерва выполнялись в косоаксиальной плоскости перпендикулярной ходу нерва, в глубоких отделах ягодичной области дистальнее выхода нерва из полости таза, в клетчаточном пространстве между большой ягодичной мышцей и близнецовыми мышцами. Оценка результатов проводилась независимо друг от друга двумя специалистами.

Седалищный нерв оценивался по следующим критериям: наличие/отсутствие локального утолщения (В-режим, продольное сечение, МРТ); наличие/отсутствие периневрального отека (В-режим, режим ультразвуковой эластографии, МРТ); наличие/отсутствие дезорганизации фасцикулярного паттерна (В-режим, МРТ), наличие/отсутствие участков дистрофии (В-режим, ультразвуковая эластография), наличие/отсутствие асимметрии показателей поперечного сечения сопоставимых сегментов седалищного нерва между симптоматической и бессимптомной сторонами (В-режим, МРТ) и наличие/отсутствие асимметрии параметров индексов жесткости (кПа) между сопоставимыми сегментами седалищного нерва симптоматической и бессимптомной сторон (ультразвуковая эластография).

Способы верификации: электронейромиография, диагностическая блокада (введение 2 мл 2 % раствора в околоневральное пространство под ультразвуковым контролем, при этом тест считался положительным, если боль купировалась в течение 5 мин от момента введения анестетика).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ MedCalc software, version 12. В случаях распределения количественных показателей, отличавшихся от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me [25; 75]). Для оценки чувствительности, специфичности и качества прогностической модели (AUS) использовался ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Сопоставление данных, полученных в В-режиме и режиме ультразвуковой эластографии в группе контроля

При исследовании пациентов группы контроля ни у одного из обследованных (в В-режиме) не было выявлено изменений фасцикулярной текстуры и наличия гипоехогенных участков (ультразвукового эквивалента дистрофических изменений). Однако при ультразвуковой эластографии в 4 случаях были выявлены признаки дистрофических изменений (все указанные пациенты относились к пожилому возрасту) в виде участков неоднородного прокрашивания структуры нерва в виде мелких участков красного цвета и увеличенных (соотносительно сопоставимого сегмента седалищного нерва на противоположной стороне) значений индекса жесткости на стороне с аномальным цветовым паттерном (т. е. имели место признаки ранних дистрофических изменений) (рисунок 1).

При сравнении сопоставимых сегментов контрлатеральных нервов асимметрия параметров площади поперечного сечения соответствовала диапазону 10 [8; 14] % (по данным МРТ величина асимметрии этого параметра была в диапазоне 9 [6; 12] %), асимметрия индексов жесткости соответствовала диапазону 8 [6; 11] %.

Сопоставление данных, полученных в В-режиме и режиме ультразвуковой эластографии с оценкой индексов жесткости в опытной группе

При исследовании в В-режиме в опытной группе на симптоматической стороне были выявлены следующие изменения: локальное ($n = 11$); утолщение (≥ 20 % по сравнению с сопоставимым сегментом контрлатерального нерва); «смазанность» фасцикулярной структуры ($n = 12$); гипоехогенные участки в пределах нерва ($n = 7$) (рисунок 2).

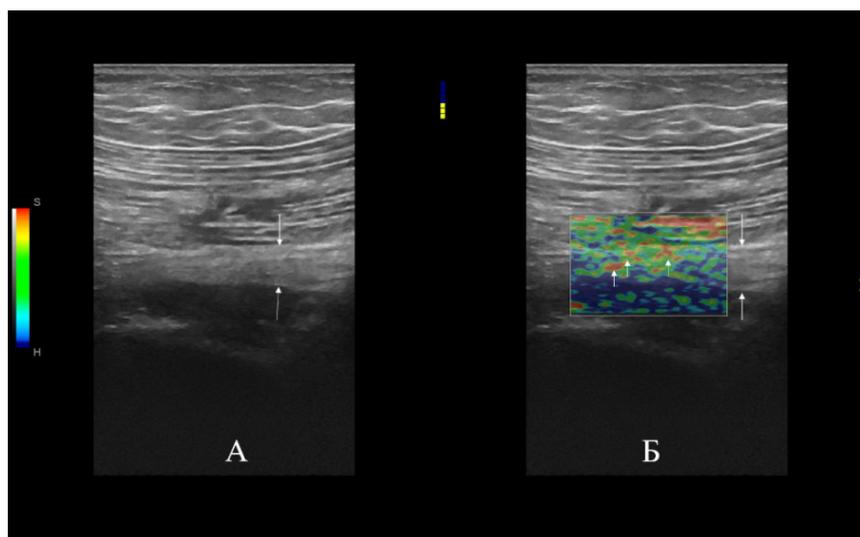


Рисунок 1. Компрессионная ультразвуковая эластография при МНСН: А — изображение в В-режиме (длинные стрелки — седалищный нерв); Б — симптоматическая сторона (длинные стрелки — седалищный нерв, короткие стрелки — мелкоочаговые дистрофические изменения, краниально зона красного прокрашивания сопредельной с нервом области — зона периневрального отека)

Figure 1. Compression ultrasound elastography for sciatic nerve mononeuropathy: А — В-mode image (long arrows — sciatic nerve). В — symptomatic side (long arrows — sciatic nerve, short arrows — small focal degenerative changes, cranial zone of red staining of the area adjacent to the nerve — zone of perineural edema)

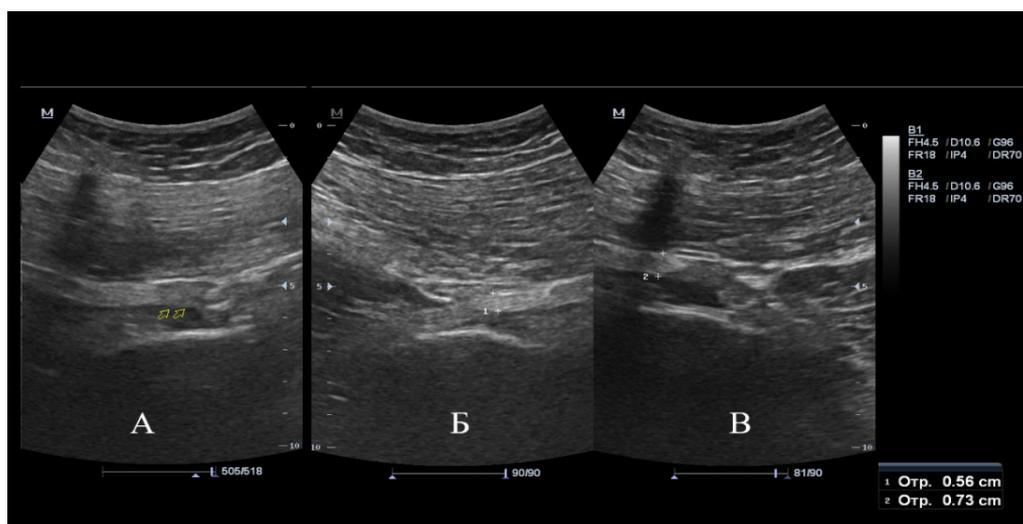


Рисунок 2. Ультразвуковой паттерн при МНСН: А — изображение в В-режиме (желтые стрелки — зона дегенерации в седалищном нерве); Б — бессимптомная сторона (просматривается фасцикулярная структура); В — симптоматическая сторона (утолщение нерва вследствие интраневрального отека)

Figure 2. Ultrasound pattern for sciatic nerve mononeuropathy: А — В-mode image (yellow arrows — zone of degeneration in the sciatic nerve). В — asymptomatic side (fascicular structure visible). С — symptomatic side (nerve thickening due to intraneural edema)

При сравнении сопоставимых сегментов контралатеральных нервов асимметрия параметров площади поперечного сечения соответствовала диапазону 33 [22; 43] % (по данным МРТ асимметрия этого параметра была в диапазоне 25 [21; 42] %).

Результаты оценки диагностической значимости критерия «асимметрия показателей площа-

ди поперечного сечения» между бессимптомной и симптоматической стороной при исследовании в В-режиме были следующими (оптимальный критерий асимметрии >22 %): AUC — 0,75 (95 % ДИ (0,54; 0,89)), $p = 0,009$; индекс Юдена — 0,5, чувствительность — 75 % (95 % ДИ (0,47; 0,92)), $p = 0,001$; специфичность — 70 % (95 % ДИ (0,4; 0,93)), $p = 0,001$ (рисунок 3).

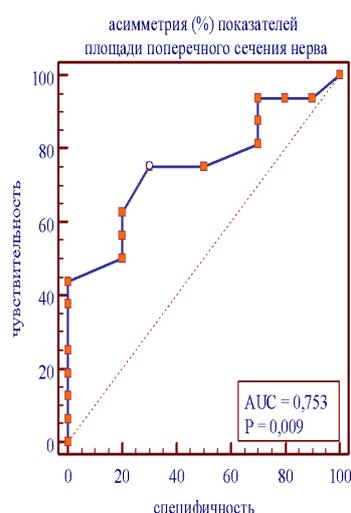


Рисунок 3. AUC. Оценка прогностической силы критерия «асимметрия показателей площади поперечного сечения > 22 %» при исследовании в В-режиме
 Figure 3. AUC. Evaluation of the predictive power of the criterion “asymmetry of cross-sectional area indicators > 22%” when studied in B-mode

При исследовании в режиме ультразвуковой эластографии на симптоматической стороне у 25 пациентов был выявлен аномальный цветовой

паттерн при компрессионной ультразвуковой эластографии (n = 8) (рисунок 4).

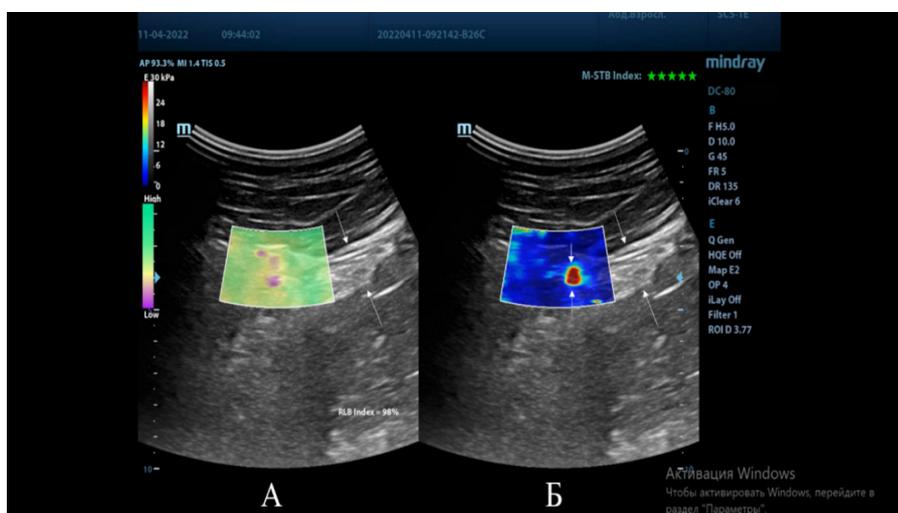


Рисунок 4. Компрессионная ультразвуковая эластография седалищного нерва: А — участки неоднородности цветового паттерна до компрессии; Б — четко очерченный участок дистрофических изменений (красная окраска) после компрессионного воздействия (длинными стрелками отмечен седалищный нерв, короткими — участок ограниченного дистрофического поражения)

Figure 4. Compression ultrasound elastography of the sciatic nerve: A — areas of heterogeneity of the color pattern before compression, B — clearly defined area of dystrophic changes (red color) after compression (long arrows indicate the sciatic nerve, short arrows indicate an area of limited degenerative lesion)

У 28 пациентов отмечено увеличение показателей жесткости (кПа) в сравнении с сопоставимым сегментом интактного контрлатерального седалищного нерва (диапазон значений индекса жесткости — 22,3 [18,2; 26,5] кПа, вели-

чина асимметрии показателей индекса жесткости — 33 [22; 43] %).

Результаты оценки диагностической значимости критерия «асимметрия индексов жесткости» между бессимптомной и симптоматической

стороной при ультразвуковой эластографии были следующими (оптимальный критерий асимметрии $> 22\%$): AUC — 0,88 (95 % ДИ (0,55; 0,99)), $p = 0,003$; индекс Юдена — 0,87,

чувствительность — 87 % (95 % ДИ (0,5; 0,99)), $p = 0,0001$; специфичность — 100 % (95 % ДИ (0,5; 0,99)), $p = 0,0001$ (рисунок 5).

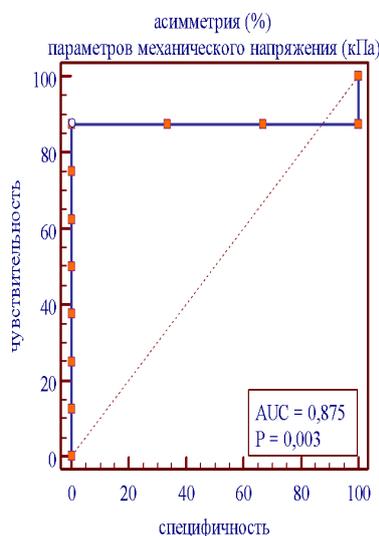


Рисунок 5. AUC. Оценка прогностической силы критерия «асимметрия коэффициентов жесткости $> 22\%$ » при ультразвуковой эластографии
Figure 5. AUC. Evaluation of the predictive power of the criterion “asymmetry of stiffness coefficients $> 22\%$ ” with ultrasound elastography

Первая публикация, описывавшая опыт применения ультразвуковой эластографии для оценки жесткости седалищного нерва, появилась в 2016 г. [12]. В указанной публикации было отмечено, что на стороне поражения индексы жесткости седалищного нерва были всегда выше в сравнении с аналогичными показателями на непораженной конечности пациентов.

В дальнейшем наличие этой особенности было подтверждено и другими авторами. При этом данные, которые авторы приводили в своих работах, довольно сильно различались. Так, например, по данным одних авторов на симптоматической стороне индексы жесткости были в среднем 14,3 кПа против 6,8–8,3 кПа на бессимптомной [13], по данным других — 20,4±4,6 кПа против 12,9±2,2 кПа [14]. Последнее не удивляет, поскольку определение индексов жесткости — процедура аппарато- и операторозависимая [4, 14, 15]. Кроме того, на результатах измерений сказываются особенности положения конечности и проистекающая из этого сила натяжения нерва [4, 16, 17]. Отсюда и необходимость в показателе, нивелирующем указанные особенности. Судя по полученным нами результатам, таким показателем является показатель асимметрии индексов жесткости (AUC — 0,88, $p = 0,003$; индекс Юдена — 0,87, чувствитель-

ность — 87 %, $p = 0,0001$; специфичность — 100 %, $p = 0,0001$), тем более, что его увеличение ($>22\%$) не только свидетельствует о наличии интраневрального отека, но к тому же демонстрирует и более высокую специфичность по сравнению с показателем асимметрии параметров площади поперечного сечения нерва.

Есть также основания полагать, что применение указанного показателя может оказаться эффективным в дебюте заболевания, когда, по данным Zakrzewski J et al. [3], имеет место временной лаг между началом дегенерации нерва и очевидными изменениями ультразвукового паттерна (В-режим) и клиническими проявлениями (подобный случай отсутствия клинических проявлений, при уже имеющихся на ультрасоноэластографических сканах структурных изменениях седалищного нерва, приведен на рисунке 1).

Выводы

Ультразвуковая эластография позволяет выявлять ранние изменения структуры седалищного нерва в виде аномального ультрасоноэластографического паттерна и повышения параметров жесткости (на 22 % по сравнению с сопоставимым участком бессимптомной стороны) в случаях, когда стандартное исследование в В-режиме не выявляет изменений.

Наличие клинических признаков, предполагающих мононевропатию седалищного нерва, при отсутствии структурных изменений в В-режиме следует считать основанием для проведения ультразвуковой эластографии с целью выявле-

ния периневрального и интраневрального отека (признаком которого является повышение на симптоматической стороне параметров индекса жесткости), а также структурных изменений седалищного нерва.

Список литературы / References

- Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine*. 2008;33(22):2464-2472. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318183a4a2>
- Distad BJ, Weiss MD. Clinical and electrodiagnostic features of sciatic neuropathies: a systematic review of the literature. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24(1):107-120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.08.023>
- Zakrzewski J, Zakrzewska K, Pluta K, Nowak O, Miłoszewska-Paluch A. Ultrasound elastography in the evaluation of peripheral neuropathies: a systematic review of the literature. *Pol J Radiol*. 2019;84:e581-e591. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.91439>
- Юрковский А.М., Письменникова Е.И. Нерешенные вопросы применения методов ультразвуковой эластографии у пациентов с мононевропатией пояса нижней конечности и свободной части нижней конечности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(2):23-29. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-03>
- Yurkovskiy AM, Pismennikova EI. Unresolved issues of using ultrasound elastography methods inpatients with mononeuropathy of the lower limb girdle and free part of the lower limb. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(2):23-29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-03>
- Юрковский А.М., Письменникова Е.И., Ачинович С.Л. Дистрофические изменения седалищного нерва: сопоставление ультрасонографических и морфологических данных (пилотное исследование). *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(1):101-109. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-12>
- Yurkovskiy AM, Pismennikova EI, Achinovich SL. Dystrophic changes in the sciatic nerve: a comparison of ultrasonographic and morphological data (pilot study). *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):101-109. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-12>
- Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. *J of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(10):1066-1074. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309599>
- Kim SG, Jung J-Y. Role of MR Neurography for Evaluation of the Lumbosacral Plexus: A Scoping Review. *J Korean Soc Radiol*. 2022;83(6):1273-1285. DOI: <https://doi.org/10.3348/jksr.2022.0001>
- Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):960-966. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.21431>
- Cartwright MS, Walker FO. Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies. *Muscle Nerve*. 2013;48(5):696-704. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.23900>
- Ulaşlı AM, Tok F, Karaman A, Yaman F, Dikici O, Oruç S, Özçakar L. Nerve enlargement after cold exposure: a pilot study with ultrasound imaging. *Muscle Nerve*. 2014;49(4):502-505. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.23947>
- Назаренко И.В., Юрковский А.М. Ультразвуковая компрессионная эластография: возможности ранней диагностики дистрофического поражения длинной задней крестцово-подвздошной связки при боли внизу спины. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(4):42-47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-06>
- Nazarenko IV, Yurkovskiy AM. Ultrasound compression elastography: possibilities for early diagnosing in case of dystrophic lesions of the long dorsal sacroiliac ligament with low back pain. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):42-47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-06>
- Andrade RJ, Nordez A, Hug F, Ates F, Coppieters MW, Pezarat-Correia P, Freitas SR. Non-invasive assessment of sciatic nerve stiffness during human ankle motion using ultrasound shear wave elastography. *J Biomech*. 2016;49(3):326-331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.12.017>
- Çelebi UO, Burulday V, Özveren MF, Dogan A, Akgül MH. Sonoelastographic evaluation of the sciatic nerve in patients with unilateral lumbar disc herniation. *Skeletal Radiol*. 2019;48(1):129-136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-018-3020-7>
- Wang Q, Zhang H, Zhang J, Zhang H, Zheng H. The relationship of the shear wave elastography findings of patients with unilateral lumbar disc herniation and clinical characteristics. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019;20(1): 438. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2814-7>
- Wee TC, Simon NG. Ultrasound elastography for the evaluation of peripheral nerves – a systematic review. *Muscle & Nerve*. 2019;60(5):501-512. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.26624>
- Andrade RJ, Freitas SR, Hug F, Coppieters MW, Sierra-Silvestre E, Nordez A. Spatial variation in mechanical properties along the sciatic and tibial nerves: An ultrasound shear wave elastography study. *J of Biomechanics*. 2022;136:111075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2022.111075>
- Neto T, Freitas SR, Andrade RJ, Vaz JR, Mendes B, Firmino T, et al. Noninvasive measurement of sciatic nerve stiffness in patients with chronic low back related leg pain using shear wave elastography. *J Ultrasound Med*. 2019;38(1):157-164. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.14679>
- Neto T, Freitas SR, Andrade RJ, Vaz JR, Mendes B, Firmino T, et al. Shear wave elastographic investigation of the immediate effects of slump neurodynamics in people with sciatica. *J Ultrasound Med*. 2019;39(4):675-681. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.15144>

Информация об авторах / Information about the authors

Письменникова Евгения Игоревна, старший преподаватель кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>
e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Evgenia I. Pismennikova, Senior Lecturer at the Department of Radiation Diagnostics with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-545X>
e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Юрковский Алексей Михайлович, д.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Бобович Наталья Вячеславовна, врач лучевой диагностики, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

e-mail: n_bobo@yandex.ru

Лихачевская Мария Александровна, ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

e-mail: lissmaria@yandex.ru

Alexei M. Yurkovskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Natalia V. Bobovich, Radiologist, Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary, Gomel, Belarus

e-mail: n_bobo@yandex.ru

Maria A. Likhachevskaya, Assistant Lecturer at the Department of Radiation Diagnostics with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

e-mail: lissmaria@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Письменникова Евгения Игоревна

e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Evgenia I. Pismennikova

e-mail: pismennikova.gsmu@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 24.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 04.07.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024

УДК 616.831-005

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-06>

Динамика показателей системного воспалительного ответа у пациентов со смертью мозга

А. Л. Липницкий^{1,2}, А. В. Марочков^{1,2}

¹Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику показателей общего анализа крови (ОАК) и С-реактивного белка (СРБ) у доноров со смертью мозга.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 106 доноров органов и/или тканей со смертью мозга, которым при жизни проводилась интенсивная терапия в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР) Могилевской области с 01.01.2020 по 01.11.2023 г.

Результаты. У потенциальных доноров с 1-х по 4-е сутки интенсивной терапии происходило статистически значимое увеличение показателей СОЭ и СРБ. Уровень СРБ в 1-е сутки был равен 13,3 (3,86; 29,1) мг/л, во 2-е сутки – 85 (45,4; 140,6) мг/л ($p < 0,0001$ vs 1-е сутки), в 3-и сутки – 135,3 (73,6; 238,2) мг/л ($p < 0,0001$ vs 2-е сутки), в 4-е сутки – 219,7 (112,7; 326,4) мг/л ($p < 0,0001$ vs 3-и сутки). На 5–7-е сутки уровень СРБ статистически достоверно не изменялся. У доноров с пневмонией отмечалось статистически значимое увеличение палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ и температуры тела по сравнению с пациентами без данной инфекции. При этом уровень СРБ не отличался в указанных группах доноров без и с пневмонией: 134,5 (56; 261,5) мг/л и 145,6 (95,4; 268) мг/л соответственно ($p = 0,4$).

Заключение. Показатель уровня СРБ у доноров со смертью мозга может применяться как дополнительный количественный критерий степени повреждения головного мозга и тяжести системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: С-реактивный белок, системный воспалительный ответ, трансплантация, смерть мозга, травма мозга, потенциальный донор, донор органов

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проводилось в рамках гранта Президента Республики Беларусь в здравоохранении «На разработку и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и кондиционирования функциональных систем умершего донора в целях повышения эффективности кондиционирования и последующей трансплантации органов и тканей» (Распоряжение Президента Республики Беларусь № 32 рп от 19 января 2018 г.

Для цитирования: Липницкий АЛ, Марочков А В. Динамика показателей системного воспалительного ответа у пациентов со смертью мозга. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):53–59. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-06>

Dynamics of indicators of systemic inflammatory response in patients with brain death

Artur L. Lipnitsky^{1,2}, Alexey V. Marochka^{1,2}

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To study the dynamics of levels of complete blood cell count (CBC) and C-reactive protein (CRP) in donors with brain death.

Materials and methods. The prospective study included 106 organ and/or tissue donors with brain death, who received intensive care in the Anesthesiology and Resuscitation Department of Mogilev Region from January 1, 2020 to November 1, 2023.

Results. In deceased donors, from days 1 to 4 of intensive therapy, there was a statistically significant increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein. The level of CRP in the 1st day was equal to 13.3 (3.86; 29.1) mg/l, 2nd day – 85 (45.4; 140.6) mg/l ($p < 0.0001$ vs 1d), 3rd day – 135.3 (73.6; 238.2) mg/l ($p < 0.0001$ vs 2d),

© А. Л. Липницкий, А. В. Марочков, 2024

4th day – 219.7 (112.7; 326.4) mg/l ($p < 0.0001$ vs 3d). At 5-7 days the level of CRP did not change statistically significantly. Donors with pneumonia had a statistically significant increase in band neutrophils, ESR and temperature compared to patients without this infection. At the same time, the level of CRP did not differ in these groups of donors without and with pneumonia: 134.5 (56; 261.5) mg/l and 145.6 (95.4; 268) mg/l, respectively ($p = 0.4$).

Conclusion. C-reactive protein in brain-dead donors can be used as an additional quantitative measure of the extent of brain damage and the severity of the systemic inflammatory response.

Keywords: C-reactive protein, systemic inflammatory response, transplantation, brain death, brain injury, potential donor, organ donor

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted within the grant from the President of the Republic of Belarus in healthcare «For the development and implementation into clinical practice of new methods of diagnostics and conditioning of the functional systems of a deceased donor in order to increase the efficiency of conditioning and subsequent transplantation of organs and tissues» (Order of the President of the Republic of Belarus dated January 19, 2018 No. 32pn).

For citation: Lipnitski AL, Marochkov AV. Dynamics of indicators of systemic inflammatory response in patients with brain death. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):53–59. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-06>

Введение

Проблема дефицита донорских органов для трансплантации остается актуальной проблемой, что подчеркивает крайнюю важность эффективного использования всех возможных потенциальных доноров органов и тканей [1–3]. Однако у большого числа потенциальных доноров забор органов может не состояться из-за поздней и недостаточной коррекции патологических процессов, возникающих вследствие смерти мозга [4, 5]. В связи с этим медицинское сопровождение потенциальных доноров, которое включает быструю оценку и устранение органной дисфункции и инфекционных осложнений, играет важнейшую роль в повышении количества и качества донорских органов, пригодных для трансплантации [6].

Инфекционные осложнения у потенциальных доноров со смертью мозга представляют собой актуальную и важную проблему трансплантологии [7]. По данным литературных источников, значительное количество реципиентов донорских органов имеют инфекционные осложнения, которые передаются от доноров со смертью мозга (около 15 %) [8]. Данные осложнения реципиентов, связанные с инфекцией доноров, существенно влияют на исход трансплантации и снижают выживаемость и пациентов, и донорских графтов [7, 8].

Для определения наличия воспалительного процесса и инфекции у доноров со смертью мозга используются различные лабораторные критерии. К общепринятым диагностическим лабораторным маркерам воспаления исторически относят простые показатели ОАК: общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, СОЭ и др. Более точными лабораторными критериями инфекционного воспалительного ответа являются различные белки острой фазы. Наиболее простым и доступным в клинической практи-

ке из них является С-реактивный белок (СРБ) [9]. СРБ считается чувствительным маркером острой фазы воспаления, быстро реагирует на усиление или уменьшение тяжести воспаления, но обладает низкой специфичностью. Его неспецифическое увеличение при различных процессах, сопровождающихся неинфекционным воспалением и разрушением тканей, является недостатком данного маркера [9].

На данный момент отсутствуют исследования, в которых бы оценивалась динамика лабораторных показателей воспалительного ответа и наличия инфекционного процесса у потенциальных доноров со смертью мозга во время проведения им интенсивной терапии в ОАиР.

Цель исследования

Изучить динамику показателей ОАК и СРБ у доноров со смертью мозга.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 106 доноров органов и/или тканей со смертью мозга, которым при жизни проводилось медицинское сопровождение (кондиционирование) и интенсивная терапия в ОАиР Могилевской области с 01.01.2020 по 01.11.2023 г. На проведение данного исследования было получено согласие Комитета по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница».

Возраст доноров был равен 51 (44; 57) году (медиана и 25%-75% квантили). Масса тела была равна 80 (70; 90) кг, рост – 170 (165; 178) см, индекс массы тела – 26,8 (24,2; 29,4) кг/м². Доноров мужского пола было 56 (52,8 %), женского – 50 (47,2 %).

В настоящее исследование были включены все доноры со смертью мозга за указанный промежуток времени, у которых был проведен вра-

чебный консилиум по констатации смерти мозга и в последующем проведена операция по забору органов и/или тканей для трансплантации.

Констатация смерти мозга проводилась врачебным консилиумом учреждения здравоохранения, где находился потенциальный донор, с проведением, при необходимости, церебральной панангиографии в соответствии с общепризнанными международными критериями и действующими нормативно-правовыми актами Республики Беларусь [10].

Основными диагнозами заболеваний, которые приводили к смерти головного мозга, были: нетравматические внутрочерепные кровоизли-

яния (внутричерепное кровоизлияние ($n = 69$ (65,1 %)), субарахноидальное кровоизлияние ($n = 5$ (4,7 %))); ишемическое повреждение головного мозга (инфаркт головного мозга ($n = 11$ (10,4 %)), постгипоксическая энцефалопатия ($n = 4$ (3,8 %))) и черепно-мозговые травмы ($n = 17$ (16 %)).

Время от поступления пациента в ОАиР до начала операции по забору органов и/или тканей у умершего донора было равно 102 (77; 140,3) ч (рисунок 1). Количество изъятых органов: 137 почечных графтов, 68 графтов печени, 19 графтов сердца, 1 графт легких.

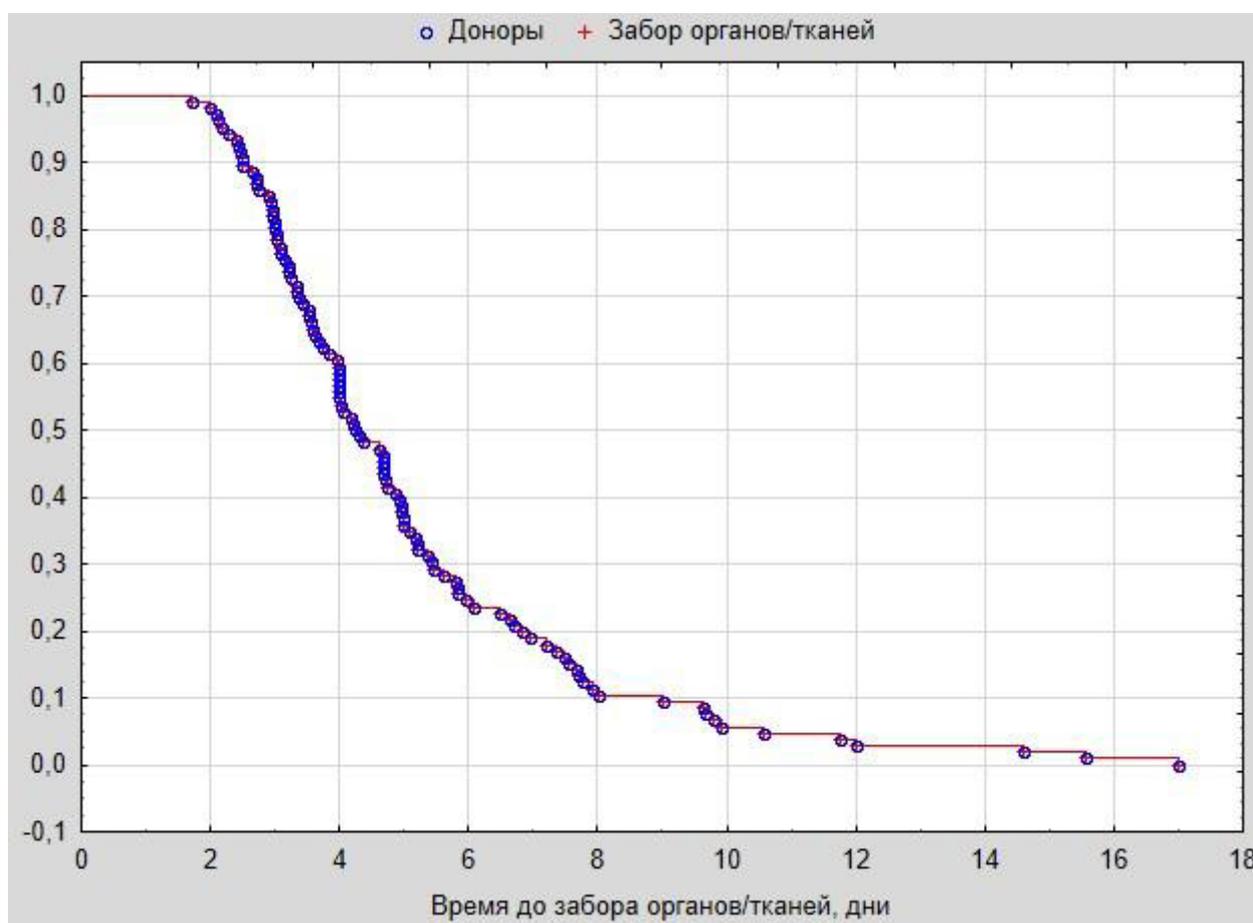


Рисунок 1. Время от поступления пациента в ОАиР до начала операции по забору органов/тканей у умерших доноров (кривая Каплан – Мейера)

Figure 1. Time from patient's admission to Anesthesiology and Resuscitation Department to organ/tissue retrieval from dead donors (Kaplan-Meier curve)

Состояние потенциального донора во время интенсивной терапии и медицинского сопровождения оценивалось с применением лабораторных и инструментальных методов обследования. При поступлении 87 (82,1 %) донорам выполняли компьютерную томографию головного мозга, всем донорам проводили рентгенографию легких

(при поступлении, при констатации смерти мозга и при подозрении на наличие патологии легких), УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца. Также выполняли все стандартные лабораторные обследования: ОАК, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электролитный и кислотно-основной состав ар-

териальной крови (согласно постановлению Министерства здравоохранения № 11 от 15.02.2022 «Об утверждении клинического протокола «Медицинское сопровождение умершего донора (взрослое население)»). Всем потенциальным донорам проводили определение уровня СРБ (референтные значения в сыворотке крови — 0–5 мг/л). Указанные лабораторные обследования проводили пациентам при поступлении в ОАиР (в 1-е и каждые последующие сутки до проведения операции по забору органов у умершего донора).

В данном исследовании мы анализировали лабораторные показатели пациентов со смертью мозга с 1-х по 7-е сутки.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica, 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk Test). В случае нормально распределения полученные численные данные представлялись средним значением

и стандартным отклонением ($M \pm SD$), а в случае распределения, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей ($Me (LQ; UQ)$). С целью оценки значимости различий между независимыми группами использовали тест Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test), а между зависимыми — тест Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). При проведении множественных сравнений проводилась коррективировка значений p с использованием поправки Бонферрони (Bonferonni). Оценка наличия корреляции проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Spearman rank, R). Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты лабораторных показателей воспалительного ответа, температуры тела и СРБ с 1-х по 7-е сутки представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели ОАК, СРБ и температуры тела на 1–7-е сутки*
Table 1. Indicators of CBC, CRP and body temperature on days 1–7*

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки
Лейкоциты, $10^9/л$	12,8 (10,4; 18)	15 (11,7; 18,9)	14,3 (10,6; 17,1)	13,5 (11,1; 16,1)	12,6 (9,8; 16,1)	13,1 (10,1; 16,9)	16 (11,5; 20,6)
Нейтрофилы, $10^9/л$	10,9 (7,7; 15,6)	12,6 (8,2; 15,3)	11,2 (8,2; 14,3)	10,6 (9,3; 12,6)	10,5 (8,1; 12,8)	10,1 (7; 14,6)	12,8 (9,3; 17,7)
Лимфоциты, $10^9/л$	1,6 (7,4; 0,8)	1,3 (1,1; 2,1)	1,5 (1,1; 2,2)	1,5 (1,1; 2)	1,2 (0,8; 1,8)	1,3 (1; 1,9)	2,1 (0,9; 2,9)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7 (4; 10)	8 (6; 14)	9 (5; 16)	9 (5; 16)	13,5 (6; 19,5)	12 (6; 16)	10 (8; 23)
СОЭ ¹ , мм/ч	10 (5,5; 20)	15 (9; 27)	21 (13; 34)	30 (15; 45)	32 (23; 52)	40 (27; 55)	40 (34; 44)
Температура тела ² , °C	36,8 (36,6; 37,8)	37,4 (36,6; 38)	37,3 (36,6; 37,9)	37,1 (36,7; 37,7)	37,4 (36,7; 37,7)	37,2 (36,8; 37,8)	37,6 (36,7; 37,9)
СРБ ¹ , мг/л	13,3 (3,9; 29,1)	85 (45,4; 140,6)	135,3 (73,6; 238,2)	219,7 (112,7; 326,4)	252,1 (145,3; 355)	249,1 (140,7; 405,7)	252,9 (171,1; 358,8)

* Сравнение показателей на разные сутки (Wilcoxon Matched Pairs Test).

¹ 1-е сутки vs 2-е сутки, 2-е сутки vs 3-и сутки, 3-и сутки vs 4-е сутки ($p < 0,001$);

² 1-е сутки vs 2-е сутки ($p < 0,05$).

Уровень лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы статистически значимо не отличались у доноров с 1-х по 7-е сутки. При этом было выявлено значимое увеличение максимальной за сутки температуры тела на 2-е сутки по сравнению с 1-ми сутками.

Статистически значимое увеличение с 1-х по 4-е сутки наблюдалось для показателей СОЭ и СРБ. Так, уровень СРБ в 1-е сутки был ра-

вен 13,3 (3,86; 29,1) мг/л (минимальное значение (min) — 0,1 мг/л, максимальное (max) — 227 мг/л). При этом в пределах нормальных значений СРБ был у 14 (13,2 %) пациентов. На 2-е сутки СРБ статистически значимо увеличился до 85 (45,4; 140,6) мг/л (min — 0,1 мг/л, max — 388,5 мг/л), $p < 0,0001$ vs 1-е сут (Wilcoxon Matched Pairs Test). Уровень СРБ в пределах нормы был у 2 (1,9 %) пациентов. На 3-и сутки про-

исходило дальнейшее достоверное нарастание уровня СРБ — до 135,3 (73,6; 238,2) мг/л (min — 9,1 мг/л, max — 430,7 мг/л), $p < 0,0001$ vs 2-е сутки. На 4-е сутки уровень СРБ увеличился до 219,7 (112,7; 326,4) мг/л (min — 21 мг/л, max — 551,4 мг/л), $p < 0,0001$ vs 3-и сутки. На 5–7-е сутки уровень СРБ статистически достоверно не изменялся: 5-е сутки — 252,1 (145,3; 355) мг/л; 6-е сутки — 249,1 (140,7; 405,7) мг/л; 7-е сутки — 252,9 (171,1; 358,8) мг/л (таблица 1).

Таким образом, увеличение СРБ и СОЭ у доноров с 1-х по 4-е сутки отражает степень неинфекционного воспалительного ответа в результате повреждения клеток и тканей, происходящего при тяжелом поражении и смерти головного мозга. Динамика остальных показателей воспалительного ответа у доноров не носила статистически значимых изменений.

Был проведен корреляционный анализ между уровнем СРБ и лабораторными показателями воспалительного ответа и температуры тела

с 1-х по 7-е сутки. Умеренная положительная корреляция наблюдалась только между уровнем СРБ и СОЭ ($R = 0,43$, $p < 0,00001$). Слабая положительная корреляция была выявлена с относительным количеством палочкоядерных нейтрофилов ($R = 0,17$, $p = 0,01$) и максимальной суточной температурой тела у донора ($R = 0,17$, $p = 0,002$). Корреляции с уровнем лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов выявлено не было.

Наиболее частой инфекцией у доноров во время интенсивной терапии была пневмония. Она была выявлена у 24 (22,6 %) доноров. У доноров с пневмонией возможно проведение забора органов и/или тканей для трансплантации в случае положительной динамики от проводимой антибактериальной терапии и отсутствия данных о развитии септического процесса. При анализе лабораторных показателей воспалительного ответа, температуры тела и СРБ за 1–7-е сутки у доноров с и без пневмонии были получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2. Показатели ОАК, СРБ и температуры тела у пациентов с/без пневмонии
Table 2. Indicators of CBC, CRP and body temperature in patients with/ without pneumonia

Показатели	Лейкоциты, 10^9 /л	Нейтрофилы, 10^9 /л	Лимфоциты, 10^9 /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	СОЭ, мм/ч	Температура тела, °С	СРБ, мг/л
Пациенты без пневмонии, $n = 82$ (77,4 %)	13,6 (10,5; 17,1)	10,9 (8,2; 14,4)	1,5 (0,9; 2)	8 (5; 13)	20 (10; 35)	37,1 (36,6; 37,8)	134,5 (56; 261,5)
Пациенты с пневмонией, $n = 24$ (22,6 %)	14,7 (10,9; 19,5)	11,2 (7,8; 15,4)	1,4 (1; 2,2)	15 (7; 19)	25 (15; 43)	37,5 (36,7; 38)	145,6 (95,4; 268)
p^* , уровень достоверности	0,2	0,7	0,4	0,00002	0,016	0,005	0,4

*Mann — Whitney U-test.

У доноров с пневмонией статистически значимо отмечалось увеличение палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ и температуры тела по сравнению с пациентами без данной инфекции. При этом уровень СРБ не отличался в указанных группах доноров без и с пневмонией: 134,5 (56; 261,5) мг/л и 145,6 (95,4; 268) мг/л соответственно ($p = 0,4$).

В данном исследовании был проведен анализ показателей воспалительного ответа у потенциальных доноров органов с 1-х по 7-е сутки интенсивной терапии в ОАиР.

Было установлено, что уровень СРБ увеличивается у потенциальных доноров с 1-х по 4-е сутки и имеет наибольшую положительную корреляцию со скоростью оседания эритроцитов. При этом корреляции СРБ с другими лабораторными показателями воспалительного ответа,

за исключением относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, получено не было. Статистически значимого увеличения или снижения уровня СРБ в дальнейшие дни наблюдения (5–7-е сутки) не происходит. Такое длительное нарастание уровня СРБ, с учетом его более быстрого достижения максимума при других патологических процессах [11], по-видимому, связано с наложением на тяжелое повреждение мозга патологических процессов, сопровождающихся выраженным цитокиновым штормом [12].

Исследований, где бы анализировался уровень показателей воспалительного ответа и СРБ у доноров со смертью мозга с момента поступления пациентов в стационар нами не обнаружено. При этом в некоторых исследованиях у пациентов с тяжелым поражением головного мозга было показано, что уровень СРБ связан не

только с летальностью, но и с тяжестью неврологических исходов [13]. Также было установлено, что уровень СРБ отличался у данных пациентов с признаками и без признаков синдрома системного воспалительного ответа (116 мг/л vs 77 мг/л соответственно).

Увеличение температуры тела также является важным признаком возможного наличия у потенциальных доноров инфекционного процесса. При смерти мозга в результате разрушения гипоталамуса, в котором находятся центры терморегуляции, происходит постепенно снижение температуры тела донора [14]. В нашем исследовании статистически значимое увеличение температуры тела на 2-е сутки связано с внешним согреванием пациента во время проведения интенсивной терапии. Дальнейшее же увеличение максимальной температуры тела донора, по-видимому, уже связано с наличием инфекционного процесса.

В данном исследовании мы выявили статистически значимый более высокий уровень относительного числа палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ у доноров с наличием инфекционного процесса в легких в течение 1–7-х суток. Уровень же СРБ у доноров с пневмонией на 1–7-е сутки статистически значимо не отличался от аналогичного показателя у доноров без пневмонии, что может быть следствием развивающегося у донора со смертью мозга более сильного системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции, чем местного инфекционного процесса.

Таким образом, уровень СРБ у потенциальных доноров со смертью мозга во время интенсивной терапии увеличивается с 1-х по 4-е сутки в 50 и более раз от референтных значений, в

отличие от других показателей воспалительного ответа, изменяющихся в значительно меньшей степени [15]. Это дает возможность использования данного показателя как дополнительного количественного критерия степени повреждения головного мозга и тяжести системного воспалительного ответа.

Ограничением нашего исследования является отсутствие изучения влияния динамики показателей системного воспаления и СРБ во время интенсивной терапии и кондиционирования на эффективность трансплантаций органов от умерших доноров. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по изучению возможности использования определения СРБ как маркера системного воспаления и повреждения у потенциальных доноров со смертью мозга.

Заключение

1. Было выявлено статистически значимое увеличение СОЭ и уровня СРБ у потенциальных доноров со смертью мозга с 1-х по 4-е сутки интенсивной терапии.

2. Уровень СРБ у эффективных умерших доноров с пневмонией в 1–7-е сутки интенсивной терапии не отличался в сравнении с аналогичным показателем у доноров без данной инфекции: 145,6 (95,4; 268) мг/л и 134,5 (56; 261,5) мг/л соответственно ($p = 0,4$).

3. С-реактивный белок у доноров со смертью мозга может применяться как дополнительный количественный критерий степени повреждения головного мозга и тяжести системного воспалительного ответа.

Список литературы / References

1. Руммо О.О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):100-104. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-100-104>
2. Руммо О.О. 7 Years of liver transplantation in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(2):100-104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-100-104>
3. Пикиреня И.И., Пиров Б.С., Коротков С.В., Калачик О.В., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Становление и развитие трансплантации органов в Республике Беларусь. *Хирургия. Восточная Европа*. 2016;18(2):258-266. Pikiirenia I, Pirov B, Korotkov S, Kalachik O, Dzyadzko A, Rummo O. Formation and development of organ transplantation in Belarus. *Surgery. Eastern Europe*. 2016;18(2):258-266. (In Russ.).
4. Щастный А.Т., Михневич Е.В. Достижения и проблемы трансплантологии на современном этапе. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(5):7-16. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.5.7>
5. Shchastny AT, Mikhnevich EV. Achievements and problems of transplantology at the present stage. *Vitebsk State Order of*

1. Peoples' Friendship Medical University. 2018;17(5):7-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.5.7>
2. Липницкий А.Л., Марочков А.В., Карпелев Г.М., Липницкая В.В. Уровень кортизола у потенциальных доноров органов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(6):7-13. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.7>
3. Lipnitskiy AL, Marochkov AV, Karpelev GM, Lipnitskaya VV. Cortisol level in potential organ donors. *Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University*. 2021;20(6):7-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.7>
4. Хмара В.В., Головинский С.В., Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Медицинское сопровождение умершего донора со смертью головного мозга. *Здравоохранение*. 2021;(3):35-43. Khmara UV, Golovinskiy SV, Shcherba AE, Dziadzko AM, Rummo OO. Medical management of brain-dead organ donor. *Healthcare*. 2021;(3):35-43.
5. Калачик О.В. Донорзависимые факторы риска развития ранней дисфункции аллографта при трупной трансплантации почки. *Медицинские новости*. 2018;(4):37-41.

- Kalachyk AV. Donor related early allograft dysfunction risk factors in cadaveric kidney transplantation. *Meditsinskie novosti*. 2018;(4):37-41.
7. Щерба А.Е., Кузьменкова Л.Л., Ефимов Д.Ю., Носик А.В., Прилуцкий П.С., Коротков С.В. и др. Факторы риска и прогнозирование бактериальных осложнений при трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023;28(3):10-20. DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-10-20>
- Shcherba AE, Kuzmenkova LL, Efimov DJ, Nosik AV, Prilutsky PS, Korotkov SV, et al. Risk factors and prediction of bacterial complications in liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2023;28(3):10-20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-3-10-20>
8. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M, et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. *Am J Transplant*. 2021 Feb;21(2):689-702. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16178>
9. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015. 117 с. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://diakonlab.ru/files/ComplexLabDiagVVV2014.pdf>
- Velkov VV. Comprehensive laboratory system for diagnosing diseases and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. 2015. 117 p. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://diakonlab.ru/files/ComplexLabDiagVVV2014.pdf> (In Russ.).
10. Хмара В.В., Липницкий А.Л., Тюрин Е.О., Дзядзько А.М., Супрун В.Е., Горовикова, М.М. и др. Констатация смерти головного мозга: учеб.-метод. пособие. Минск: Альфа-книга; 2022. 75 с.
- Khmara VV, Lipnitskiy AL, Tyurin EO, Dziadzko AM, Suprun VE, Gorovikova, M.M. Suprun VE, Gorovikova MM, et al. Determination of brain death: educational method. allowance. Minsk: Alpha-book; 2022. 75 p. (In Russ.).
11. Дудко В.А., Субботина Е.А., Политов И.В., Липницкий А.Л., Кулик А.С., Марочков А.В. Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.1.59>
- Dudko VA, Subbotina EA, Politov IV, Lipnitskiy AV, Kulik AS, Marochkov AV. Dynamics of C-reactive protein in blood serum during anesthesiological support of surgical interventions. *Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University*. 2020;19(1):59-65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.1.59>
12. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, Steeds RP, Wilson IC, Thompson RD, Mascaro JG, Bonser RS. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation*. 2009 Aug 27;88(4):582-588. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b11e5d>
13. Oconnor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care*. 2004 Aug;32(4):465-70. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X0403200402>
14. Стулина И.Д., ред. Диагностика смерти мозга. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2010. 112 с.
15. Stulin, ID, editor. Brain death diagnosis. M.: GEOTAR–Media; 2010. 112 p. (In Russ.).
16. Липницкий А.Л., Марочков А.В. Динамика уровня С-реактивного белка у потенциальных доноров органов и тканей. В: Хирургия Беларуси – состояние и развитие: сб. материалов науч.-практ. конф., 2023, 12-13 окт., Могилев. Минск; 2023 г. С. 901-903. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/38181>
- Lipnitski AL, Marochkov AV. Dynamics of the level of C-reactive protein in potential donors of organs and tissues. In: Surgery of Belarus – state and development: collection. scientific and practical materials conf., 2023, October 12-13, Mogilev. Minsk; 2023. P. 901-903. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/38181> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Липницкий Артур Леонидович, к.м.н., доцент, врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения по координации забора органов и тканей для трансплантации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; доцент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>
e-mail: Marochkov@mail.ru

Artur L. Lipnitski, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Anesthesiologist-Resuscitator (Head) at the Department of Organs and Tissues Retrieval for Transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital; Associate Professor of the branch of the Departments of Anesthesiology and Resuscitation with the course of Advanced Training and Retraining, and Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Alexey V. Marochkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Anesthesiologist-Resuscitator at the Anesthesiology and Resuscitation Department, Mogilev Regional Clinical Hospital; Professor of the branch of the Departments of Anesthesiology and Resuscitation with the course of Advanced Training and Retraining, and Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>
e-mail: Marochkov@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Липницкий Артур Леонидович
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Artur L. Lipnitski
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 17.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 23.09.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024



Уровень матричной металлопротеиназы-3 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-3 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии С5 и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

В. В. Берещенко, А. Н. Лызигов

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить уровни матричной металлопротеиназы-3 (ММП-3), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-3 (ТИМП-3) в плазме пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в стадии С5 и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материал и методы. Объектом исследования явились пациенты в терминальной стадии хронической болезни почек и пациенты с первичными грыжами передней брюшной стенки. Концентрации ММП-3, ТИМП-1, ТИМП-3 определяли в плазме с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В плазме крови у пациентов с ХБП, находящихся на диализной заместительной терапии, отмечается статистически значимое повышение уровня ММП-3, медиана которой составила 185,77 нг/мл, при соотношении с пациентами других анализируемых групп – 45,09 нг/мл и 41,05 нг/мл ($p < 0,001$). Уровень ТИМП-1 (158,85 нг/мл) в плазме статистически был значимо выше у пациентов с ХБП в стадии С5, чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки – 33,16 нг/мл и группой сравнения – 73,46 нг/мл ($p < 0,001$). В то же время уровень ТИМП-1 определялся также статистически значимо выше в группе сравнения, чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки ($p < 0,001$). Показатель медианы ТИМП-3 – 35726,43 пг/мл у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и у пациентов с ХБП в стадии С5 – 35313,70 пг/мл был статистически значимо выше в сравнении с показателем в группе контроля – 17974,80 пг/мл ($p < 0,001$).

Заключение. Выявленные закономерности могут указывать на деструктивные воспалительные изменения и дегенерацию соединительной ткани у пациентов с ХБП, находящихся на диализной заместительной терапии.

Ключевые слова: матричная металлопротеиназа-3, тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы-1, ингибитор матричной металлопротеиназы-3, хроническая болезнь почек, грыжи передней брюшной стенки

Вклад авторов. Берещенко В.В.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала и создание образцов, анализ полученных данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование статьи, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лызигов А.Н.: обсуждение данных, редактирование рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения НИОК(Т)Р «Разработать методы диагностики и патогенетического лечения хронических прогрессирующих заболеваний паренхиматозных органов и связанных с ними состояний, сопровождающихся нарушением процессов регенерации», номер госрегистрации 20190387 от 29.03.2019.

Для цитирования: Берещенко ВВ, Лызигов АН. Уровень матричной металлопротеиназы-3 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-3 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии С5 и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(4):60–67. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-07>

Level of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with chronic kidney disease in stage C5 and in patients with anterior abdominal wall hernias

Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objectives. To determine the level of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 (TIMP-3) in the plasma of patients with chronic kidney disease (CKD) in stage C5, and in patients with anterior abdominal wall hernias.

Materials and methods. The object of the study were patients in the terminal stage of chronic kidney disease and patients with primary anterior abdominal wall hernias. MMP-3, TIMP-1 and TIMP-3 concentrations were determined in plasma by enzyme immunoassay.

Results. There was a statistically significant increase in the level of MMP-3, the median of which was 185,77 ng/ml, with the ratio with patients of other analysed groups – 45,09 ng/ml and 41,05 ng/ml ($p < 0,001$) in plasma of patients with CKD on dialysis replacement therapy. The plasma TIMP-1 level (158,85 ng/ml) was statistically significantly higher in patients with C5 stage CKD than in patients with anterior abdominal wall hernia – 33,16 ng/ml and comparison group – 73,46 ng/ml ($p < 0,001$). At the same time, the level of TIMP-1 was also statistically significantly higher in the comparison group than in patients with anterior abdominal wall hernias ($p < 0,001$). The median value of TIMP-3 – 35726,43 pg/ml in patients with anterior abdominal wall hernias and in patients with C5 stage CKD – 35313,70 pg/ml was statistically significantly higher in comparison with the control group – 17974,80 pg/ml ($p < 0,001$).

Conclusion. The obtained patterns may indicate pronounced inflammatory processes and connective tissue degradation in patients with chronic kidney disease undergoing dialysis replacement therapy.

Keywords: *matrix metalloproteinase-3, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3, chronic kidney disease, anterior abdominal wall hernia*

Author contributions. Bereshchenko V.V.: study concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication; Lyzikov A.N.: discussing data, editing the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the Research, Development, Experimental and Technological Work “To develop methods for the diagnosis and pathogenetic treatment of chronic progressive diseases of the parenchymal organs and related conditions accompanied by a violation of the regeneration processes”, number of State registration 20190387 dated 03.29.2019.

For citation: *Bereshchenko VV, Lyzikov AN. Level of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with chronic kidney disease in stage C5 and in patients with anterior abdominal wall hernias. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):60–67. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-07>*

Введение

Сегодня многие исследователи активно изучают различные регуляторы патологических состояний, в том числе и металлопротеиназы (ММП). Одним из членов данного семейства является цинк-содержащая ММП-3, или стромелизин-1. У млекопитающих ММП-3 состоит из 475–478 аминокислот и его аминокислотная последовательность высоко специфична для разных видов и родов [1]. ММП-3 способна разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса (ВМ), включая матричные белки, факторы роста, протеазы, поверхностные рецепторы и молекулы адгезии. В частности, этот фермент может перерабатывать различные про-ММП, и таким образом, синтез и ак-

тивация ММП-3 являются первым действием, запускающим процесс деградации ВМ [2–5], в том числе и процесс клеточного фибринолиза [6]. Однако кроме деструктивной деятельности она участвует в процессе ремоделирования тканей в нормальных физиологических процессах, регенерации ран, в эмбриональном развитии. ММП-3 представляет собой экзокринный белок, который обычно секретируется посредством экзоцитоза и внеклеточных везикул. Исследователи извлекали экзосомы синовиальных фибробластов, обработанных интерлейкином-1 бета, и обнаружили в них ММП-3, хотя уровень ее был низким [7].

Природным ингибитором ММП-3 является ТИМП-1. Несмотря на то, что ТИМП-1 влияет

также на другие металлопротеиназы — ММП-1, ММП-2, все же большинство исследователей считают его тканевым ингибитором ММП-3. При его взаимодействии с ММП-3 он полностью становится недоступным для других биологически активных субстанций. Мутации, которые нарушают ТИМР-1, оказывают аналогичное влияние на активность ММП-1, ММП-2 и ММП-3, за исключением замены аланина на треонин, которая снижала активность для ММП-1 в 17 раз больше, чем для ММП-3 [8–12]. Однако имеются публикации, где ряд авторов считает ТИМР-3 естественным ингибитором ММП-3 [13–15]. Еще в начале текущего столетия исследователи предположили, что баланс между ММП и ТИМР важен для целостности ВМ, а протеолитические изменения, опосредованные этими молекулами, могут приводить к различным патологическим состояниям [16].

Известно, что ММП-3 является тканеспецифичным фактором в онтогенезе развития нижней челюсти [17], участвует в дифференцировке стволовых клеток [18, 19]. Ингибирование экспрессии ММП-3 у пациентов с остеосаркомой, раком яичников, раком щитовидной железы приводило к уменьшению миграции опухолевых клеток [20–23]. Отдельные исследователи считают, что ММП-3 является одним из факторов, способствующих воспалению в различных частях тела — в центральной и периферической нервной системе [24–26], развитию атеросклероза и ревматической болезни сердца [27–29], прогрессии заболеваний опорно-двигательного аппарата (деградации хрящевого матрикса, возникновению и развитию остеоартрита) [30–32].

Изучение ММП-3 и ТИМР-1 у разной категории пациентов будет способствовать разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний и расширит диапазон знаний о ММП-3.

Цель исследования

Определить уровни ММП-3, ТИМР-1 и ТИМР-3 в плазме крови пациентов с ХБП в стадии С5 и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материалы и методы

После получения информированного согласия на участие в исследовании была изучена плазма пациентов, получавших лечение в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (У «ГОСКБ») — первая основная группа. Вторая основная группа — пациенты с грыжами передней брюшной стенки, проходившие лече-

ние в хирургических отделениях У «ГОСКБ» и государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4» (ГУЗ «ГГКБ № 4»). Группу сравнения составили пациенты без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани, которые лечились в ГУЗ «ГГКБ № 4».

Первую основную группу составили 39 пациентов с ХБП в стадии С5, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа У «ГОСКБ». Мужчин было 21 (53,85 %), женщин — 18 (46,15 %). Медиана возраста пациентов составила 60,00 [48,00; 67,00] лет. На перитонеальном диализе находились 9 (23,08 %) пациентов, на гемодиализе — 30 (76,92 %).

Вторую основную группу составили 24 пациента, находящиеся на лечении в хирургических отделениях У «ГОСКБ» и ГУЗ «ГГКБ № 4» с грыжами передней брюшной стенки. Мужчин было 14 (58,33 %), женщин — 10 (41,67 %). Медиана возраста пациентов составила 51,00 [40,50; 61,50] год. В этой группе у пациентов преобладали первичные паховые, бедренные и пупочные грыжи — 23 (95,83 %). Грыжа белой линии живота была у 1 пациента — 4,17 %. Забор плазмы крови у данной группы пациентов проводился перед оперативным вмешательством.

Группу сравнения составили 25 пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ «ГГКБ № 4» по поводу других заболеваний, без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 49,00 (38,00; 56,00) лет. Мужчин было 12 (48,00 %), женщин — 13 (52,00 %).

С целью исключения на момент исследования явлений резорбции костной ткани нами определялись продукты деградации коллагена первого типа — концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) в плазме крови пациентов основных групп и группы сравнения.

Количественный анализ ММП-3, ТИМР-1, ТИМР-3, NTX-N, CTX-C проводился на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» методом иммуноферментного анализа. Были использованы диагностикумы Elabscience Biotechnology Inc для определения человеческого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 ELISA Kit, человеческого ингибитора матриксной металлопротеиназы-3 ELISA Kit и человеческой матриксной металлопротеиназы-3 ELISA Kit с чувствительностью для ММП-3 — 0,1 нг/мл, для ТИМР-1 — 0,1 нг/мл, ТИМР-3 — 37,5 пг/мл. Учет результатов проводили с помощью микропланшетного спектрофотометра Sunrise (Tecan

Austria GmbH) при длине волны 450 нм. В качестве образцов использовали плазму крови пациентов, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Подготовку реакционных смесей проводили согласно инструкции производителя тест-систем.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica, 13.0 (Trial-версия). Нормальность распределения числовых признаков определялась с помощью теста Shapiro — Wilk (W). Учитывая, что распределение числовых признаков отличалось от нормального, данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Сравнительный анализ число-

вых данных проводили с использованием тестов Kruskal — Wallis (H) и Mann — Whitney (U). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами были проведены исследования по изучению уровней СТХ-С и NTX-N в трех группах сравнения, которые показали: в сравниваемых группах данные показатели были в пределах общепринятой нормы, что указывало на отсутствие признаков резорбции костной ткани и могло повлиять на уровень ММП-3, ТИМП-1, ТИМП-3 (таблица 1) [33].

Таблица 1. Биохимические показатели резорбции костной ткани
Table 1. Biochemical indicators of bone tissue resorption

Показатель	Первая основная группа	Вторая основная группа	Группа сравнения
СТХ-С, нг/мл	0,2918 [0,1936; 0,6014]	0,436020 [0,231110; 1,701050]	0,5335 [0,3976; 1,3523]*
NTX-N, нг/мл	1,0385 [0,8221; 1,8049]	0,829330 [0,591635; 0,829330]	0,8221 [0,6587; 1,1683]

*Различия статистически значимы в сравнении между группами.

На первом этапе был проведен сравнительный анализ в трех изучаемых группах с использованием критерия Kruskal — Wallis. Результаты анализа показали статистически значимые различия между изучаемыми группами пациентов: для ММП-3 — $H = 51,817$; $p < 0,001$, для ТИМП-1 — $H = 45,236$; $p < 0,001$, для ТИМП-3 — $H = 11,263$; $p = 0,0036$. При сравнительном анализе с использованием критерия Mann — Whitney выявлено, что уровень ММП-3 у пациентов с ХБП в стадии С5 составлял 185,77 [141,39; 275,75] нг/мл и был статистически значимо выше, чем у пациентов второй основной группы и группы сравнения ($p < 0,001$). При сравнении уровней ММП-3 у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 45,09 [32,13; 71,15] нг/мл и пациентов без видимых признаков дисплазии соединительной ткани — 41,05 [25,93; 64,40] нг/мл статистически значимых изменений в данном показателе отмечено не

было (рисунок 1). В это же время, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки отмечались статистически значимо низкие показатели ТИМП-1 — 33,16 [2,80; 61,64] нг/мл в сравнении с пациентами из группы сравнения — 73,46 [43,11; 116,04] нг/мл ($p < 0,001$) и первой основной группы — 158,85 [110,81; 193,23] нг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 2).

При сравнении показателей ТИМП-3 у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 35726,43 [30098,42; 38729,54] пг/мл и уровня ТИМП-3 в плазме крови пациентов с ХБП — 35313,70 [15012,62; 40877,75] пг/мл не отмечалось значимых различий ($p > 0,05$). В то же время у этих групп пациентов ТИМП-3 был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов без признаков дисплазии соединительной ткани — 17974,80 [9026,50; 33531,93] пг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 3).

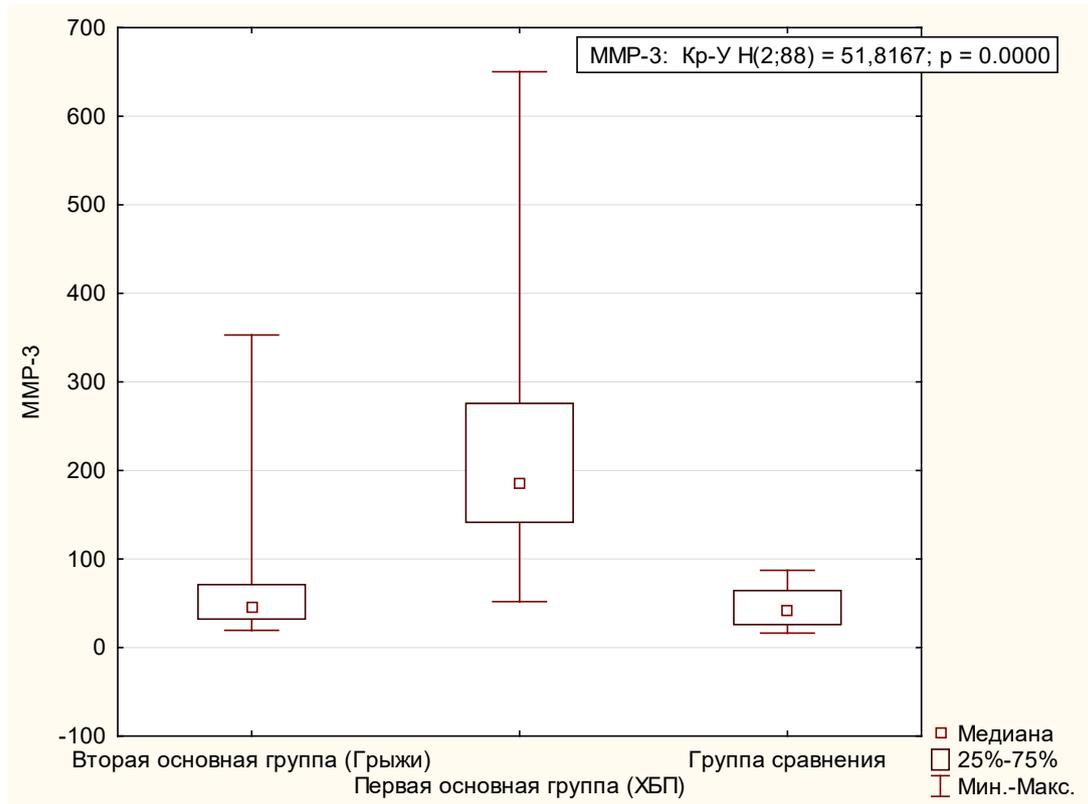


Рисунок 1. Уровень ММП-3 в сравниваемых группах
 Figure 1. MMP-3 level in compared groups

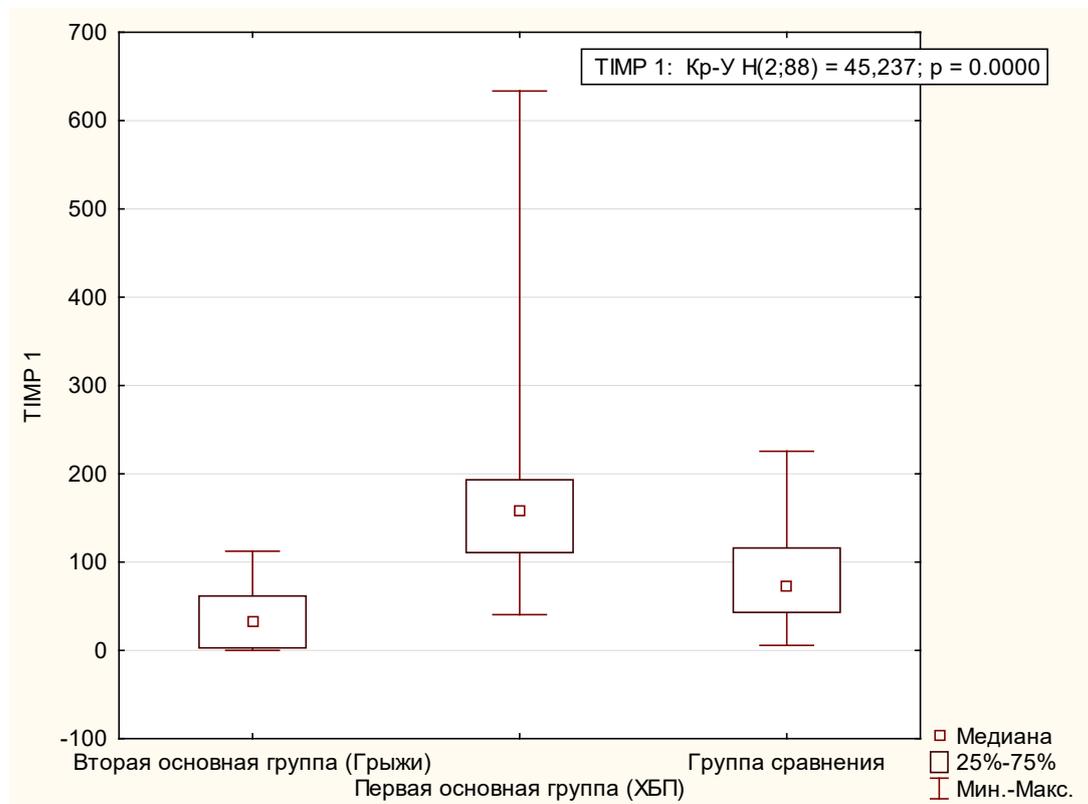


Рисунок 2. Уровень ТИМП-1 в сравниваемых группах
 Figure 2. TIMP-1 level in compared groups

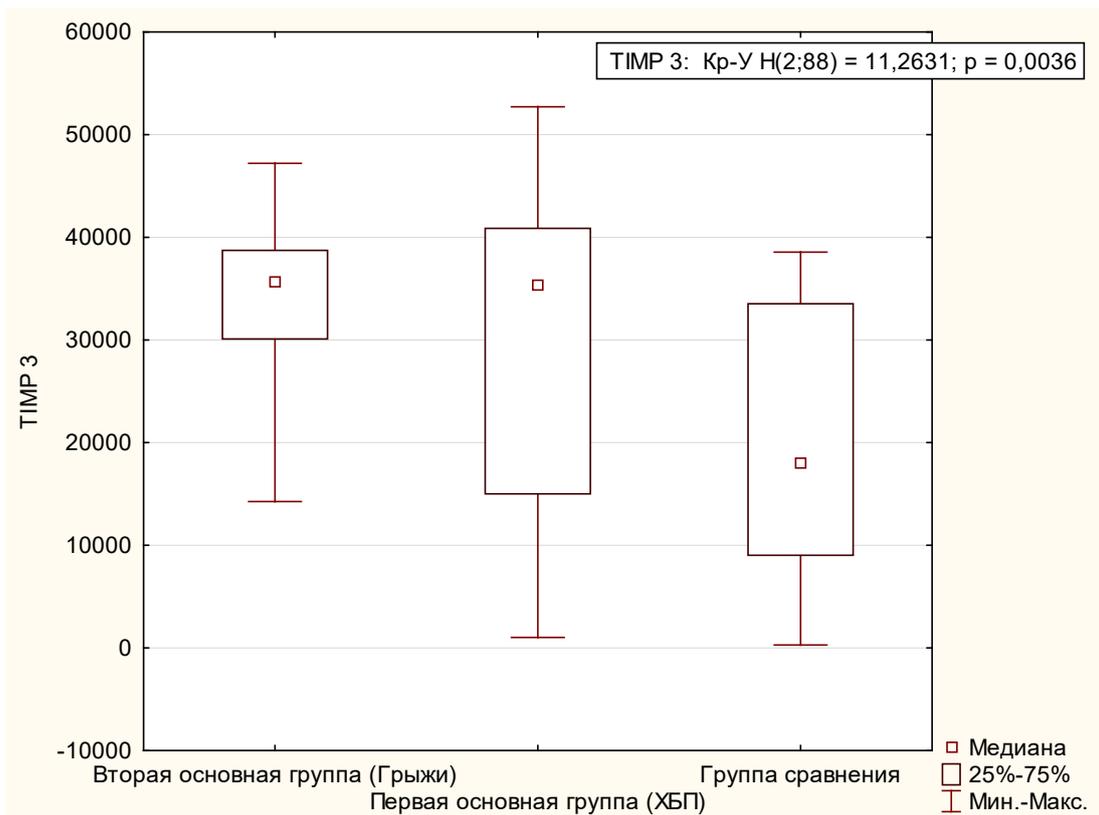


Рисунок 3. Уровень ТИМП-3 в сравниваемых группах
Figure 3. TIMP-3 level in compared groups

Проведя сравнительный анализ с использованием критерия Mann – Whitne у пациентов с ХБП, находящихся на перитонеальном диализе и гемодиализе, мы не выявили статистически значимых различий. У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, уровень ММП-3 составил 154,49 [135,49; 190,26] нг/мл, ТИМП-1 — 127,60 [107,82; 158,85] нг/мл, ТИМП-3 — 37865,94 [36939,85; 41154,73] пг/мл; на гемодиализе — уровень ММП-3 составил 191,67 [166,85; 324,47] нг/мл, ТИМП-1 — 163,28 [137,50; 193,23] нг/мл, ТИМП-3 — 27572,97 [12623,55; 40785,84] пг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Заключение

У пациентов с ХБП в стадии С5 отмечается в плазме крови высокий уровень ММП-3 — 185,77 нг/мл в сравнении и с пациентами с грыжами передней брюшной стенки (45,09 нг/мл), и с пациентами группы сравнения без видимой дисплазии

соединительной ткани (41,05 нг/мл), это практически четырехкратное превышение ($p < 0,001$). Кроме того, уровень ТИМП-1 (158,85 нг/мл) был статистически значимо выше в группе пациентов с ХБП в стадии С5 в сравнении с пациентами с грыжами передней брюшной стенки (33,16 нг/мл) и группой сравнения (73,46 нг/мл) ($p < 0,001$). А уровни ТИМП-3 у пациентов с грыжами передней брюшной стенки (35726,43 пг/мл) и у пациентов с ХБП в стадии С5 (35313,70 пг/мл) были статистически значимо выше в сравнении с группой сравнения (17974,80 пг/мл) ($p < 0,001$). Данные факты указывают на деструктивные воспалительные изменения и деградацию соединительной ткани у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализной заместительной терапии. В нашем исследовании уровень ММП-3, ТИМП-1, ТИМП-3 у пациентов с ХБП в стадии С5 не имел статистических различий с разными видами экстракорпоральной детоксикации.

Список литературы / References

1. Wan J, Zhang G, Li X, Qiu X, Ouyang J, Dai J, Min S. Matrix Metalloproteinase 3: A Promoting and Destabilizing Factor in the Pathogenesis of Disease and Cell Differentiation. *Front Physiol.* 2021;12:663978. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978>

2. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>

3. Pinto AF, Terra RM, Guimarães JA, Kashiwagi M, Nagase H, Serrano SM, et al. Structural features of the reprolysin atrolysin C and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;347(3):641-648. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.143>
4. Van Hove I, Lemmens K, Van de Velde S, Verslegers M, Moons L. Matrix metalloproteinase-3 in the central nervous system: a look on the bright side. *J Neurochem*. 2012;123(2):203-216. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07900.x>
5. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
6. Лайнен Г.Р. Матричные металлополимеразы и фибринолитическая активность клеток. *Биохимия*. 2002;67(1):107-115.
- Lainen G.R. Matrix metalloproteinases and fibrinolytic activity of cells. *Biochemistry*. 2002; 67(1):107-115. (In Russ.).
7. Kato T, Miyaki S, Ishitobi H, Nakamura Y, Nakasa T, Lotz MK, et al. Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R163. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4679>
8. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1477(1-2):267-283. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(99\)00279-4](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(99)00279-4)
9. Gomis-Rüth FX, Maskos K, Betz M, Bergner A, Huber R, Suzuki K, et al. Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1. *Nature*. 1997;389(6646):77-81. DOI: <https://doi.org/10.1038/37995>
10. Nagase H, Suzuki K, Cawston TE, Brew K. Involvement of a region near valine-69 of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in the interaction with matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1). *Biochem J*. 1997;325 (Pt 1) (Pt 1):163-167. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj3250163>
11. Huang W, Meng Q, Suzuki K, Nagase H, Brew K. Mutational study of the amino-terminal domain of human tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) locates an inhibitory region for matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1997;272(35):22086-22091. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.35.22086>
12. Caterina NC, Windsor LJ, Yermovsky AE, Bodden MK, Taylor KB, Birkedal-Hansen H, et al. Replacement of conserved cysteines in human tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J Biol Chem*. 1997;272(51):32141-32149. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.32141>
13. Välimäki J, Uusitalo H. Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-9, and TIMP-1, TIMP-2 and TIMP-3) and markers for vascularization in functioning and non-functioning bleb capsules of glaucoma drainage implants. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):450-456. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.12654>
14. Tong Z, Liu Y, Chen B, Yan L, Hao D. Association between MMP3 and TIMP3 polymorphisms and risk of osteoarthritis. *Oncotarget*. 2017;8(48):83563-83569. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18745>
15. Srivastava P, Kapoor R, Mittal RD. Impact of MMP-3 and TIMP-3 gene polymorphisms on prostate cancer susceptibility in North Indian cohort. *Gene*. 2013;530(2):273-277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.087>
16. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278(14):11888-11896. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209196200>
17. Chin JR, Werb Z. Matrix metalloproteinases regulate morphogenesis, migration and remodeling of epithelium, tongue skeletal muscle and cartilage in the mandibular arch. *Development*. 1997;124(8):1519-1530. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.124.8.1519>
18. Yamada Y, Nakamura-Yamada S, Umemura-Kubota E, Baba S. Diagnostic Cytokines and Comparative Analysis Secreted from Exfoliated Deciduous Teeth, Dental Pulp, and Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for Functional Cell-Based Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5900. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20235900>
19. Alexander CM, Selvarajan S, Mudgett J, Werb Z. Stromelysin-1 regulates adipogenesis during mammary gland involution. *J Cell Biol*. 2001;152(4):693-703. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.152.4.693>
20. Huang JF, Du WX, Chen JJ. Elevated expression of matrix metalloproteinase-3 in human osteosarcoma and its association with tumor metastasis [published correction appears in J BUON. 2016 Mar-Apr;21(2):527]. *J BUON*. 2016;21(1):235-243.
21. Chen CL, Zhang L, Jiao YR, Zhou Y, Ge QF, Li PC, et al. miR-134 inhibits osteosarcoma cell invasion and metastasis through targeting MMP1 and MMP3 in vitro and in vivo. *FEBS Lett*. 2019;593(10):1089-1101. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13387>
22. Zheng J, Zhou Y, Li XJ, Hu JM. MiR-574-3p exerts as a tumor suppressor in ovarian cancer through inhibiting MMP3 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(16):6839-6848. DOI: <https://doi.org/10.26355/eurev.201908.18723>
23. Ma Y, Cang S, Li G, Su Y, Zhang H, Wang L, et al. Integrated analysis of transcriptome data revealed MMP3 and MMP13 as critical genes in anaplastic thyroid cancer progression [published correction appears in J Cell Physiol. 2024 Jun;239(6):e31260. doi: 10.1002/jcp.31260]. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):22260-22271. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28793>
24. De Groef L, Andries L, Lemmens K, Van Hove I, Moons L. Matrix metalloproteinases in the mouse retina: a comparative study of expression patterns and MMP antibodies. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0176-y>
25. Nishida K, Kuchiiwa S, Oiso S, Futagawa T, Masuda S, Takeda Y, et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase-3 in the dorsal root ganglion of rats with paclitaxel-induced neuropathy. *Cancer Sci*. 2008;99(8):1618-1625. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00877.x>
26. Andries L, Van Hove I, Moons L, De Groef L. Matrix Metalloproteinases During Axonal Regeneration, a Multifactorial Role from Start to Finish. *Mol Neurobiol*. 2017;54(3):2114-2125. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9801-x>
27. Huang XY, Han LY, Huang XD, Guan CH, Mao XL, Ye ZS. Impact of 5A/6A polymorphism of matrix metalloproteinase-3 on recurrent atherosclerotic ischemic stroke in Chinese. *Int J Neurosci*. 2016;126(10):936-941. DOI: <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1088013>
28. Ghaffarpour S, Ghazanfari T, Kabudanian Ardestani S, Pourfarzam S, Fallahi F, Shams J, et al. Correlation between MMP-9 and MMP-9/ TIMPs Complex with Pulmonary Function in Sulfur Mustard Exposed Civilians: Sardasht-Iran Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2017;20(2):74-82.
29. Hu W, Ye Y, Yin Y, Sang P, Li L, Wang J, et al. Association of matrix metalloprotease 1, 3, and 12 polymorphisms with rheumatic heart disease in a Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0538-4>
30. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Панасюк Е.Ю., Смирнов А.В., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Взаимосвязь уровня матричной металлопротеиназы-3 и деструктивных изменений суставов при раннем и развернутом ревматоидном артрите. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):13-18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688513-18>
- Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Karateev DE, Panasyuk EYu, Smirnov AV, Cherkasova MV, Nasonov EL. Relationship

between matrix metalloproteinase-3 levels and articular destructive changes in early and extended rheumatoid arthritis *Therapeutic archive*. 2016;88(5):13-18. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688513-18>

31. Behrendt P, Preusse-Prange A, Klüter T, Haake M, Rolauffs B, Grodzinsky AJ, et al. IL-10 reduces apoptosis and extracellular matrix degradation after injurious compression of mature articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(11):1981-1988.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.016>

32. Belluzzi E, Olivotto E, Toso G, Cigolotti A, Pozzuoli A, Biz C, et al. Conditioned media from human osteoarthritic synovium induces inflammation in a synovial cell line. *Connect Tissue Res*. 2019;60(2):136-145.

DOI: <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1470167>

33. Берещенко В.В., Лызигов А.Н., Кондрачук А.Н. Сравнительная характеристика уровня матричной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):41-47.

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

Bereshchenko VV, Lyzikov AN, Kondrachuk AN. Comparative description of the levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):41-47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

Информация об авторах / Information about the authors

Берещенко Валентин Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Лызигов Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Valentin V. Bereshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.3, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Anatoly N. Lyzikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of cardiovascular surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Берещенко Валентин Владимирович

e-mail: val_71@inbox.ru

Valentin V. Bereshchenko

e-mail: val_71@inbox.ru

Поступила в редакцию / Received 07.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 11.09.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024



Кровоток в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных от здоровых матерей: исследование показателей

А. С. Александрович

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать кровоток в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных, матери которых не имели осложнений во время беременности, с использованием доплеровского ультразвука.

Материалы и методы. Обследовано 123 новорожденных. Параметры включали гендерное распределение, антропометрию и здоровье. Ультразвуковое обследование включало нейросонографию с доплерографией сосудов мозга и исследование магистральных сосудов шеи с использованием микроконвексного и линейного датчиков.

Результаты. Нейросонография не выявила патологий мозга. Допплерометрия сосудов мозга: в передней мозговой артерии индекс резистентности — $0,62 \pm 0,07$, пульсационный индекс — $1,08 \pm 0,17$; в средней мозговой артерии индекс резистентности — $0,66 \pm 0,09$, пульсационный индекс — $1,14 \pm 0,32$. Ультразвуковое исследование магистральных сосудов шеи: в общей сонной артерии индекс резистентности — $0,64 \pm 0,05$ (слева) и $0,66 \pm 0,04$ (справа), пульсационный индекс — $1,34 \pm 0,16$ (слева) и $1,37 \pm 0,13$ (справа); во внутренней сонной артерии индекс резистентности — $0,54 \pm 0,04$ (слева) и $0,56 \pm 0,05$ (справа), пульсационный индекс — $1,19 \pm 0,11$ (слева) и $1,21 \pm 0,12$ (справа); в наружной сонной артерии индекс резистентности — $0,74 \pm 0,04$ (слева) и $0,76 \pm 0,05$ (справа), пульсационный индекс — $1,39 \pm 0,09$ (слева) и $1,41 \pm 0,12$ (справа). Значения указывают на хорошую эластичность сосудов и низкое сопротивление кровотоку; различия между левой и правой сторонами сосудов объясняются анатомией и незначимы.

Заключение. Исследование подчеркивает важность своевременной диагностики нарушений и наблюдения за состоянием кровоснабжения центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде. Данные могут служить эталоном для дальнейших исследований и разработки стандартов диагностики и лечения патологий, связанных с нарушением мозговой гемодинамики.

Ключевые слова: церебральный кровоток, магистральные сосуды шеи, новорожденные, доплерометрия, нейросонография, индекс резистентности, пульсационный индекс, эластичность сосудов

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Александрович АС. Кровоток в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных от здоровых матерей: исследование показателей. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):68–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-08>

Blood flow in cerebral vessels and main vessels of the neck in newborns from healthy mothers: exploring the parameters

Aliaksandr S. Aleksandrovich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To analyse of blood flow in the cerebral and main vessels of the neck in newborns whose mothers had no complications during pregnancy using Doppler ultrasound.

Materials and methods. 123 newborns were examined. The parameters included gender distribution, anthropometry, and health. Ultrasound examination included neurosonography with dopplerography of brain vessels and examination of the main vessels of the neck using microconvex and linear sensors.

Results. Neurosonography did not reveal any brain pathologies. Dopplerometry of cerebral vessels: in the anterior cerebral artery, the resistance index is 0.62 ± 0.07 , the pulsation index is 1.08 ± 0.17 ; in the middle cerebral artery, the

resistance index is 0.66 ± 0.09 , the pulsation index is 1.14 ± 0.32 . Ultrasound examination of the main vessels of the neck: in the common carotid artery, the resistance index is 0.64 ± 0.05 (left) and 0.66 ± 0.04 (right), the pulsation index is 1.34 ± 0.16 (left) and 1.37 ± 0.13 (right); in the internal carotid artery, the resistance index is 0.54 ± 0.04 (left) and 0.56 ± 0.05 (right), the pulsation index is 1.19 ± 0.11 (left) and 1.21 ± 0.12 (right); in the external carotid artery, the resistance index is 0.74 ± 0.04 (left) and 0.76 ± 0.05 (right), the pulsation index is 1.39 ± 0.09 (left) and 1.41 ± 0.12 (right). The values indicate good vascular elasticity and low resistance to blood flow; the differences between the left and right sides of the vessels are explained by anatomy and are insignificant.

Conclusion. The study emphasizes the importance of timely diagnosis of disorders and monitoring of the state of blood supply to the central nervous system in the neonatal period. The data can serve as a reference for further research and development of standards for the diagnosis and treatment of pathologies associated with impaired cerebral hemodynamics.

Keywords: cerebral blood flow, main vessels of the neck, newborns, Doppler ultrasound, neurosonography, resistance index, pulsation index, vascular elasticity

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship

For citation: Aleksandrovich AS. Blood flow in cerebral vessels and main vessels of the neck in newborns from healthy mothers: exploring the parameters. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):68–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-08>

Введение

Исследование кровотока в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных от здоровых матерей является критически важным направлением в неонатологии. Такой анализ позволяет своевременно обнаружить потенциальные нарушения в развитии ЦНС, что имеет огромное значение для реализации коррекционных мероприятий. Раннее выявление этих нарушений улучшает прогноз развития ребенка, повышает качество его жизни и минимизирует риски возникновения серьезных неврологических заболеваний [1–3].

Понимание физиологических показателей мозгового кровотока у новорожденных играет важную роль в разработке стандартов диагностики и лечения различных патологий, связанных с церебральным кровообращением. Эти знания позволяют медицинским специалистам проводить более точную диагностику и назначать эффективное лечение, что способствует улучшению исходов для пациентов. Особенно важно это в контексте профилактики и лечения перинатальных повреждений головного мозга, которые могут стать причиной неврологических осложнений. Статистические данные показывают, что около 10–15 % новорожденных имеют перинатальные повреждения головного мозга, что подчеркивает важность данного исследования [4, 5].

Исследование кровотока в магистральных сосудах шеи также играет важную роль, так как эти сосуды отвечают за доставку крови к мозгу. Нарушения в этих сосудах могут приводить к снижению мозгового кровообращения и развитию гипоксии, что в свою очередь может вызвать серьезные неврологические осложнения. По данным исследований, около 25 % всех слу-

чаев инсультов у детей связано с патологией магистральных сосудов шеи, что подчеркивает важность ранней диагностики и своевременного лечения [6].

Таким образом, сопоставление кровотока как в магистральных сосудах шеи, так и в церебральных сосудах позволяет комплексно оценить состояние кровообращения у новорожденных. Нарушения в одной из этих систем могут оказывать значительное влияние на развитие нервной системы и общее состояние здоровья ребенка. Поэтому интегрированный подход, включающий изучение обоих типов сосудов, способствует более точной и всесторонней оценке состояния новорожденных [2, 6].

Полученные данные о результатах исследования кровотока углубляют понимание физиологических процессов в мозге новорожденных и могут быть использованы для разработки новых методов лечения и профилактики неврологических заболеваний, что в свою очередь улучшит перинатальную помощь. Это позволит своевременно выявлять и корректировать отклонения в развитии, способствуя здоровью будущих поколений.

Информация о мозговом кровотоке у новорожденных от матерей с протекавшей без осложнений беременностью также может служить важным показателем для сравнения с новорожденными, чьи матери столкнулись с осложнениями беременности. Это позволит точнее определить влияние различных факторов на развитие мозга и разработать более эффективные стратегии лечения и профилактики. Сравнительный анализ поможет выделить ключевые факторы, обуславливающие перинатальные повреждения и неврологическую заболеваемость [7].

Проблема перинатальных повреждений и связанных с ними неврологических осложнений является одной из центральных в современной медицине. Применение ультразвуковых методов исследования позволяет выявлять сосудистые патологии даже на ранних этапах жизни, включая ранний неонатальный период. Исследования показывают, что до 80 % детей с инвалидностью имеют проблемы, коренящиеся в перинатальном периоде [8, 9].

Гипоксия, или дефицит кислорода, является ключевым патофизиологическим фактором, провоцирующим перинатальные повреждения ЦНС. Нарушения в мозговом кровообращении, обусловленные гипоксией, приводят к изменению метаболизма и энергетического обмена в нейронах, что вызывает их дисфункцию и гибель. Эти процессы увеличивают риск возникновения тяжелых неврологических заболеваний, таких как эпилепсия, энцефалопатия и гидроцефалия. По данным исследований, от 25 до 40 % детей, перенесших гипоксию, в дальнейшем испытывают различные формы неврологических нарушений [9–14].

Статистика показывает, что поражения мозга в перинатальном периоде составляют до 60 % всех детских неврологических заболеваний. Комплексное понимание механизмов, влияющих на развитие перинатальных повреждений и их последствий для кровообращения головного мозга, играет ключевую роль в снижении детской смертности и улучшении здоровья детей. Последние исследования подчеркивают необходимость углубленного изучения церебральной гемодинамики у новорожденных [15–17].

Цель исследования

Проанализировать кровоток в церебральных сосудах и магистральных сосудах шеи у новорожденных, матери которых не имели осложнений во время беременности, с использованием доплеровского ультразвука.

Материалы и методы

Данное исследование получило одобрение этического комитета. От всех матерей новорожденных было получено информированное согласие на участие их детей в исследовании после того, как они получили исчерпывающую информацию о целях исследования и возможных рисках, связанных с ним.

В ходе исследования, проведенного с 2017 по 2022 г., было обследовано 123 новорожденных: 60 мальчиков и 63 девочки. Критериями исключения были: родоразрешение в сроки гестации до 38 недель; дети с наличием у матери до начала беременности сопутствующих хронических заболеваний и/или с наличием нарушений здоровья, возникших во время беременности; многоплодная беременность; беременность, наступившая после экстракорпорального оплодотворения; состояние новорожденного по шкале Апгар через 5 минут после рождения менее 8 баллов; наличие пограничных состояний, отражающих реакции адаптации к внеутробному существованию.

Гендерное распределение, антропометрические показатели и состояние здоровья новорожденных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Физиологические параметры новорожденных: гендерное распределение, антропометрические показатели и состояние здоровья

Table 1. Physiological parameters of newborns: gender distribution, anthropometric indicators and health status

Параметр	Значение
Количество новорожденных	123
Процент мальчиков, %	49
Процент девочек, %	51
Беременность без осложнений	Все матери
Состояние новорожденных	Удовлетворительное
Средняя масса тела, г	3415±36,0
Средняя длина тела, см	53,7±2,8
Средняя окружность головы, см	34,8±1,3

С согласия матерей, выраженного письменно, и по назначению неонатолога новорожденные

прошли комплексное ультразвуковое обследование на вторые или третьи сутки жизни. Исследо-

вание проводилось на ультразвуковом аппарате экспертного класса «Волюсон 730 Эксперт» производства фирмы «Дженерал Электрик». В работе использовался электронный микроконвексный датчик с частотным диапазоном 7–12 МГц и элек-

тронный линейный датчик с частотным диапазоном 7–10 МГц [18]. Структурированное представление методики проведения нейросонографии и ультразвукового исследования магистральных сосудов шеи представлено в таблице 2.

Таблица 2. Структурированное представление методики проведения нейросонографии и ультразвукового исследования магистральных сосудов шеи

Table 2. Structured presentation of the technique of neurosonography and ultrasound examination of the main vessels of the neck

Методика исследования	Этап	Описание
Нейросонография с доплерометрией сосудов головного мозга	Подготовка пациента	Новорожденный находится в положении лежа на спине, голова слегка повернута
	Датчик	Электронный микроконвексный датчик (7–12 МГц)
	Передняя черепная ямка	Визуализация структур мозга в передней части черепа
	Средняя черепная ямка	Визуализация структур мозга в средней части черепа
	Сильвиевы борозды	Визуализация боковых желудочков и окружающих структур
	Сосудистые треугольники	Визуализация артерий и вен основания мозга
	Допплерометрия передней мозговой артерии	Оценка кровотока в передней мозговой артерии
	Допплерометрия средней мозговой артерии	Оценка кровотока в средней мозговой артерии (слева и справа)
	Допплерометрия вены Галена	Оценка кровотока в крупном венозном синусе головного мозга
Ультразвуковое исследование магистральных сосудов шеи	Подготовка пациента	Новорожденный находится в положении лежа на спине, шея слегка повернута в сторону
	Датчик	Электронный линейный датчик (7–10 МГц)
	Общая сонная артерия	Оценка анатомии, параметров и кровотока в общей сонной артерии
	Внутренняя сонная артерия	Оценка анатомии, параметров и кровотока во внутренней сонной артерии
	Наружная сонная артерия	Оценка анатомии, параметров и кровотока в наружной сонной артерии
Оцениваемые гемодинамические показатели в сосудах	Пиковая систолическая скорость	Оценка максимальной скорости кровотока во время систолы
	Конечная диастолическая скорость	Оценка скорости кровотока в конце диастолы
	Соотношение систолической и диастолической скоростей	Отношение скорости кровотока в систолу и диастолу
	Индекс резистентности (RI)	Оценка сопротивления кровотока в артерии
	Пульсационный индекс (PI)	Оценка эластичности сосудистой стенки

После обработки полученной информации количественные данные были представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения (s) и доверительного интервала, что обеспечивает точное представление распределения значений. Выбор статистических методов осуществлялся с учетом характера распределения переменных. В случае нормального распределения для сравнения двух независимых групп

использовался t-тест. В качестве критерия статистической достоверной значимости результатов рассматривается уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При нейросонографическом обследовании новорожденных не обнаружены патологические изменения в структурах мозга. Данные показывают нормальное развитие ЦНС и отсутствие от-

клонений. Анализ ширины сосудистых сплетений выявил симметрию и не выявил статистически значимых отличий. Данные, полученные в процессе исследования, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты стандартного нейросонографического обследования новорожденных
Table 3. Results of a standard neurosonographic examination of newborns

Параметр	Значение
Патологические изменения	Не выявлены
Физиологическое развитие ЦНС	Нормальное
Отклонения в функционировании ЦНС	Отсутствуют
Ширина сосудистых сплетений (левая сторона), мм	5,9±0,7
Ширина сосудистых сплетений (правая сторона), мм	6,2±0,6
Статистическая значимость различий сторон	p > 0,05

Сложность расположения передних мозговых артерий мешает точному определению стороны исследования при доплерографии. Соединяющая передние мозговые артерии передняя соединительная артерия нивелирует разницу между правой и левой передними мозговыми

артериями, что также усложняет точное определение стороны [18]. В таблице 4 представлены результаты исследования кровотока в передней мозговой артерии, полученные с помощью доплерографии.

Таблица 4. Данные, полученные в результате доплерографического исследования передней мозговой артерии
Table 4. Data obtained from the Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral artery

Показатель	Значение
Максимальная скорость, см/с	16,22±4,9
Конечная диастолическая скорость, см/с	5,98±2,42
Индекс резистентности	0,62±0,07
Пульсационный индекс	1,08±0,17
Соотношение систолической и диастолической скоростей	2,74±0,45
Средняя скорость кровотока, см/с	9,73±3,66
Амплитуда пульсовой волны, см/с	10,24±2,48

Анализ данных таблицы показывает следующие результаты. Максимальная скорость кровотока составляет 16,22 см/с с отклонением ±4,9 см/с. Этот показатель отражает скорость движения крови в фазу систолы, когда сердечная мышца сокращается. Конечная диастолическая скорость кровотока составляет 5,98 см/с с отклонением ±2,42 см/с, что характеризует скорость кровотока в фазу диастолы, когда сердечная мышца расслабляется.

Индекс резистентности равен 0,62±0,07, что указывает на низкое сопротивление кровотоку и высокую эластичность сосудов. Пульсационный индекс составляет 1,08±0,17, что отражает упру-

го-эластичные свойства сосудов и сопротивление кровотоку.

Соотношение систолической и диастолической скоростей равно 2,74±0,45, что представляет собой отношение максимальной скорости кровотока в систолу к конечной скорости в диастолу. Средняя скорость кровотока составляет 9,73 см/с с отклонением ±3,66 см/с, что указывает на среднюю скорость движения крови по артерии за один сердечный цикл.

Амплитуда пульсовой волны равна 10,24 см/с с отклонением ±2,48 см/с, что отражает разницу между максимальной и минимальной скоростями кровотока и связано с эластич-

ностью сосудистой стенки и сопротивлением кровотоку.

Таким образом, данные показатели находятся в пределах нормы и свидетельствуют о хорошем состоянии сосудов. Низкие значения индекса резистентности и нормальные пульсационные индексы указывают на удовлетворительную эла-

стичность и низкое сопротивление сосудов. Эти данные могут служить референтными значениями для дальнейших исследований и сравнений.

В таблице 5 содержится сводная информация, отражающая результаты исследований кровотока в левой и правой средней мозговой артерии.

Таблица 5. Данные параметров кровотока в средней мозговой артерии, полученные в ходе исследования

Table 5. Data of blood flow parameters in the middle cerebral artery obtained during the study

Показатель	Левая сторона	Правая сторона
Максимальная скорость, см/с	21,4±8,23	18,1±4,13
Конечная диастолическая скорость, см/с	6,45±2,21	5,54±1,56
Индекс резистентности	0,66±0,09	0,67±0,08
Пульсационный индекс	1,14±0,32	1,11±0,27
Соотношение систолической и диастолической скоростей	3,11±1,11	3,18±1,31
Средняя скорость кровотока, см/с	13,93	11,82
Амплитуда пульсовой волны, см/с	14,95	12,56

Данные, представленные в таблице, содержат сведения о показателях кровотока, имеющих существенное значение для оценки функционального состояния мозгового кровообращения.

Средняя скорость систолического кровотока в левой средней мозговой артерии у новорожденных составляет 21,4 см/с со стандартным отклонением ±8,23 см/с. Соответствующий показатель для правой средней мозговой артерии равен 18,1 см/с со стандартным отклонением ±4,13 см/с. Данные показатели отражают скорость движения крови по артериям во время систолы, т. е. фазы сердечного цикла, характеризующейся сокращением миокарда. Различия в скорости церебрального кровотока между левой и правой средней мозговой артерией у новорожденных не являются статистически значимыми.

Среднее значение диастолической скорости кровотока в левой средней мозговой артерии составляет 6,45 см/с с отклонением ±2,21 см/с, а в правой — 5,54 см/с с отклонением ±1,56 см/с. Данный показатель отражает скорость кровотока в артериях в конце фазы диастолы, когда происходит релаксация миокарда. Значения конечной диастолической скорости кровотока в пределах нормы свидетельствуют о достаточном мозговом кровообращении в период диастолы.

Среднее значение индекса резистентности в левой мозговой артерии составляет 0,66 с отклонением от среднего значения ±0,09. Соответствующее значение для правой мозговой арте-

рии равно 0,67±0,08. Данный индекс отражает степень сопротивления кровотоку в артериях. Низкие значения индекса резистентности могут указывать на высокую эластичность сосудов и незначительное сопротивление кровотоку.

Среднее значение пульсационного индекса в левой мозговой артерии составляет 1,14 с отклонением от среднего значения в пределах ±0,32, а в правой мозговой артерии — 1,11 с отклонением ±0,27. Пульсационный индекс служит показателем упруго-эластических свойств сосудов и сопротивления кровотоку. Значения пульсационного индекса, соответствующие норме, свидетельствуют о хорошей эластичности сосудистой стенки и достаточном кровоснабжении головного мозга.

Среднее значение отношения систолической к диастолической скорости кровотока в левой и правой мозговых артериях у новорожденных составляет 3,11±1,11 и 3,18±1,31 соответственно. Данные показатели находятся в пределах нормы и свидетельствуют о стабильном кровоснабжении головного мозга у новорожденных.

Средняя скорость кровотока показывает, насколько быстро кровь движется через сосуды в среднем за один сердечный цикл. В данном исследовании левая сторона имеет среднюю скорость кровотока 13,93 см/с, в то время как правая сторона — 11,82 см/с. Эти данные указывают на небольшие различия в гемодинамике между двумя сторонами. Хотя разница незначительна, она может свидетельствовать о физиологических

особенностях кровотока, которые находятся в пределах нормы.

Амплитуда пульсовой волны отражает разницу между максимальной и минимальной скоростями кровотока, что связано с эластичностью сосудистой стенки и сопротивлением кровотоку. В данном случае левая сторона показывает амплитуду пульсовой волны 14,95 см/с, а правая сторона — 12,56 см/с. Более высокая амплитуда на левой стороне может указывать на большую эластичность или меньшее сопротивление сосудов по сравнению с правой стороной. Эти различия также находятся в пределах нормы и не являются статистически значимыми.

Представленные данные свидетельствуют о том, что показатели кровотока в средней мозговой артерии у новорожденных находятся в пределах нормы. Полученные результаты могут быть использованы в качестве референтных значений для проведения дальнейших исследований и сравнительного анализа, а также для диагностики возможных нарушений мозгового кровообращения у новорожденных.

При анализе данных доплерографии сосудов головного мозга новорожденных важно учи-

тывать множество факторов, таких как уровни гематокрита, парциальное давление газов в крови, концентрацию глюкозы и объем крови, поскольку все вышеперечисленное может повлиять на мозговой кровоток, вызывая изменение индекса резистентности и диастолической скорости.

В вене Галена новорожденных, родившихся в срок от матерей без осложнений беременности, наблюдается монофазная циркуляция крови со средней скоростью $6,4 \pm 1,3$ см/с.

Полученные данные о кровотоке в сосудах головного мозга у детей в возрасте 2–3 суток с нормальным течением раннего неонатального периода согласуются с результатами других исследований и могут быть использованы в качестве эталонных значений.

При проведении ультразвукового исследования магистральных сосудов шеи у новорожденных были оценены диаметр сосудов и характеристики кровотока. В ходе исследования получена детальная информация, позволяющая оценить состояние сосудов и выявить возможные патологии. В таблице 6 приведены измеренные ультразвуковые параметры для общей, внутренней и наружной сонных артерий у новорожденных.

Таблица 6. Ультразвуковые параметры общей, внутренней и наружной сонных артерий у новорожденных

Table 6. Ultrasound parameters of the common, internal and external carotid arteries in newborns

Параметр	Левая сторона	Правая сторона
Общая сонная артерия		
Диаметр, мм	4,52±0,47	4,48±0,53
Максимальная скорость, см/с	49,78±10,23	50,15±9,86
Конечная диастолическая скорость, см/с	12,09±2,87	11,92±3,14
Индекс резистентности	0,64±0,05	0,66±0,04
Пульсационный индекс	1,34±0,16	1,37±0,13
Соотношение систолической и диастолической скоростей	3,02±0,49	2,99±0,51
Средняя скорость кровотока, см/с	30,12±4,89	29,88±5,07
Амплитуда пульсовой волны, см/с	28,17±4,12	27,83±3,91
Внутренняя сонная артерия		
Диаметр, мм	2,51±0,28	2,49±0,31
Максимальная скорость, см/с	39,75±8,16	40,23±7,84
Конечная диастолическая скорость, см/с	10,13±2,06	9,87±1,94
Индекс резистентности	0,54±0,04	0,56±0,05
Пульсационный индекс	1,19±0,11	1,21±0,12
Соотношение систолической и диастолической скоростей	2,48±0,52	2,52±0,49
Средняя скорость кровотока, см/с	24,92±4,95	25,08±5,11
Амплитуда пульсовой волны, см/с	21,79±3,03	22,21±3,27

Окончание таблицы 6
End of Table 6

Параметр	Левая сторона	Правая сторона
Наружная сонная артерия		
Диаметр, мм	2,48±0,29	2,52±0,32
Максимальная скорость, см/с	54,79±9,98	55,21±10,05
Конечная диастолическая скорость, см/с	8,23±1,89	7,79±2,11
Индекс резистентности	0,74±0,04	0,76±0,05
Пульсационный индекс	1,39±0,09	1,41±0,12
Соотношение систолической и диастолической скоростей	4,49±0,48	4,51±0,50
Средняя скорость кровотока, см/с	29,81±4,92	30,19±5,03
Амплитуда пульсовой волны, см/с	31,79±3,94	32,21±4,07

Диаметр общей сонной артерии составляет 4,52±0,47 мм для левой стороны и 4,48±0,53 мм для правой стороны. Эти значения показывают небольшую разницу между сторонами, что может быть нормальным вариантом. Максимальная скорость кровотока в общей сонной артерии составляет 49,78±10,23 см/с слева и 50,15±9,86 см/с справа, что также весьма схоже. Конечная диастолическая скорость кровотока составляет 12,09±2,87 см/с слева и 11,92±3,14 см/с справа. Индекс резистентности равен 0,64±0,05 слева и 0,66±0,04 справа, что указывает на схожие уровни сопротивления кровотоку в артериях на обеих сторонах. Пульсационный индекс составляет 1,34±0,16 слева и 1,37±0,13 справа, что свидетельствует о хорошей эластичности сосудов. Амплитуда пульсовой волны не имеет значимых отличий по сторонам и составляет 28,17±4,12 см/с слева и 27,83±3,91 см/с справа.

Диаметр внутренней сонной артерии составляет 2,51±0,28 мм для левой стороны и 2,49±0,31 мм для правой стороны, что весьма близко. Максимальная скорость кровотока составляет 39,75±8,16 см/с слева и 40,23±7,84 см/с справа. Конечная диастолическая скорость кровотока составляет 10,13±2,06 см/с слева и 9,87±1,94 см/с справа. Индекс резистентности равен 0,54±0,04 слева и 0,56±0,05 справа, что указывает на схожие уровни сопротивления кровотоку в артериях на обеих сторонах. Пульсационный индекс составляет 1,19±0,11 слева и 1,21±0,12 справа, что свидетельствует о хорошей эластичности сосудов. Амплитуда пульсовой волны составляет 21,79±3,03 см/с слева и 22,21±3,27 см/с справа.

Диаметр наружной сонной артерии составляет 2,48±0,29 мм для левой стороны

и 2,52±0,32 мм для правой стороны, что показывает минимальные различия между сторонами. Максимальная скорость кровотока в наружной сонной артерии составляет 54,79±9,98 см/с слева и 55,21±10,05 см/с справа, что также весьма схоже. Конечная диастолическая скорость кровотока составляет 8,23±1,89 см/с слева и 7,79±2,11 см/с справа, что указывает на небольшие различия. Индекс резистентности равен 0,74±0,04 слева и 0,76±0,05 справа, что указывает на схожие уровни сопротивления кровотоку в артериях на обеих сторонах. Пульсационный индекс составляет 1,39±0,09 слева и 1,41±0,12 справа, что свидетельствует о хорошей эластичности сосудов. Амплитуда пульсовой волны составляет 31,79±3,94 см/с слева и 32,21±4,07 см/с справа — без статистически значимых различий.

Данные показатели, полученные в ходе исследования магистральных сосудов шеи у здоровых новорожденных, свидетельствуют о состоянии сосудов. Низкие значения индекса резистентности и нормальные пульсационные индексы указывают на удовлетворительную эластичность и низкое сопротивление сосудов. Эти данные могут служить референтными значениями для дальнейших исследований и сравнений.

Заключение

Проведенное исследование перфузии мозга и магистральных сосудов шеи у новорожденных, рожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью, подчеркивает необходимость своевременной диагностики и наблюдения за состоянием кровоснабжения ЦНС в неонатальном периоде.

Анализ данных доплерографии сосудов головного мозга показал, что максимальная систолическая скорость, конечная диастолическая

скорость, индексы резистентности и пульсации в передней и средней мозговых артериях находятся в пределах нормы. Данные результаты свидетельствуют о достаточном кровоснабжении головного мозга.

Проведенное ультразвуковое исследование магистральных сосудов шеи у новорожденных позволило оценить диаметр сосудов и характеристики кровотока, предоставив детальную информацию для оценки состояния сосудов и выявления возможных патологий. Незначительные различия между левой и правой сторонами объясняются индивидуальными анатомическими

особенностями и не являются клинически значимыми.

Знание показателей кровотока в сосудах головного мозга и магистральных сосудах шеи у новорожденных, рожденных от матерей с физиологически протекавшей беременностью, имеет важное значение для разработки стандартов диагностики и лечения различных патологий, связанных с нарушением мозговой гемодинамики. Использование данных исследования позволит улучшить перинатальную помощь и профилактику неврологических заболеваний у новорожденных.

Список литературы / References

- Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014;592:841-859. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.268953>
- Kehrer M, Krageloh-Mann I, Goelz R, Schoning M. The development of cerebral perfusion in healthy preterm and term neonates. *Neuropediatrics*. 2003;34:281-286. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-44663>
- Monaghan C, Binder J, Thilaganathan B, Morales-Rosello J, Khalil A. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:72-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/ujog.17500>
- Winchester ML, Mccarther N, Cancino D, Fitzgerald S, Parrish M. Second trimester cerebroplacental ratio versus umbilicocerebral ratio for the prediction of adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;1-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1938530>
- Allison JW, Faddis LA, Kinder DL, Roberson PK, Glasier CM, Seibert JJ. Intracranial resistive index (RI) values in normal term infants during the first day of life. *Pediatr Radiol*. 2000;30:618-620. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002470000286>
- Uematsu S, Yang A, Preziosi TJ, Kouba R, Toung TJ. Measurement of carotid blood flow in man and its clinical application. *Stroke*. 1983 Mar-Apr;14(2):256-266. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.14.2.256>
- Zamora C, Tekes A, Alqahtani E, Kalayci OT, Northington F, Huisman TA. Variability of resistive indices in the anterior cerebral artery during fontanel compression in preterm and term neonates measured by transcranial duplex sonography. *J Perinatol*. 2014;34:306-310. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.11>
- Camfferman FA, De Goederen R, Govaert P, Dudink J, Van Bel F, Pellicer A, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res*. 2020;87:50-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0777-x>
- Chalal LF, Tian F, Adams-Huet B, Vasil D, Laptook A, Tarumi T, et al. Novel wavelet real time analysis of neurovascular coupling in neonatal encephalopathy. *Sci Rep*. 2017;7:45958. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep45958>
- Younkin D, Delivoria-Papadopoulos M, Reivich M, Jaggi J, Obrist W. Regional variations in human newborn cerebral blood flow. *J Pediatr*. 1988;112:104-108. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80131-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80131-8)
- Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler-linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol*. 1987;13:329-337. DOI: [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(87\)90166-9](https://doi.org/10.1016/0301-5629(87)90166-9)
- Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev*. 2005;81:423-428. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0925>
- Hoffman SB, Cheng YJ, Magder LS, Shet N, Viscardi RM. Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:F473-479. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315725>
- Tran NN, Kumar SR, Hodge FS, Macey PM. Cerebral autoregulation in neonates with and without congenital heart disease. *Am J Crit Care*. 2018;27:410-416. DOI: <https://doi.org/10.4037/ajcc2018672>
- Meeck JH, Elwell CE, McCormick DC, Edwards AD, Townsend JP, Stewart AL, et al. Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F110-115. DOI: <https://doi.org/10.1136/fn.81.2.f110>
- Rhee CJ, Da Costa CS, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, Lee JK. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res*. 2018;84:602-610. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0141-6>
- Nair J, Kumar VHS. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children*. 2018;5:99. DOI: <https://doi.org/10.3390/children5070099>
- Александрович А.С. Показатели мозгового кровотока у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью. В: Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. Минск, 2018;11:167-170. Aleksandrovich AS. Indicators of cerebral blood flow in newborns born to mothers with uncomplicated pregnancy. In: Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems: coll. of scientific works. Minsk; 2018;11:167-170. (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Александрович Александр Сулейманович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4679-4937>
e-mail: aleks_as@tut.by

Aliaksandr S. Aleksandrovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4679-4937>
e-mail: aleks_as@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Александрович Александр Сулейманович
e-mail: aleks_as@tut.by

Aliaksandr S. Aleksandrovich
e-mail: aleks_as@tut.by

Поступила в редакцию / Received 17.10.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 07.11.2024

Принята к публикации / Revised 21.11.2024



Генетический статус пациентов с инфарктом миокарда по результатам KASP-анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств

В. Н. Кипень¹, О. В. Зотова², О. И. Добыш¹, А. А. Буракова¹, Т. С. Королёва²,
А. Э. Бейманов², Е. В. Ковш², В. И. Стельмашок², В. А. Лемеш¹

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести молекулярно-генетические исследования пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) по полиморфизмам генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств, и оценить их связь с клинико-лабораторными показателями.

Материалы и методы. Материалом для молекулярно-генетических исследований являлась венозная кровь пациентов с острым ИМ, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной артерии. В данную выборку вошло 69 пациентов, из них лица мужского пола — 58 (84,1 %) человек, женского — 11 (15,9 %) человек.

Для генотипирования была использована технология, основанная на конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализ проводился по 26 полиморфизмам генов *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*, *MED12L*, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* и *WFDC1*. Был выполнен весь перечень необходимых клинико-лабораторных исследований согласно протоколам обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel и SPSS v.20.0. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (РНПЦ «Кардиология») и биоэтическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси.

Результаты. При наличии минорной аллели G по полиморфизму rs35835168 уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был ниже, чем при наличии генотипа CC — 33,29 ед/л и 55,45 ед/л соответственно ($p = 0,023$); при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs12598219 коэффициент атерогенности (КА) был выше, чем при наличии генотипа AA — 4,66 и 3,79 соответственно ($p = 0,032$); при наличии генотипа GG по полиморфизму rs12598219 показатель протромбиновое время (ПВ) был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 19,50 и 12,30 соответственно ($p = 0,002$); при наличии генотипа TT по полиморфизму rs7584466 показатель ПВ был выше, чем при наличии минорной аллели — 12,98 и 11,87 соответственно ($p = 0,026$); при наличии генотипа AA по полиморфизму rs303500 показатель тромбиновое время (ТВ) был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 17,99 и 15,30 соответственно ($p = 0,039$); при наличии генотипа AA по полиморфизму rs7714373 показатель ТВ был выше, чем при наличии генотипов AG/GG — 24,75 и 16,38 соответственно ($p = 0,018$); для полиморфизмов rs1799853, rs7584466, rs7714373 и rs139496757 имелась ассоциация с уровнем фибриногена; при наличии минорной аллели A по rs7714373 значение ASPI составило 15,82, при наличии генотипа GG — 29,66 ($p = 0,003$); при наличии генотипа CC значение ASPI составило 62,00, что значительно превышает значение ASPI при наличии генотипа СТ/ТТ — 24,92 ($p = 0,012$).

Заключение. Таким образом, нами выявлены ассоциации между клинико-лабораторными показателями пациентов с ИМ и рядом полиморфизмов rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs1799853, rs303500, rs35835168, rs55670713, rs71546150, rs7584466 и rs7714373.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромбоз, антитромботические лекарства, генотипирование, конкурентная аллель-специфическая ПЦР

Вклад авторов. Кипень В.Н.: разработка дизайна исследования, обзор литературы, молекулярно-генетические исследования, обработка и анализ данных, обсуждение и выводы, статистическая обработка и анализ данных, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Зотова О.В.: разработка дизайна исследования, клинико-лабораторные исследования, обсуждение и выводы; Добыш О.И., Буракова А.А.: молекулярно-генетические исследования; Королёва Т.С.: клинико-лабораторные исследования; Бейманов А.Э., Ковш Е.В.: обзор литературы, библиография, обсуждение и выводы; Стельмашок В.И., Лемеш В.А.: разработка дизайна исследования, обсуждение и выводы, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа была выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить ДНК-технологии для персонализированного применения антитромботических лекарств при ишемической болезни сердца», подпрограмма 1 «Инновационные биотехнологии» ГП «Наукоёмкие технологии и техника» на 2021–2025 гг., рег. № 20230201.

Для цитирования: Кипень ВН, Зотова ОВ, Добыш ОИ, Буракова АА, Королёва ТС, Бейманов АЭ, Ковш ЕВ, Стельмашок ВИ, Лемеш ВА. Генетический статус пациентов с инфарктом миокарда по результатам KASP-анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(4):78–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-09>

Genetic status of patients with myocardial infarction based on the results of KASP-analysis of gene polymorphisms associated with the metabolism of antithrombotic drugs

Viachaslau N. Kipen¹, Olga V. Zotova², Olga I. Dobysh¹, Aryna A. Burakova¹, Tatyana S. Koroleva², Alexander E. Beimanov², Elena V. Kovsh², Valeriy I. Stelmashok², Valentina A. Lemesh¹

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To conduct molecular genetic studies of patients with myocardial infarction (MI) for polymorphisms of genes associated with the metabolism of antithrombotic drugs, and to evaluate their relationship with clinical and laboratory parameters.

Materials and methods. The material for molecular genetic studies was venous blood of patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarct-related artery. This data sample included 69 patients, of which 58 (84.1%) were male and 11 (15.9%) were female.

The technology based on competitive allele-specific polymerase chain reaction (PCR) was used for genotyping. The analysis was performed for 26 polymorphisms of the genes *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*, *MED12L*, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* and *WFDC1*. The entire list of necessary clinical and laboratory tests was performed according to the protocols for examination and treatment of cardiovascular diseases of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS v.20.0. The study design was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Center “Cardiology” and the Bioethics Committee of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Results. In the presence of the minor allele G for the rs35835168 polymorphism, the level of alanine aminotransferase (ALT) was lower than in the presence of the CC genotype - 33.29 U / L and 55.45 U / L, respectively ($p=0.023$); in the presence of the minor allele G for the rs12598219 polymorphism, the atherogenic coefficient (AC) was higher than in the presence of the AA genotype - 4.66 and 3.79, respectively ($p=0.032$); in the presence of the GG genotype for the rs12598219 polymorphism, the prothrombin time (PT) was higher than in the presence of the alternative genotype - 19.50 and 12.30, respectively ($p=0.002$); in the presence of the TT genotype for the rs7584466 polymorphism, the PT indicator was higher than in the presence of the minor allele - 12.98 and 11.87, respectively ($p=0.026$); in the presence of the AA genotype for the rs303500 polymorphism, the thrombin time (TT) indicator was higher than in the presence of the alternative genotype - 17.99 and 15.30, respectively ($p=0.039$); in the presence of the AA genotype for the rs7714373 polymorphism, the TT indicator was higher than in the presence of the AG / GG genotypes - 24.75 and 16.38, respectively ($p=0.018$); For polymorphisms rs1799853, rs7584466, rs7714373 and rs139496757 there was an association with the fibrinogen level; in the presence of the minor allele A for rs7714373, the ASPI value was 15.82, in the presence of the GG genotype - 29.66 ($p=0.003$); in the presence of the CC genotype, the ASPI value was 62.00, which significantly exceeds the ASPI value in the presence of the CT/TT genotype - 24.92 ($p=0.012$).

Conclusion. Therefore, we identified associations between clinical and laboratory parameters of patients with MI and a number of polymorphisms rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs1799853, rs303500, rs35835168, rs55670713, rs71546150, rs7584466 and rs7714373.

Keywords: myocardial infarction, thrombosis, antithrombotic drugs, genotyping, competitive allele-specific PCR

Author contributions. Kipen V.N.: study design development, literature review, molecular genetic studies, data processing and analysis, discussion and conclusions, statistical processing and analysis of data, writing the article, approval of the final version of the article; Zotova O.V.: study design development, clinical and laboratory studies, discussion

and conclusions; Dobysh O.I., Burakova A.A.: molecular genetic studies; Koroleva T.S.: clinical and laboratory studies; Beimanov A.E., Kovsh E.V.: literature review, bibliography, discussion and conclusions; Stelmashok V.I., Lemesh V.A.: study design development, discussion and conclusions, approval of the final version of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study was performed within Research work “Develop and implement DNA technology for the personalized use of antithrombotic drugs in ischemic heart disease”, subprogram 1 “Innovative biotechnologies” of the State Programme “Knowledge intensive technologies and equipment” for 2021–2025, Reg. No.20230201.

For citation: Kipen VN, Zotova OV, Dobysh OI, Burakova AA, Koroleva TS, Beimanov AE, Kovsh EV, Stelmashok VI, Lemesh VA. Genetic status of patients with myocardial infarction based on the results of KASP-analysis of gene polymorphisms associated with the metabolism of antithrombotic drugs. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):78–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-09>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире, унося около 18 млн жизней в год [1]. Среди ССЗ лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Одним из проявлений ИБС является острый коронарный синдром, для которого характерны нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST или с подъемом сегмента ST, это относится и к пациентам, получавшим лекарственную терапию и подвергнутым чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию.

Помимо эндоваскулярного вмешательства, важную роль в лечении и профилактике ИБС играет применение антагонистов рецепторов аденозиндифосфата (ADP) тромбоцитов P2Y₁₂ в дополнение к аспирину — двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) для снижения риска развития тромбозов. ДАТ показана также пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты после перенесенного ИМ [2].

В настоящее время в клинической практике применяют три пероральных антагониста рецепторов P2Y₁₂ — пролекарства клопидогрел (clopidogrel), прасугрел (prasugrel) и тикагрелор (ticagrelor). Прасугрел и тикагрелор связаны с более надежными фармакологическими эффектами по сравнению с клопидогрелом, что приводит к большему снижению атеротромботических явлений у пациентов с ИБС. Клопидогрел является наиболее широко используемым ввиду того, что его применение более экономически оправдано и доступно в большинстве стран мира [3, 4].

Однако у 20–30 % пациентов с ИБС наблюдается неадекватный ответ на клопидогрел. Ранее эти события были известны как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, а в настоящее время их называют остаточной реактивностью тромбоцитов.

Кроме того, многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТ в отношении тромбозов, в то же время констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений [2]. Наблюдаемая вариабельность ингибирования тромбоцитов у пациентов, получавших стандартную дозу клопидогрела, связана со многими клиническими факторами. Однако значительная доза вариации может быть объяснена генотипическими особенностями пациентов, т. е. аллельными вариантами генов, задействованных в биохимических путях превращения пролекарства в активный метаболит.

Результаты научных исследований свидетельствуют о сложной и нелинейной природе взаимосвязи между аллельной изменчивостью генов, реактивностью тромбоцитов, концентрацией активного метаболита в плазме и исходом при ИБС в контексте фармакогеномики. Таким образом, мультимаркерные модели для прогнозирования клинического ответа на антитромботическую терапию должны учитывать одновременное влияние нескольких полиморфных вариантов генов. Целенаправленный подбор антиагрегантов и их дозы для эффективной антитромботической терапии и исключения кровотечений персонально для каждого конкретного пациента с ИМ в связи с его генотипическими особенностями и может иметь решающее значение для клинического исхода ЧКВ со стентированием [5].

Современные генетические исследования, включая поиск полногеномных ассоциаций GWAS (Genome-wide association studies), позволили определить значимые функциональные аллельные варианты в генах, которые ассоциированы с метаболизмом лекарств, предотвращающих активацию и агрегацию тромбоцитов — *ABCB1*, *CDC42BPA*, *CER1*, *CES1*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *LOC105376637*, *LOC124900191*, *MICAL2*, *NCOA2*, *PON1*, *PPM1K*, *TRD-AS1*, *WFDC1*, *ZFH3-AS1* и др. [6–15]. Функциональная роль этих генетических вариантов заключается в регуляции транскрипции генов, трансляции белка и др.

Таким образом, изучение распространенности ряда патогенетически значимых аллелей генов среди пациентов с ИМ может использоваться для оценки вероятности развития осложнений при антиагрегантной терапии.

Цель исследования

Провести молекулярно-генетические исследования пациентов с ИМ по широкому перечню полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств, и оценить их связь с клинико-лабораторными показателями.

Материалы и методы

Биологический материал. Материалом для молекулярно-генетических исследований являлась венозная кровь пациентов с острым инфарктом миокарда, которым было выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. В данную выборку вошло 69 пациентов, из них лица мужского пола — 58 (84,1 %) человек, женского — 11 (15,9 %) человек. Медиана возраста пациентов — 55 лет (25 % и 75 % — 49 и 64 года). Венозная кровь отбиралась в пробирки с цитратом натрия 3,8% Citrate (9NC 0,129M) IMPROVE. Для выделения ДНК из лейкоцитов отбирали аликвоту в 100 мкл, остаток хранили при -20°C .

Всем пациентам биохимический анализ крови был выполнен при поступлении в стационар, агрегатограмма — на следующий день после ЧКВ. Началом ДАТ у всех пациентов считалось использование нагрузочных доз ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела перед выполнением ЧКВ. Антикоагулянтную терапию получали только пациенты с нарушением ритма (фибрилляция предсердий).

Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ. ДНК из образцов крови выделялась при помощи наборов «Арт ДНК MiniSpin Эксперт» (ООО «АртБиоТех», Беларусь) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК и степень ее очистки определяли с использованием спектрофотометра Implen Nano Photometer N50 (Implen, Германия). Для оценки нативности ДНК дополнительно проводили электрофоретическое разделение препаратов ДНК в 1,0 % агарозном геле (1X АТЕ-буфер, 100V, 60 мин). Далее концентрация ДНК для всех образцов была стандартизирована до 20 нг/мкл. Перечень однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) для молекулярно-генетического анализа ДНК пациентов – rs1045642, rs11035623, rs112858730, rs115346894, rs11604904, rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs151062494, rs1799853, rs185315165, rs28399513, rs303500, rs35835168, rs4244285,

rs4738080, rs4782918, rs55670713, rs662, rs6809699, rs6901676, rs71546150, rs71647871, rs72661666, rs7584466 и rs7714373.

KASP-генотипирование. Для генотипирования была использована технология, основанная на конкурентной аллель-специфической ПЦР (KASP, kompetitive allele specific PCR, LGC Biosearch Technologies). Генотипирование проводилось с использованием KASP Assay mix (KASP by Design, KBD) и KASP Master mix согласно рекомендациям LGC Biosearch Technologies. Дизайн протокола (подбор праймеров) выполняется компанией LGC Biosearch Technologies при помощи программного обеспечения Kraken™ и валидируется методом *in silico*. Для KASP использовали термоциклер QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

Протоколы проведения KASP-генотипирования разработаны и утверждены на Ученом совете Института генетики и цитологии НАН Беларуси. В качестве примера результаты аллельной дискриминации (в виде 2D-plot) для rs11604904 (MICAL2) приведены на рисунке 1.

Клинико-лабораторные исследования. Пациентам с острым инфарктом миокарда проводился отбор крови из кубитальной вены, выполнялся весь перечень необходимых клинико-лабораторных исследований согласно протоколам обследования и лечения пациентов с ССЗ Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2017). Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect C4000 (ABBOTT, США), уровень тропонина — на экспресс-анализаторе Mitsubishi Kagaku Iatron (Япония).

На экспресс-анализаторе Multiplate (Roche Diagnostics GmbH, Германия) определяли ASPI-тест (чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, АСК) и ADP-тест (чувствительность к клопидогрелу). ASPI-тест выполнен для 40 пациентов с ИМ, ADP-тест — для 44 пациентов с ИМ.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США). Количественные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($\bar{x} \pm SD$). Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность (тест Левена, Levene test) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова) использовали метод дисперсионного анализа — ANOVA (ANalysis Of VAriance). При отсутствии гомоскедастичности или при отклонении распределения от нормального использовали непараметрический аналог ANOVA — Kruskal – Wallis ANOVA. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квadrat, при вычислении которого прибегали к построению таблиц сопряженности.

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом РНПЦ «Кардиология» и биоэтическим комитетом Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

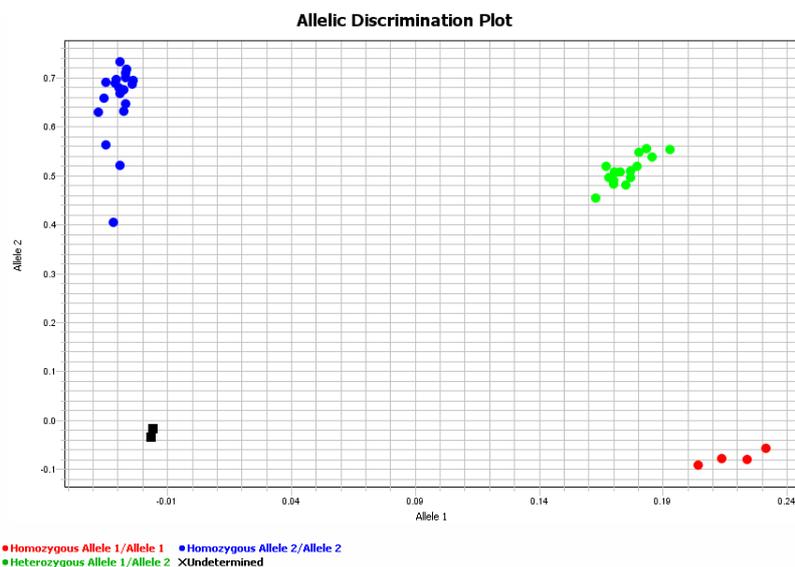


Рисунок 1. 2D-график аллельной дискриминации для rs11604904
Figure 1. 2D allelic discrimination graph for rs11604904

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярно-генетического тестирования выборки пациентов с острым ИМ, которым было выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, по полиморфизмам генов *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*,

MED12L, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* и *WFDC1* представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота распространенности аллелей по исследуемым полиморфизмам среди пациентов с ИМ

Table 1. Frequencies of allele prevalence for the studied polymorphisms in patients with MI (myocardial infarction)

Полиморфизм	Ген	Аллель А	Аллель В	А, %	В, %
rs1045642	<i>ABCB1</i>	A	G	59,42	40,58
rs11035623	<i>LOC105376637</i>	G	T	5,07	94,93
rs112858730	<i>SOCS5P1</i> , <i>LINC00972</i>	T	A	100,00	—
rs115346894	<i>CDC42BPA</i>	A	G	—	100,00
rs11604904	<i>MICAL2</i>	A	G	13,04	86,96
rs12248560	<i>CYP2C19</i>	C	T	76,81	23,19
rs12598219	<i>ZFH3-AS1</i>	A	G	86,23	13,77
rs139496757	<i>CDC42BPA</i>	A	G	97,83	2,17
rs151062494	<i>SOCS5P1</i> , <i>LINC00972</i>	C	T	100,00	—
rs1799853	<i>CYP2C9</i>	C	T	89,13	10,87
rs185315165	<i>CRTAC1</i> , <i>R3HCC1L</i>	A	C	100,00	—

Окончание таблицы 1

End of Table 1

Полиморфизм	Ген	Аллель А	Аллель В	А, %	В, %
rs28399513	CYP2C19	A	T	9,42	90,58
rs303500	LIPM, RCBTB2P1	A	C	75,36	24,64
rs35835168	CYP2C18	C	G	87,68	12,32
rs4244285	CYP2C19	A	G	9,42	90,58
rs4738080	NCOA2	A	G	6,52	93,48
rs4782918	WFDC1	A	G	51,45	48,55
rs55670713	CER1	C	T	11,59	88,41
rs662	PON1	C	T	28,26	71,74
rs6809699	P2RY12, MED12L	A	C	11,59	88,41
rs6901676	PACRG-AS1, CAHM	C	T	19,57	80,43
rs71546150	LINC02854, LINC01445	A	T	2,17	97,83
rs71647871	CES1	C	T	99,28	0,72
rs72661666	PPM1K	C	T	98,55	1,45
rs7584466	RPS20P10, DYSF	C	T	21,19	78,81
rs7714373	LOC124900191	A	G	13,04	86,96

Далее был проведен ассоциативный анализ между результатами молекулярно-генетического исследования и переменными: тропонин (нг/мл), аспаратаминотрансфераза — АСТ (ед/л), аланинаминотрансфераза — АЛТ (ед/л), креатинфосфокиназа — КФК (ед/л), лактатдегидрогеназа — ЛДГ (ед/л), коэффициент атерогенности — КА, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ (с), протромбиновое время — ПВ (с),

международное нормализованное отношение — МНО, тромбиновое время — ТВ (с), фибриноген (г/л), ASPI-тест (чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, АСК) и ADP-тест (чувствительность к клопидогрелу). Результаты ассоциативного анализа с биохимическими показателями приведены в таблице 2, с показателями коагулограммы — в таблице 3, с показателями агрегатограммы — в таблице 4.

Таблица 2. Результаты ассоциативного анализа с биохимическими показателями

Table 2. Results of association analysis with biochemical parameters

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs35835168, АЛТ (ед/л)					
CC	51	55,45	42,05	0,023*	0,028
CG	17	33,29	18,97		
GG	—	—	—		
CC	51	55,45	42,05	0,023*	0,028
CG/GG	17	33,29	18,97		
GG	—	—	—	—	—
CG/CC	68	49,91	38,72		

Окончание таблицы 2.
End of Table 2

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12598219, КА					
AA	49	3,79	1,32	0,094 [#]	0,561
AG	14	4,71	1,55		
GG	2	4,30	2,12		
AA	49	3,79	1,32	0,032 [#]	0,330
AG/GG	16	4,66	1,55		
GG	2	4,30	2,12	0,769 [#]	0,535
AG/AA	63	3,99	1,41		

* Kruskal - Wallis ANOVA.

[#]ANOVA.

Таблица 3. Результаты ассоциативного анализа с показателями коагулограммы
Table 3. Results of association analysis with coagulogram parameters

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12598219, ПВ (с)					
AA	51	12,35	1,42	0,058*	0,031
AG	15	12,13	1,20		
GG	2	19,50	3,68		
AA	51	12,35	1,42	0,681*	0,023
AG/GG	17	13,00	2,84		
GG	2	19,50	3,68	0,018*	0,018
AG/AA	66	12,30	1,37		
rs7584466, ПВ (с)					
ТТ	39	12,98	2,23	0,0021*	0,014
СТ	26	11,78	0,93		
СС	3	12,67	0,76		
ТТ	39	12,98	2,23	0,026*	0,005
СТ/СС	29	11,87	0,95		
СС	3	12,67	0,76	0,883 [#]	0,388
СТ/ТТ	65	12,50	1,91		
rs303500, ТВ (с)					
AA	29	17,99	4,37	0,078 [#]	0,983
AC	26	15,06	5,24		
CC	2	18,40	5,52		

Продолжение таблицы 3.
Continuation of Table 3

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
AA	29	17,99	4,37	0,039 [#]	0,791
AC/CC	28	15,30	5,23		
CC	2	18,40	5,52	0,620 [#]	0,984
AC/AA	55	16,81	4,98		
rs7714373, ТВ (с)					
AA	2	24,75	8,84	0,043 [#]	0,394
AG	13	17,35	5,62		
GG	42	16,08	4,33		
AA	2	24,75	8,84	0,018 [#]	0,198
AG/GG	55	16,38	4,64		
GG	42	16,08	4,33	0,131 [#]	0,570
AG/AA	15	18,34	6,28		
rs1799853, фибриноген (г/л)					
CC	53	3,40	0,88	0,008 [#]	0,501
CT	13	4,18	1,06		
TT	—	—	—		
CC	53	3,40	0,88	0,008 [#]	0,501
CT/TT	13	4,18	1,06		
TT	—	—	—	—	—
CT/CC	66	3,55	0,96	—	—
rs7584466, фибриноген (г/л)					
TT	38	3,86	0,95	0,004 [#]	0,743
CT	25	3,19	0,82		
CC	3	2,63	0,88		
TT	38	3,86	0,95	0,002 [#]	0,516
CT/CC	28	3,13	0,83		
CC	3	2,63	0,88	0,089 [#]	0,883
CT/TT	63	3,59	0,95		
rs7714373, фибриноген (г/л)					
AA	2	1,65	1,20	0,004 [#]	0,410
AG	13	3,99	1,12		
GG	51	3,51	0,82		
AA	2	1,65	1,20	0,004 [#]	0,685
AG/GG	64	3,61	0,90		
GG	51	3,51	0,82	0,555 [#]	0,056
AG/AA	15	3,68	1,36		

Окончание таблицы 3.
End of Table 3

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs139496757, фибриноген (г/л)					
AA	63	3,47	0,90	0,002 [#]	0,944
AG	3	5,16	0,95		
GG	—	—	—		
AA	63	3,47	0,90	0,002 [#]	0,944
AG/GG	3	5,16	0,95		
GG	—	—	—	—	—
AG/AA	66	3.55	0,96	—	—

* Kruskal –Wallis ANOVA.

[#] ANOVA.

Таблица 4. Результаты ассоциативного анализа с показателями агрегатограммы
Table 4. Results of associative analysis with aggregation indicators

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs7714373, ASPI-test					
AA	2	11,50	6,36	0,011*	0,016
AG	9	16,78	5,70		
GG	29	29,66	15,46		
AA	2	11,50	6,36	0,163 [#]	0,266
AG/GG	38	26,61	14,79		
GG	29	29,66	15,46	0,004*	0,004
AG/AA	11	15,82	5,88		
rs55670713, ASPI-test					
ТТ	32	25,13	12,86	0,042 [#]	0,691
СТ	7	24,00	18,66		
СС	1	62,00	—		
ТТ	32	25,13	12,86	0,933*	0,049
СТ/СС	8	28,75	21,888		
СС	1	62,00	—	0,012 [#]	—
СТ/ТТ	39	24,92	13,79		
rs12248560, ADP-test					
ТТ	4	19,50	2,65	0,185*	0,009
СТ	13	42,92	22,52		
СС	27	42,00	27,12		
ТТ	4	19,50	2,65	0,076*	0,003
СТ/СС	40	42,30	25,43		

Окончание таблицы 4
End of Table 4

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12248560, ADP-test					
CC	27	42,00	27,12	0,561 [#]	0,244
CT/TT	17	37,41	22,05		
rs71546150, ADP-test					
TT	41	38,29	24,92	0,066 [*]	0,039
AT	3	66,67	4,16		
AA	—	—	—		
TT	41	38,29	24,92	0,066 [*]	0,039
AT/AA	3	66,67	4,16		
AA	—	—	—	—	—
AT/TT	44	40,23	25,12		

* Kruskal — Wallis ANOVA.

[#]ANOVA.

Тест на уровень АСТ обычно назначается вместе с анализом на АЛТ или входит в общий анализ функционирования печени. Эти два показателя считаются ключевыми при оценке повреждений печени, хотя АЛТ более специфичен. Известно, что уровень АСТ может увеличиваться при повреждении мышечных тканей. Нами выявлено, что при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs35835168 уровень АЛТ был ниже, чем при наличии генотипа CC — 33,29 ед/л и 55,45 ед/л соответственно ($p = 0,023$). При стратификации по полу определено, что выявленные различия сохраняются для лиц мужского пола на уровне тенденции ($p = 0,095$), для женщин различия нивелировались. С учетом того факта, что вариация нормы для данного показателя имеет гендерные различия (для мужчин — 10–40 ед/л, для женщин — 7–35 ед/л), необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов с ИМ.

В целом данный показатель АЛТ не является строго специфичным маркером при ИМ, так как АЛТ в сыворотке крови увеличивается в значительно меньшей степени, чем АСТ, поскольку активность АЛТ в кардиомиоцитах составляет лишь небольшую часть от активности АСТ. При неосложненных случаях уровни АЛТ могут быть лишь слабо увеличены или в пределах нормы.

Коэффициент атерогенности — показатель, который используется для оценки риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитывается на основе уровней различных липидов в крови, а именно общего хо-

лестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности.

При $КА > 2$ имеет место высокая атерогенность, что говорит о повышенном риске ССЗ. Нами выявлено, что при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs12598219 показатель КА был выше, чем при наличии генотипа AA — 4,66 и 3,79 соответственно ($p = 0,032$). При стратификации по полу определено, что выявленные различия сохраняются для лиц мужского пола ($p = 0,039$), для женщин различия нивелировались. Для мужчин с ИМ индекс $КА = 4,59 \pm 1,57$ при наличии генотипа AG/GG. Таким образом, именно наличие минорной аллели оказалось ассоциировано с повышенными значениями КА.

Протромбиновое время — это лабораторный тест, который измеряет время, необходимое для образования сгустка крови после добавления тромбопластина и кальция к плазме крови. Этот тест используется для оценки внешнего пути свертывания и функции различных факторов свертывания, включая факторы II (протромбин), V, VII и X. Увеличение ПВ может указывать на дефицит факторов свертывания, связанных с печенью (например, при гепатите или циррозе), прием антикоагулянтов (например, варфарина), дефицит витамина K и др. Показано, что при наличии генотипа GG по полиморфизму rs12598219 показатель ПВ был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 19,50 и 12,30 соответственно ($p = 0,002$). Также при наличии генотипа TT по полиморфизму rs7584466

показатель ПВ был выше, чем при наличии минорной аллели – 12,98 и 11,87 соответственно ($p = 0,026$). ПВ в основном не имеет значительных различий между полами, и нормальные значения для мужчин и женщин схожи. В случае с rs12598219 увеличение ПВ ассоциировано с генотипом GG. Однако следует отметить, что генотип GG определен лишь у 2 пациентов.

Тромбиновое время — это лабораторный тест, который измеряет время, необходимое для образования сгустка крови после добавления тромбина к плазме. Этот тест помогает оценить функцию системы свертывания крови, особенно в отношении последующих этапов коагуляции, где тромбин играет ключевую роль в превращении фибриногена в фибрин. Значение ТВ может увеличиваться при нарушениях в системе свертывания крови (например, при дефиците фибриногена или его дисфункции), печеночной недостаточности, приеме пациентами антикоагулянтных средств (например, прямых и непрямых антикоагулянтов). Определено, что при наличии генотипа AA по полиморфизму rs303500 показатель ТВ был выше, чем при наличии альтернативного генотипа – 17,99 и 15,30 соответственно ($p = 0,039$). Также при наличии генотипа AA по полиморфизму rs7714373 показатель ТВ был выше, чем при наличии генотипов AG/GG – 24,75 и 16,38 соответственно ($p = 0,018$).

Как и в случае с ПВ, показатель ТВ, как правило, не имеет значительных половых различий. Нормальные диапазоны ТВ могут составлять 14–18 сек, для пациентов с ССЗ – больше. В случае с rs7714373 увеличение ТВ ассоциировано с генотипом AA, что также указывает на важную роль данного полиморфизма при антикоагулянтной терапии.

Однако важно интерпретировать результаты ТВ в контексте других коагулологических тестов (например, ПВ и АЧТВ) и клинической картины пациента.

Фибриноген — это белок плазмы крови. При активации системы свертывания крови он подвергается ферментативному расщеплению под действием тромбина. В результате этого образуется фибрин-мономер, который под воздействием активного XIII фактора свертывания крови полимеризуется и начинает оседаться в виде белых нитей фибрина-полимера. Уровень фибриногена в крови увеличивается при острых воспалительных заболеваниях и некрозе тканей. Кроме того, фибриноген оказывает влияние на скорость оседания эритроцитов. Нами выявлено, что для полиморфизмов rs1799853, rs7584466, rs7714373 и rs139496757 имелась ассоциация с уровнем фибриногена. Уровень фибриногена в крови может иметь небольшие различия между

полами, но по сути нормальные диапазоны для мужчин и женщин совпадают. Тем не менее имеются некоторые факторы, которые могут влиять на уровень фибриногена среди женщин, к ним относятся гормональные колебания. К возможным причинам повышения уровня фибриногена относят воспалительные процессы, хронические заболевания (диабет, болезни сердечно-сосудистой системы, некоторые виды онкологических заболеваний), беременность, печеночная недостаточность, избыточная масса тела, тромбоз и др. Наличие минорных аллелей T и G (rs1799853 и rs139496757 соответственно) было ассоциировано с повышенным уровнем фибриногена в сравнении с альтернативным генотипом. Для rs139496757 генотип AG определен у 3 пациентов. Для rs7584466 и rs7714373 данная связь носила обратный характер.

Статистически значимых ассоциаций между результатами молекулярно-генетического исследования и уровнем тропонина не обнаружено.

Для оценки риска повторных коронарных событий (таких как рецидивирующая ИС, острый ИМ, угрожающие жизни нарушения ритма и проводимости ишемического происхождения, а также летальные исходы) в течение года необходимо наблюдение за пациентами с ИС с определением по стандартным методам лабораторных показателей резистентности к антиагрегантам не ранее чем на 5–7-е сутки после начала приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. К таким методам относятся измерение площади под кривой (AUC) ASPI-теста (который отражает чувствительность к ацетилсалициловой кислоте) и AUC ADP-теста (который показывает чувствительность к клопидогрелу).

С показателями ASPI-теста были ассоциированы rs7714373 и rs55670713. При наличии минорной аллели A по rs7714373 значение ASPI составило 15,82, при наличии генотипа GG — 29,66 ($p = 0,003$). При наличии генотипа CC значение ASPI составило 62,00, что значительно превышает значение ASPI при наличии генотипа СТ/ТТ — 24,92 ($p = 0,012$). Однако ввиду единичного случая дискуссия по данному факту невозможна. Для значения ADP-теста были обнаружены значимые ассоциации лишь на уровне тенденции ($p < 0,1$): для rs12248560 при наличии генотипа ТТ — 19,50, при наличии генотипа СТ/СС — 42,30 ($p = 0,075$); для rs71546150 при наличии генотипа АТ/АА — 66,67, при наличии генотипа ТТ — 38,29 ($p = 0,069$).

К диагностическим лабораторным критериям резистентности к антиагрегантам, указывающим на высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами, относятся пороговые значения: AUC ASPI-теста ≥ 52 U

и AUC ADP-теста ≥ 60 U. По результатам статистического анализа с использованием метода χ -квадрат установлено: ASPI ≥ 52 U при наличии генотипа TT по rs55670713 определено в 3,1 % (1/31) случаев, при наличии генотипа CT/CC — в 25,0 % (2/6) случаев, $p = 0,096$; ADP ≥ 60 U при наличии генотипа AT по rs71546150 определено в 100 % (3/3) случаев, при наличии генотипа TT — в 19,5 % (8/41) случаев, $p = 0,012$. Таким образом, для rs71546150 и rs55670713 необходимы дополнительные исследования с расширением выборки пациентов.

В то же время для «классического» маркера rs4244285 (CYP2C19) результаты теста χ -квадрат для переменных AUC ASPI-теста ≥ 52 U и AUC ADP-теста ≥ 60 U не выявили статистически значимых различий.

Результаты исследования Международного консорциума по фармакогеномике клопидогрела (ICPC, International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium) содержат доказательства ассоциации реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистой реакции у пациентов, получавших клопидогрел, в зависимости от их генетического профиля, в том числе по rs55670713 и rs71546150 [16]. Другие исследования о роли

rs55670713 и rs71546150 в контексте изучения ССЗ отсутствуют.

Заключение

Таким образом, нами выявлены ассоциации между клинико-лабораторными показателями пациентов с ИМ и рядом генетических маркеров.

Исследуемые полиморфизмы генов, связанные с метаболизмом антитромботических лекарств, представляют интерес в первую очередь из-за их влияния на эффективную концентрацию антиагрегантов в крови и на опосредованное этим ингибирование агрегации тромбоцитов. Так, с показателями ASPI-теста были ассоциированы rs7714373 и rs55670713. Для значения ADP-теста были обнаружены значимые ассоциации лишь на уровне тенденции ($p < 0,1$) для rs12248560 и rs71546150.

Также установлено, что увеличение ПВ ассоциировано с генотипом GG (rs12598219), увеличение ТВ — с генотипом AA (rs7714373), наличие минорных аллелей T и G (rs1799853 и rs139496757 соответственно) — с повышенным уровнем фибриногена.

Подобные исследования проведены в Беларуси впервые.

Список литературы / References

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [дата обращения 2024 сентябрь 01].
- WHO. Cardiovascular diseases. [date of access 2024 Sept. 01]. Available from: [\(In Russ.\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. Факты и предположения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(2):75-83.
- Barbarash OL, Kashtalap VV. Duration of dual antiplatelet therapy. Facts and assumptions. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(2):75-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>
- Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, Roe MT, Delemos J, Peterson ED, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000849. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000849>
- Yan Y, Wang X, Fan JY, Nie SP, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):209-217. DOI: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.007>
- Ziegler S, Schillinger M, Funk M, Felber K, Exner M, Mlekusch W, et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke*. 2005;36(7):1394-1399. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169922.79281.a5>
- Brandt JT, Close SL, Iturría SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2429-2436. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x>
- Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):341-345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.118>
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl J Med*. 2009;360(4):363-375. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808227>
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;16;376(9749):1312-1319. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61273-1)
- Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet. Genomics*. 2013;23(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835aa8a2>
- Park KW, Park JJ, Kang J, Jeon KH, Kang SH, Han JK, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphism does not affect clopidogrel response variability but is associated with clinical outcome after PCI. *PLoS One*. 2013;8(2):e52779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052779>
- Li X, Zhang L, Chen X, Qu F, Li J, Ma C, et al. PON1 Q192R genotype influences clopidogrel responsiveness by relative platelet inhibition instead of on-treatment platelet reactivity. *Thromb. Res*. 2013;132(4):444-449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.004>
- Zhang H, Kim MH, Guo LZ, Serebruany V. CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(1):56-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000536>

14. Zhai Y, He H, Ma X, Xie J, Meng T, Dong Y, et al. Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):843-854.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2235-1>

15. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959-967.

DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>

16. Verma SS, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated with Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(5):1067-1077.

DOI: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1911>

Информация об авторах / Information about the authors

Кипень Вячеслав Николаевич, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

e-mail: v.kipen@igc.by

Зотова Ольга Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог, научный сотрудник, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4658-3166>

e-mail: zotova.o.v@mail.ru

Добыш Ольга Игоревна, научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9985-4867>

e-mail: O.Dobysh@igc.by

Буракова Арина Александровна, научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3157-4389>

e-mail: arina.burakova@mail.ru

Королёва Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9659-6480>

e-mail: koroleva.tosya@mail.ru

Бейманов Александр Эдуардович, заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9275-1011>

e-mail: abeimanov@yahoo.com

Ковш Елена Васильевна, к.м.н., заведующий 1-м кардиологическим отделением, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3924-0494>

e-mail: sedan105@rambler.ru

Стельмашок Валерий Иванович, д.м.н., заведующий отделом интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-3728>

e-mail: stelval@yandex.ru

Лемеш Валентина Александровна, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7162-2951>

e-mail: V.Lemesh@igc.by

Viachaslau N. Kipen, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

e-mail: v.kipen@igc.by

Olga V. Zotova, Candidate of Medical Sciences, Cardiologist, Researcher, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4658-3166>

e-mail: zotova.o.v@mail.ru

Olga I. Dobysh, Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9985-4867>

e-mail: O.Dobysh@igc.by

Aryna A. Burakova, Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3157-4389>

e-mail: arina.burakova@mail.ru

Tatyana S. Koroleva, Junior Researcher at the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9659-6480>

e-mail: koroleva.tosya@mail.ru

Alexander E. Beimanov, Head of the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9275-1011>

e-mail: abeimanov@yahoo.com

Elena V. Kovsh, Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department No.1, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3924-0494>

e-mail: sedan105@rambler.ru

Valeriy I. Stelmashok, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-3728>

e-mail: stelval@yandex.ru

Valentina A. Lemesh, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7162-2951>

e-mail: V.Lemesh@igc.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кипень Вячеслав Николаевич

e-mail: v.kipen@igc.by

Viachaslau N. Kipen

e-mail: v.kipen@igc.by

Поступила в редакцию / Received 23.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.11.2024

Принята к публикации / Revised 22.11.2024



Изменения микробиоты желудка на фоне эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациента с гастритом

Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹, А. А. Ковалёв¹, А. С. Шафорост¹,
А. А. Зяцьков¹, А. В. Воропаева², Н. И. Шевченко², Ю. А. Назарчук³, И. О. Стома¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская городская клиническая больница № 4, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. С использованием метода высокопроизводительного секвенирования, основанного на анализе переменных регионов гена 16s rPHK, оценить динамические изменения микробиоты желудка на фоне эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациента с гастритом.

Материалы и методы. Пациент (мужчина, 57 лет) с хроническим ассоциированным с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) умеренновыраженным умеренноактивным гастритом антрума и тела желудка без атрофии и метаплазии. Первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину по результатам полимеразной цепной реакции отсутствует. Для исследования микробиоты желудка использовался метод высокопроизводительного секвенирования, основанный на анализе переменных регионов гена 16S rPHK. Эрадикацию *H. pylori* проводили по схеме: амоксициллин, кларитромицин, омепразол. В исследование включены образцы биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ), полученные из неизменной ткани (N) и патологически измененной ткани (P) на различных этапах лечения на протяжении 12 месяцев. Таксономическую идентификацию прочтений проводили с использованием программного пакета DRAGEN Metagenomics (алгоритм Kraken2).

Результаты. Отрицательная динамика альфа-разнообразия микробиома желудка (в 5,8 раза) отмечена у пациента без лечения при оценке неизменной ткани СОЖ. При использовании антибиотикотерапии отмечено увеличение альфа-разнообразия микробиоты желудка более чем в 8 раз.

Заключение. Анализ данных таксономического разнообразия микробиоты желудка в морфологически различных образцах СОЖ на различных этапах терапии свидетельствует о положительных изменениях динамического состава микробиоты желудка в процессе лечения, что подтверждается снижением относительной представленности *H. pylori*. При использовании терапии, основанной только на ингибиторах протонной помпы, снизить количество *H. pylori* удастся незначительно. Динамика альфа-разнообразия микробиоты желудка связана с морфологическим состоянием ткани и без применения терапии имеет значительную и достаточно быструю тенденцию к существенному снижению (в 2 раза менее чем за два месяца). При использовании стандартной эрадикационной терапии первой линии на основе кларитромицина удастся достичь снижения *H. pylori* до минимальных количеств, но полной эрадикации не происходит.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикационная терапия, высокопроизводительное секвенирование, 16S rPHK, антибиотикорезистентность, динамический состав микробиоты желудка

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения проекта «Изучить особенности микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценить ее значение в развитии связанных с ними заболеваний», рег. № НИОКТР 20220463, Государственная программа научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки».

Для цитирования: Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Ковалёв АА, Шафорост АС, Зяцьков АА, Воропаева АВ, Шевченко НИ, Назарчук ЮА, Стома ИО. Изменения микробиоты желудка на фоне эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у пациента с гастритом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):91–102. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-10>

Changes in gastric microbiota associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient with gastritis

Evgenii V. Voropaev¹, Olga V. Osipkina¹, Alexey A. Kovalev¹, Alexander S. Shaforost¹, Aliaksei A. Ziatskov¹, Alla V. Voropaeva², Natalia I. Shevchenko², Yury A. Nazarchuk³, Igor O. Stoma

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Gomel City Clinical Hospital No. 4, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate dynamic changes in the gastric microbiota against the background of *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient with gastritis using the method of high-throughput sequencing based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene.

Materials and methods. The patient (male, 57 years old) with chronic associated *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) moderately severe and moderately active gastritis of the antrum and body of the stomach without atrophy and metaplasia. There is no primary resistance of *H. pylori* to clarithromycin according to polymerase chain reaction results. Next generation sequencing method based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene was used to study the gastric microbiota. *H. pylori* eradication was performed according to the following scheme: amoxicillin, clarithromycin, omeprazole. The study included gastric mucosa (GM) biopsy samples obtained from unchanged tissue (N) and pathologically altered tissue (P) at different stages of treatment during 12 months. Taxonomic identification of reads was performed using the DRAGEN Metagenomics software package (Kraken2 algorithm).

Results. Negative dynamics of alpha-diversity of gastric microbiome (by 5.8 times) was noted in the patient without treatment when assessing the unchanged tissue of the stomach. When antibiotic therapy was used, an increase in alpha-diversity of the gastric microbiota by more than eight times was noted.

Conclusion. Analysis of the data of taxonomic diversity of gastric microbiota in morphologically different samples of the gastric microbiota at different stages of therapy indicates positive changes in the dynamic composition of the gastric microbiota in the course of treatment, which is confirmed by a decrease in the relative representation of *H. pylori*. When using therapy based only on proton pump inhibitors, the number of *H. pylori* is not significantly reduced. The dynamics of alpha-diversity of gastric microbiota is related to the morphological state of the tissue, and without the use of therapy has a significant and rather rapid tendency to a significant decrease (2-fold in less than two months). It is possible to achieve reduction of *H. pylori* to minimal amounts using standard first-line eradication therapy based on clarithromycin, but complete eradication does not occur.

Keywords: *H. pylori*, eradication therapy high-throughput sequencing, 16S rRNA, antibiotic resistance, dynamic composition of gastric microbiota

Author contributions. All authors contributed substantially to the research and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the project «To study the features of microbiota of different biotopes of the human body in norm and pathological conditions, to assess its significance in the development of related diseases» State registration number: 20220463 State programme of scientific research «Translational Medicine», subprogramme 4.2 «Fundamental Aspects of Medical Science».

For citation: Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA, Shaforost AS, Zyatkov AA, Voropaeva AV, Shevchenko NI, Nazarchuk YuA, Stoma IO. Changes in gastric microbiota associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient with gastritis. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):91–102. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-10>

Введение

H. pylori является первым официально признанным в 1994 г. Международным агентством по исследованию рака бактериальным канцерогеном первого порядка и одним из наиболее успешных патогенов человека, поскольку более половины населения мира инфицировано этой грамотрицательной бактерией, колонизация которой в отсутствие адекватного лечения может сохраняться на протяжении всей жизни [1–3].

Инфекция, вызванная данным патогеном, играет важную роль в развитии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как гастрит, язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [4].

Достаточно часто терапевтические подходы, направленные на эрадикацию *H. pylori*, основываются на специфической терапии первой очереди при использовании комбинированного набора антибактериальных препаратов системного дей-

ствия, таких как амоксициллин, кларитромицин, а также препарата, снижающего кислотность желудка — омепразола [5]. Амоксициллин является бета-лактамым антибактериальным препаратом группы пенициллинов широкого спектра действия, кларитромицин — полусинтетический антибиотик группы макролидов, омепразол относится к препаратам, называемым ингибитором протонной помпы [6]. В то же время важной проблемой в лечении инфекции *H. pylori* является устойчивость к антибиотикам [7]. За последние 20 лет антибиотикорезистентность *H. pylori* постоянно росла в различных странах [8], в связи с чем предварительная оценка резистентности к назначаемым антибактериальным препаратам и отказ от эмпирической антибиотикотерапии *H. pylori*, безусловно, является важной задачей [9].

Эффективная эрадикация *H. pylori* способствует заживлению язв, снижению ежегодной частоты рецидивов и связанных с ними осложнений, таких как кровотечение и перфорация [10], для язвы желудка — на 69 %, а для язвы двенадцатиперстной кишки — на 80 % [10], кроме того, снижается вероятность развития рака желудка [11]. Состав микробиоты желудка также изменяется при использовании терапии на основе ингибиторов протонной помпы и при раке желудка [12].

Желудок человека содержит сложную микробиоту, в основном состоящую из представителей типов *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, как у *H. pylori*-положительных, так и у *H. pylori*-отрицательных, но с разным процентом относительной численности [13]. Наличие *H. pylori* оказывает значительное влияние на состав и альфа-разнообразие микробиоты желудка, обычный подход к оценке которого заключается в анализе изменений разнообразия сообщества (разнообразие и обилия организмов в сообществе), в том числе с течением времени [14]. Колонизация бактериями, отличными от *H. pylori*, может способствовать сохранению хронического воспаления и повышению риска рака желудка.

Таким образом, при проведении терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, происходят значительные изменения в составе всей микробиоты желудка, оценка которых представляет значительный интерес для подбора схем адекватного лечения [15].

Цель исследования

С использованием метода высокопроизводительного секвенирования, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рРНК, оценить динамические изменения микробиоты желудка на фоне эрадикационной терапии *H. pylori* у пациента с гастритом.

Материалы и методы

Пациент В., мужчина в возрасте 57 лет на начало исследования, с диагнозом, выставленным по результатам эндоскопии. Для оценки выраженности гастрита использовалась оперативная система оценки гастритов — OLGА (Operative Link on Gastritis Assessment) [16]. Патогистологическое заключение: «Хронический умеренно выраженный умеренно активный дуоденит. Хронический умеренно выраженный умеренно активный гастрит антрума и тела желудка без атрофии и метаплазии, с гиперплазией лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (в антральном отделе), Нр+ (единичны). Аас = 0. Стадия гастрита — 0 (OLGA)».

Этапы эндоскопического обследования включали в себя период до лечения, в течение которого взятие биоптата осуществлялось дважды с двухмесячным интервалом. Далее были использованы две схемы лечения в динамике: лечение только ингибиторами протонной помпы, используемое лекарственное средство — пантопразол в течение 10 дней и лечение комбинацией препаратов для эрадикации *H. pylori*: кларитромицин, амоксициллин, омепразол в течение 14 дней. Интервал между окончанием антибиотикотерапии и забором биоптата составил один месяц. Другой антибиотикотерапии на протяжении данного исследования пациент не получал. В исследование были включены образцы биоптатов СОЖ, полученные из неизменной ткани (N) и патологически измененной ткани (P) на различных этапах лечения. На начальном этапе терапии у *H. pylori* отсутствовала устойчивость к кларитромицину в регионе 23S рРНК (мутации А2143G, А2142G и А2142С) по результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени [17]. Присутствие *H. pylori*, кроме морфологического метода, подтверждалось с помощью ПЦР и высокопроизводительного секвенирования переменных регионов гена 16S рРНК. Морфологическая картина СОЖ при последующих биопсиях не изменялась.

Изучение микробного разнообразия желудка пациента с гастритом проводилось с помощью высокопроизводительного секвенирования на основе анализа переменных регионов гена 16S рРНК. В стерильные пробирки с транспортной средой были отобраны образцы биоптатов желудка, полученные из неизменной ткани (N) и патологически измененной ткани (P) СОЖ, с последующей экстракцией ДНК с использованием коммерческого набора NucleoSpin DNA Stool (Macherey-Nagel, Германия), адаптированных для высокопроизводительного секвенирования. Концентрацию и оценку качества ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop

1000 (ThermoFisher Scientific, США). Для дальнейшего анализа использовали образцы, для которых соотношение экстинкций составляло: $A_{260}/A_{280} \geq 1,67$, $A_{260}/A_{230} \geq 1,90$. Исследование состава микробиоты проводили методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina MiSeq согласно руководству по пробоподготовке образцов для секвенирования фрагмента гена 16S рНК прокариот, включающему ряд этапов:

- Обогащение и целевая ПЦР. Обогащение проводили с использованием универсальных праймеров (V1–V5-прямой: agagtttgatcctggctcag, V1–V5-обратный: ccgtcaattcctttagttt), охватывающих регионы V1-V5 гена 16S рНК прокариот и ПЦР-смеси с высокоточной ДНК-полимеразой (2,5x Flash MasterMix, ООО «Артбиотех», Республика Беларусь), для увеличения количества копий гена 16S рНК. На полученных ампликонах амплифицировали гипервариабельные регионы V3–V4 гена 16S рНК прокариот (целевую ПЦР) с использованием ПЦР-смеси с высокоточной ДНК-полимеразой (2,5x Flash MasterMix, ООО «Артбиотех», РБ) и набора праймеров на V3–V4 регион гена 16S: прямой V3–V4: 5'cgtcggcagcgtcagatgtgtataagagacagcctacggnggcwgcag'3, обратный V3–V4: 5'gtctcgtgggctcggagatgtgtataagaacagagactachvggtatctaattcc'3.

- Оценка результата целевой ПЦР. Выполнялась проведением электрофоретического разделения нуклеиновых кислот. Для образцов с выявленной на электрофореграмме зоной (около 550 п. н. (пар нуклеотидов)) проводили очистку продуктов целевой ПЦР с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) и нормализацию концентрации образцов.

- Индексная ПЦР. Для проведения индексной ПЦР использовали смесь 2,5x Flash Master Mix (ООО «Артбиотех», Республика Беларусь) и набор индексов Nextera XT Index Kit v2 Set A (Illumina, США), который позволяет увеличить количество исследуемых образцов до 96 штук в одном запуске.

- Очистка продуктов индексной ПЦР. Очистку проводили магнитными частицами AMPure XP (Beckman Coulter, США).

- Оценка результата индексной ПЦР. Проводилась путем электрофоретического разделения нуклеиновых кислот и выявления зоны около 630 п. н. на электрофореграмме. Выполняли измерение концентрации ДНК с использованием флуориметра Qubit 4 с использованием набора 1X dsDNA High Sensitivity (Thermo Fisher Scientific, США).

- Нормализация концентрации образцов после индексной ПЦР. Приготовление образца для секвенирования проводили путем эквимолярного объединения нормализованных образцов после индексной ПЦР.

- Приготовление образца для секвенирования с заданной концентрацией для проведения высокопроизводительного секвенирования.

- Настройка высокопроизводительного секвенатора.

Для данных, полученных в ходе высокопроизводительного секвенирования, проводился биоинформатический анализ, позволяющий провести таксономическую идентификацию прочтений с использованием программного пакета DRAGEN Metagenomics (алгоритм Kraken2) [18].

Альфа-разнообразие оценивалось с использованием четырех подходов [14]: разнообразие, наблюдаемое в настоящее время (Observed), индекс Шеннона (Shannon), индекс Симпсона (Simpson), индекс Chao1.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценивалась динамика изменения альфа-разнообразия микробиоты желудка до лечения и после лечения. Данные представлены в виде таблиц 1 и 2, рисунков 1 и 2.

Образцы забирали на протяжении 12 месяцев с различными интервалами (рисунки 1 и 2, таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Значения альфа-разнообразия в образцах пациента до и после лечения (образцы, полученные из неизменной (N) ткани)

Table 1. Alpha diversity values in patient samples before and after treatment (samples obtained from unaltered (N) tissue)

Образец (дата забора)	Показатель оценки альфа-разнообразия				Этапы оценки
	Observed	Shannon	Simpson	Chao1	
4448N (08.04.2022)	99	1,8830	0,5939	99,75	До лечения
4683N (02.06.2022)	55	0,3748	0,1023	55,00	До лечения
4834N (15.06.2022)	85	1,4927	0,4727	85,00	Пантопразол – 10 дней
6112-1N (15.03.2023)	103	3,1673	0,9046	103,00	*ЭР – 14 дней
6112-3N (15.03.2023)	107	3,0728	0,8883	107,00	*ЭР – 14 дней

*ЭР — эрадикационная терапия *H. pylori* на основе комбинации препаратов: кларитромицин, амоксициллин, омепразол.

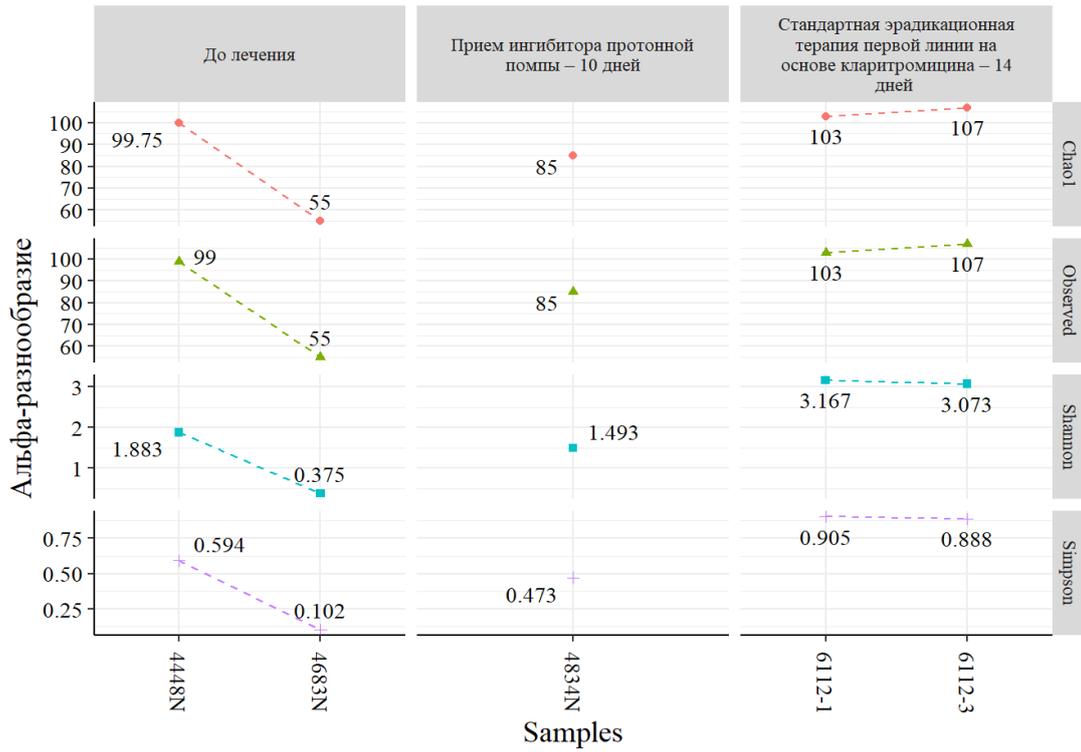


Рисунок 1. Динамика изменения альфа-разнообразия в образцах пациента, полученных из неизменной ткани (N) до и после лечения

Figure 1. Dynamics of alpha diversity changes in patient samples obtained from unaltered tissue (N) before and after treatment

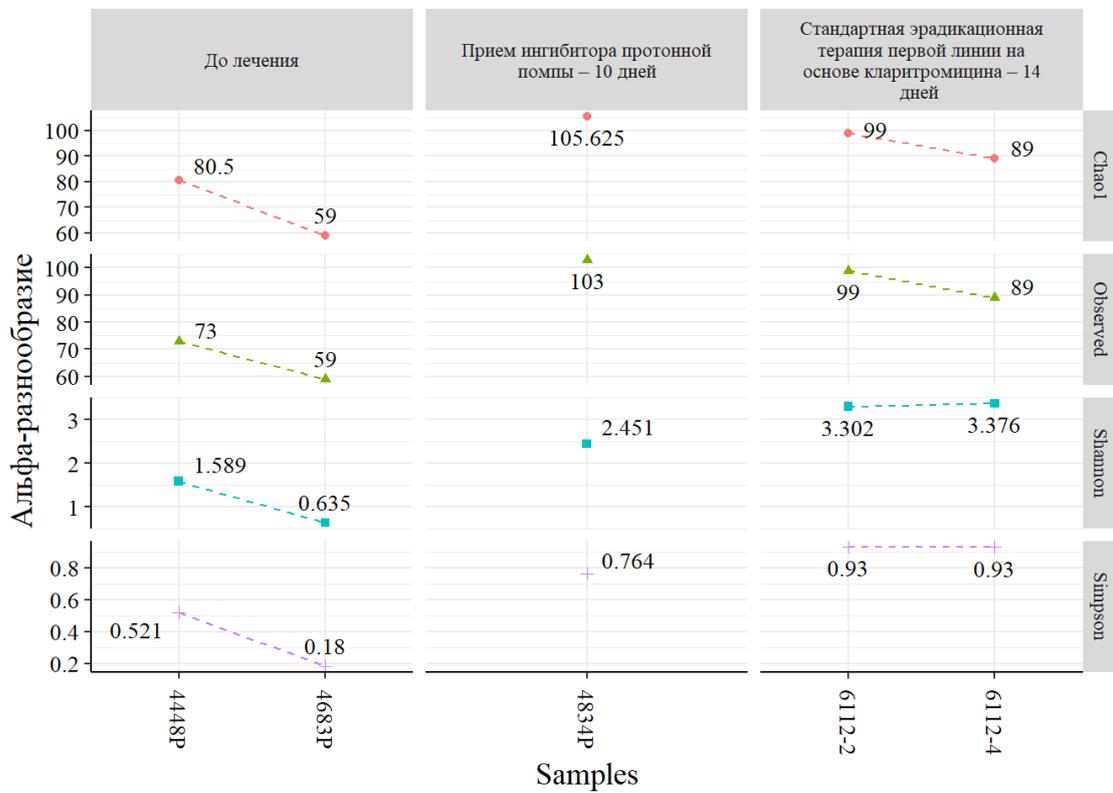


Рисунок 2. Динамика изменения альфа-разнообразия в образцах пациента, полученных из патологически измененной ткани (P) до и после лечения

Figure 2. Dynamics of alpha diversity changes in patient samples obtained from pathologically altered tissue (P) before and after treatment

Таблица 2. Значения альфа-разнообразия в образцах пациента до и после лечения (образцы, полученные из патологически измененной (P) ткани)

Table 2. Alpha diversity values in patient samples before and after treatment (samples obtained from pathologically altered (P) tissue)

Образец (дата забора)	Показатель оценки альфа-разнообразия				Этапы оценки
	Observed	Shannon	Simpson	Chao1	
4448P (08.04.2022)	73	1,5889	0,5207	80,500	До лечения
4683P (02.06.2022)	59	0,6346	0,1801	59,000	До лечения
4834P (15.06.2022)	103	2,4510	0,7638	105,625	Пантопразол — 10 дней
6112-2 P (15.03.2023)	99	3,3021	0,9303	99,000	*ЭР — 14 дней
6112-4 P (15.03.2023)	89	3,3755	0,9299	89,000	*ЭР — 14 дней

* ЭР — эрадикационная терапия *H. pylori* на основе комбинации препаратов: кларитромицин, амоксициллин, омепразол.

Как видно из представленных данных, уровень альфа-разнообразия зависел от длительности времени без терапии (два месяца) и от использованных терапевтических подходов и менялся динамически в неизменной (N) и в патологически измененной (P) тканях. Интересно отметить, что менее чем за два месяца без проведения терапии наблюдалось снижение уровней альфа-разнообразия, связанное с увеличением рода *H. pylori* как в неизменной (N), так и в патологически измененной (P) тканях.

При использовании метода Simpson при оценке альфа-разнообразия микробиома желудка наибольшая разница в отрицательной динамике альфа-разнообразия (в 5,8 раза) отмечена у пациента в период без лечения и получена при оценке неизменной ткани СОЖ, в то время как при анализе патологически измененной ткани СОЖ при использовании аналогичного подхода отмечено снижение альфа-разнообразия в 2,89 раза.

При использовании терапии, основанной только на ингибиторах протонной помпы, отмечено увеличение альфа-разнообразия микробиоты желудка в 4,2 (для патологически измененной ткани) — 4,7 раза (для неизменной ткани), практически до начальных уровней. При использовании специфической антибиотикотерапии отмечено увеличение альфа-разнообразия микробиоты желудка для патологически измененной ткани в 5,16 раза и в 8,84 раза — для неизменной ткани.

На наш взгляд, наиболее показательным для оценки альфа-разнообразия оказался метод Simpson, показавший наибольшие различия при оценке альфа-разнообразия микробиоты желудка.

На следующем этапе работы проведена таксономическая оценка структуры микробиоты желудка в динамике — до и после лечения.

На первом этапе данного раздела исследования мы проанализировали таксономию микробиоты желудка на уровне типа (рисунки 3 и 4).

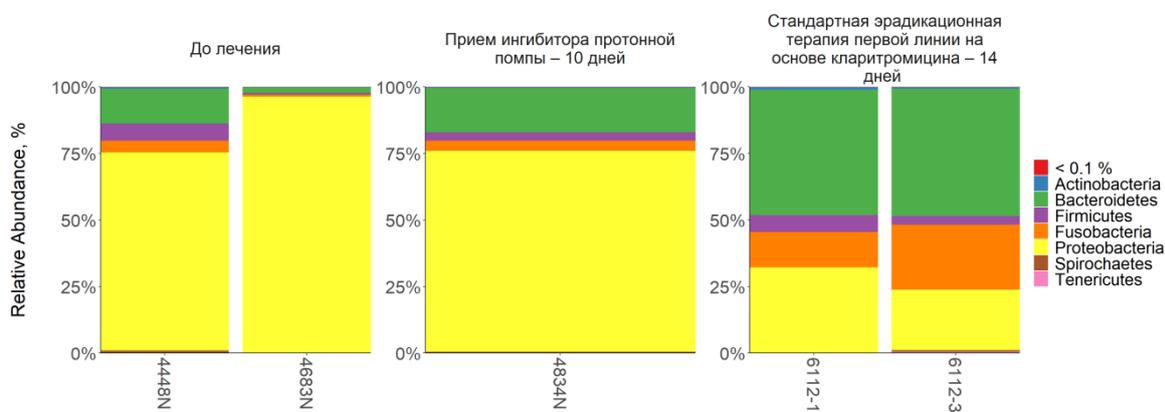


Рисунок 3. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из неизменной (N) ткани (таксономия на уровне типа)

Figure 3. Microbiota dynamics in patient samples before and after treatment, samples obtained from unaltered (N) tissue (taxonomy at the type level)

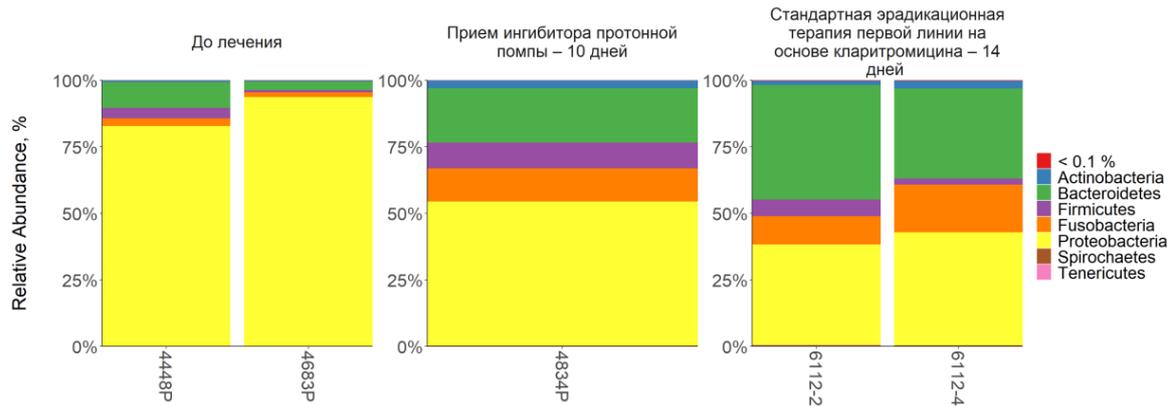


Рисунок 4. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из патологически измененной (P) ткани (таксономия на уровне типа)

Figure 4. Microbiota dynamics in patient samples - before and after treatment, samples obtained from pathologically altered (P) tissue (type-level taxonomy)

Как видно из данных, представленных на рисунках 3 и 4, в динамике до лечения отмечено изменение микробиоты с увеличением типа *Proteobacteria* и снижением типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria*. После приема ингибиторов протонной помпы отмечено снижение типа *Proteobacteria*, наиболее существенное снижение данного таксона отмечено после прохождения полного специфического курса антибиотикотерапии. Наряду со снижением

доли *Proteobacteria* в микробиоме желудка отмечено увеличение типов *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria*, показатели медианных значений которых снижались до лечения.

Анализ изменения соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidetes* в динамике показывает, что на всех этапах исследования относительная представленность типа *Bacteroidetes* выше, чем типа *Firmicutes* (таблица 3).

Таблица 3. Соотношение *Firmicutes* / *Bacteroidetes* в образцах неизменной (N) и патологически измененной ткани (P) в динамике

Table 3. *Firmicutes* / *Bacteroidetes* ratio in samples of unaltered (N) and pathologically altered tissue (P) in dynamics

№ образца норма (N) / патология (P)	Этап	<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> норма (N)	<i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> патология (P)
4448N / 4448P	До лечения	0,487	0,395
4683N / 4683P	До лечения	0,205	0,201
4834N / 4834P	Прием ингибитора протонной помпы — 10 дней	0,170	0,453
6112-1N / 6112-2P	Стандартная эрадикационная терапия первой линии на основе кларитромицина — 14 дней	0,129	0,137
6112-3N / 6112-4P	Стандартная эрадикационная терапия первой линии на основе кларитромицина — 14 дней	0,062	0,060

Согласно данным, представленным в таблице 3 и на рисунках 3 и 4, в процессе терапии на фоне снижения относительной представленности *Proteobacteria* наблюдается уменьшение величины соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidetes* в биоптатах неизменной (N) и патологически измененной ткани (P), кроме образцов 4683N и 4683P.

Как видно из данных, представленных на рисунках 5 и 6, в динамике до лечения отмечено изменение микробиоты с увеличением класса *Epsilonproteobacteria* и снижением классов *Betaproteobacteria* и *Bacteroidia*.

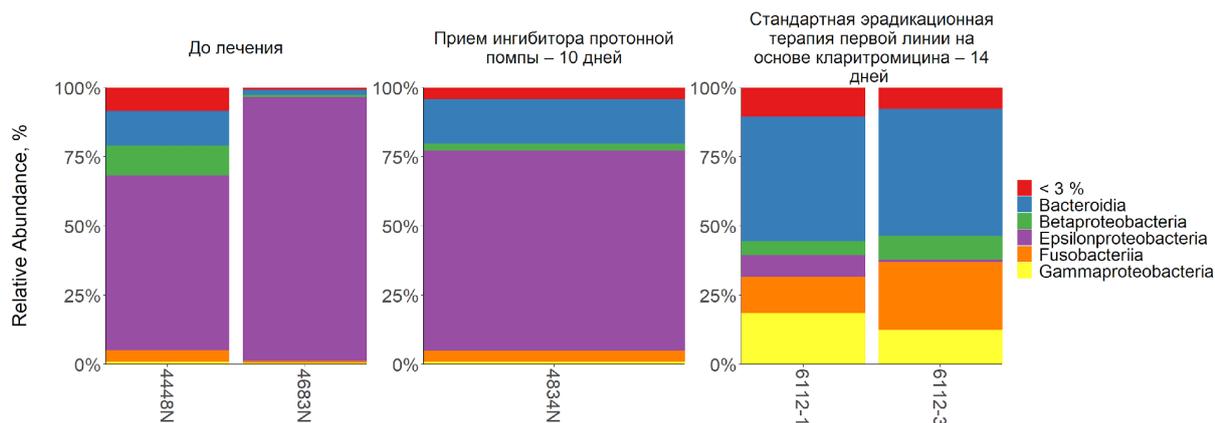


Рисунок 5. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из неизменной (N) ткани (таксономия на уровне класса)
 Figure 5. Dynamics of microbiota changes in patient samples before and after treatment, samples obtained from unaltered (N) tissue (class-level taxonomy)

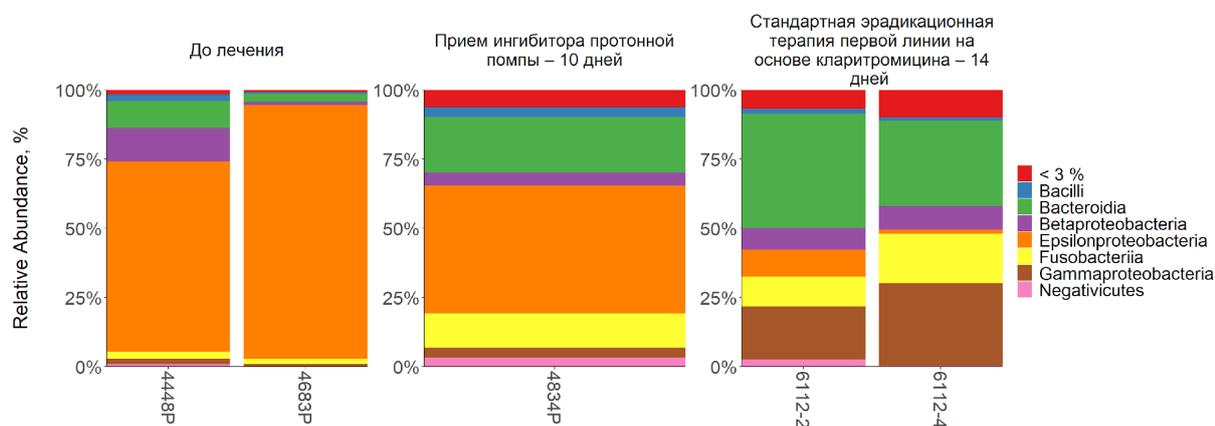


Рисунок 6. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из патологически измененной (P) ткани (таксономия на уровне класса)
 Figure 6. Dynamics of microbiota changes in patient samples before and after treatment, samples obtained from pathologically altered (P) tissue (class-level taxonomy)

После приема ингибиторов протонной помпы отмечено существенное снижение класса *Epsilonproteobacteria*, но наиболее существенное снижение данного таксона отмечено после прохождения полного курса антибиотикотерапии комбинацией препаратов для эрадикации *H. pylori*: кларитромицин, амоксициллин, омепразол в течение 14 дней.

Наряду со снижением доли *Epsilonproteobacteria*, в микробиоме желудка отмечено увеличение классов *Gammaproteobacteria*, *Fusobacteria* и *Betaproteobacteria*, медианные значения которых снижались до лечения.

Как видно из данных, представленных на рисунках 7 и 8, в динамике до лечения отмечено изменение микробиоты с увеличением рода *Helicobacter* и снижение родов *Prevotella* и *Neisseria*. После приема ингибиторов протонной помпы отмечено снижение рода *Helicobacter*, а наиболее существенное снижение данного таксона отмечено после прохождения полного курса антибиотикотерапии комбинацией препаратов для эрадикации *H. pylori*: кларитромицин, амоксициллин, омепразол в течение 14 дней.

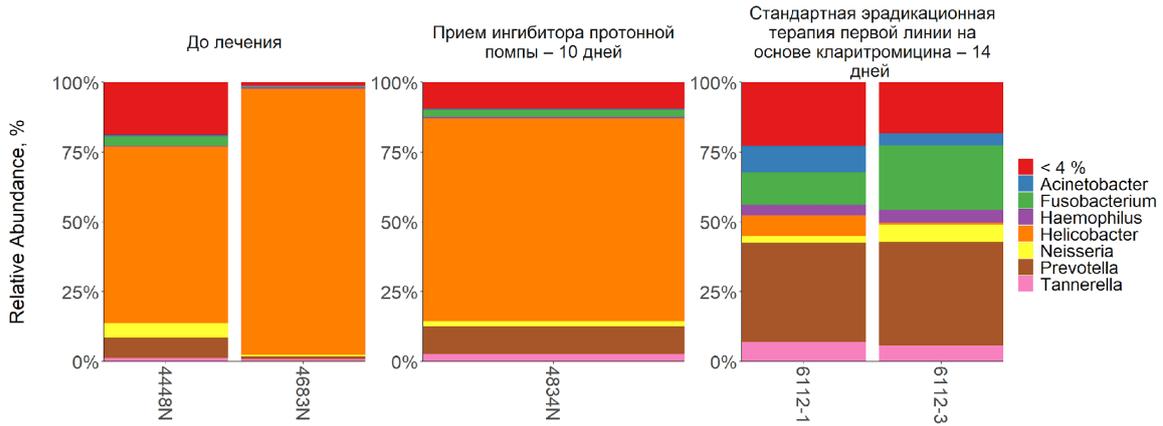


Рисунок 7. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из неизменной (N) ткани (таксономия на уровне рода)
 Figure 7. Dynamics of microbiota changes in patient samples before and after treatment, samples obtained from unaltered (N) tissue (taxonomy at genus level)

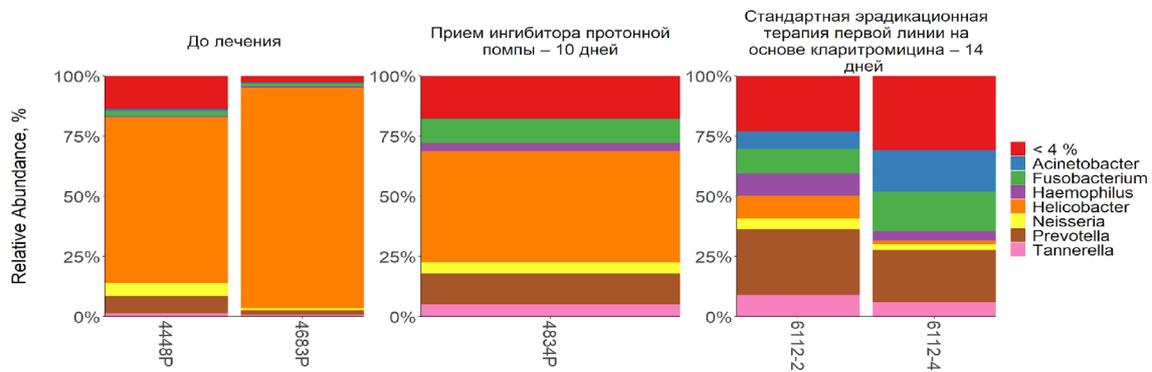


Рисунок 8. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из патологически измененной (P) ткани (таксономия на уровне рода)
 Figure 8. Microbiota dynamics in patient samples - before and after treatment, samples obtained from pathologically altered (P) tissue (genus-level taxonomy)

Как видно из данных, представленных на рисунках 9 и 10, в динамике до лечения отмечено изменение микробиоты с увеличением вида *pylori* относящемуся к роду *Helicobacter* и, соответственно, снижение видов *nucleatum* и *melaninogenica*.

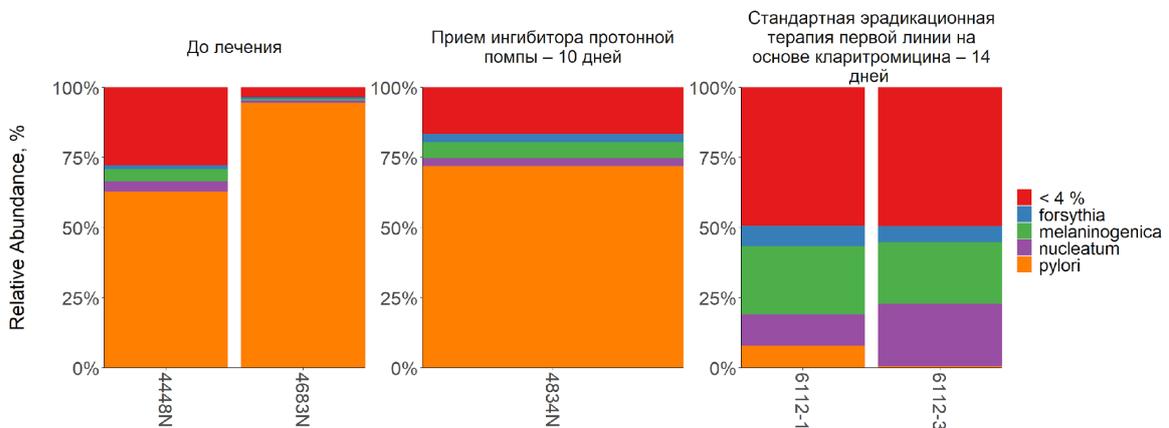


Рисунок 9. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из неизменной (N) ткани (таксономия на уровне вида)
 Figure 9. Dynamics of microbiota changes in patient samples before and after treatment, samples obtained from unaltered (N) tissue (taxonomy at the species level)

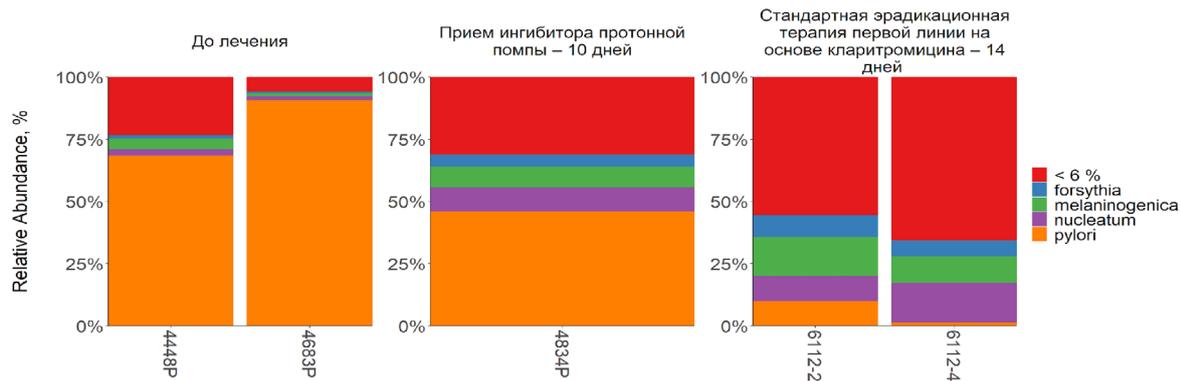


Рисунок 10. Динамика изменения микробиоты в образцах пациента до и после лечения, образцы получены из патологически измененной (P) ткани (таксономия на уровне вида)

Figure 10. Dynamics of microbiota changes in patient samples before and after treatment, samples obtained from pathologically altered (P) tissue (taxonomy at the species level)

После приема ингибиторов протонной помпы отмечено незначительное снижение вида *pylori* род *Helicobacter*, в то время как наиболее существенное снижение данного вида отмечено после прохождения полного курса антибиотикотерапии комбинацией препаратов для эрадикации *H. pylori*: в течение 14 дней.

Наряду со снижением доли бактерии *H. pylori*, в микробиоме желудка отмечено увеличение видов *H. nucleatum* и *H. melaninogenica*, медианные значения которых снижались до лечения.

Заключение

1. Анализ данных таксономического разнообразия микробиоты желудка в образцах неизмененной ткани (N) и патологически измененной ткани (P) желудка на различных рассматриваемых этапах (до лечения, прием ингибиторов протонной помпы, эрадикационная антибиотикотерапия) свидетельствует о положительных

изменениях динамического состава микробиоты желудка в процессе лечения (увеличение альфа-разнообразия), что подтверждается снижением относительной представленности *H. pylori*. Следует отметить, что при использовании терапии, основанной только на ингибиторах протонной помпы, снизить количество *H. pylori* удастся незначительно.

2. Динамика альфа-разнообразия микробиоты желудка связана с морфологическим состоянием ткани и без применения терапии имеет значительную и достаточно быструю тенденцию к существенному снижению (в 2 раза менее чем за два месяца), что связано с увеличением в составе микробиоты *H. pylori*.

3. При использовании стандартной эрадикационной терапии первой линии на основе кларитромицина удастся достичь снижения *H. pylori* до минимальных количеств, но полной эрадикации не происходит.

Список литературы / References

- Jia Z, Zheng M, Jiang J, Cao D, Wu Y, Zhang Y, et al. Positive *H. pylori* status predicts better prognosis of non-cardiac gastric cancer patients: results from cohort study and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):155. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09222-y>
- Popescu D, Andronescu D, Babes PA. The association between *Helicobacter pylori* infection and liver and biliary tract disorders. *Curr Health Sci J*. 2018;44(2):186-191. DOI: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.02.16>
- Pormohammad A, Mohtavinejad N, Gholizadeh P, Dabiri H, Salimi Chirani A, Hashemi A, et al. Global estimate of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1208-1218. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27114>
- Jemilohun AC, Otegbayo JA. *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *The Pan African Med J*. 2016;(23):216. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.216.8852>
- Gupta A, Shetty S, Mutalik S, Chandrashekar H R, K N, Mathew EM, Jha A, et al. Treatment of *H. pylori* infection and gastric ulcer: Need for novel Pharmaceutical formulation. *Heliyon*. 2023;9(10):e20406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.>

e20406

- Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):183-198. DOI: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v6.i4.183>
- Smith SI, Yamaoka Y. Antibiotic resistance and therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(12):1669. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121669>
- Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R. Evolution of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a topic of increasing concern. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):332. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020332>
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514-533. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13497>
- Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003840. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.>

CD003840.pub5

10. Luo X, Qi S, Chen M, Gan T, Lv X, Yang J, et al. Maintaining *H. pylori* negativity after eradication can consolidate its benefit in gastric cancer prevention: a meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(8):e00742. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000742>

11. Serrano C, Harris PR, Smith PD, Bimczok D. Interactions between *H. pylori* and the gastric microbiome: impact on gastric homeostasis and disease. *Curr Opin Physiol.* 2021;21: 57-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.04.003>

12. Alarcon T, Perez Perez G I. Microbiota and gastric diseases in 2022. *Microb Health Dis.* 2022;4:e764. DOI: https://doi.org/10.26355/mhd_20229_764

13. Wagner BD, Grunwald GK, Zerbe GO, Mikulich-Gilbertson SK, Robertson CE, Zemanick ET, et al. On the Use of Diversity Measures in Longitudinal Sequencing Studies of Microbial Communities. *Front Microbiol.* 2018;9:1037. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01037>

14. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach?

World J Gastroenterol. 2022;28(7):766-774. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.766>

15. Carlosama YH, Acosta CP, Sierra CH, Rosero CY, Bolaños HJ. The operative link on gastritis assessment (OLGA) system as a marker for gastric cancer and dysplasia in a colombian population at risk: a multicenter study. *Biomedica.* 2023;43(Sp. 3):30-40. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6995>

16. Воропаева А.В., Борсук А.Д., Шевченко Н.И., Мартыненко С.М. Определение резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в образцах биоптатов СОЖС использованием TaqManR® MGB-зондов. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(1):144-151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-18>

Voropaeva AV, Borsuk AD, Shevchenko NI, Martynenko SM. Determination of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in biopsy samples of gastric mucosa using TaqMan® MGB probes. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(1):144-151. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-18>

17. Wood DE, Lu J, Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.* 2019;20(1):257. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>

Информация об авторах / Information about the authors

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Ковалёв Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Зятков Алексей Александрович, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Воропаева Алла Викторовна, к.б.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Шевченко Наталья Ивановна, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Назарчук Юрий Алексеевич, врач-эндоскопист (заведующий) диагностического отделения, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 4», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5696-1690>

e-mail: nazarius2201@mail.ru

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Alexander S. Shaforost, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Aliaksei A. Ziatskov, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Alla V. Voropaeva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Natalia I. Shevchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Yury A. Nazarchuk, Endoscopist (Head) at the Diagnostic Department, Gomel City Clinical Hospital No. 4, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5696-1690>

e-mail: nazarius2201@mail.ru

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО
«Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воропаев Евгений Викторович
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Evgenii V. Voropaev
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 18.10.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 20.10.2024

Принята к публикации / Revised 29.11.2024

УДК 616-018.2-024.84:[569.323.4:614.876]-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-11>

Интегральные взаимосвязи параметров соединительной ткани при реакции организма крыс на локальное облучение

Э. А. Надыров¹, И. Л. Кравцова¹, А. Н. Шклярова², М. Н. Стародубцева^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Установить гистологические изменения легкого и взаимосвязи этих изменений со свойствами наноразмерных частиц крови у лабораторных животных, вызванных локальным облучением верхней части туловища рентгеновским излучением.

Материалы и методы. Однократное локальное облучение крыс линии Wistar проводили с использованием рентгеновского аппарата биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc в дозах 0,1, 1 и 15 Гр. После трехнедельного постлучевого периода были измерены активности каталазы и супероксиддисмутазы, размеры и дзета-потенциал наноразмерных частиц крови; проведено гистологическое исследование легких крыс, необлученных и облученных в различных дозах.

Результаты. Качественно-количественная оценка степени фиброза в легких показала рост степени фиброза в зависимости от уровня дозы облучения ($r_s = 0,5531$, $p < 0,0001$). В крови облученных животных размеры и дзета-потенциал наноразмерных частиц существенно увеличивались после облучения крыс с дозой 0,1 Гр ($p < 0,05$). Активности супероксиддисмутазы и каталазы крови после облучения изменялись в зависимости от дозы облучения немонотонно.

Заключение. В экспериментальной животной модели установлены значительные изменения состояния организма после облучения в малой дозе — 0,1 Гр на разных иерархических уровнях. В большей степени изменения проявляются в антиокислительной системе крови и системе наночастиц крови, в меньшей — на уровне состава и строения органа (легкого). Дальнейшее изучение радиационно-индуцированных изменений наночастиц крови целесообразно не только для углубления понимания механизмов развития постлучевых патологических состояний, но и для оценки эффективности в эксперименте новых радиопротекторных лекарственных средств с целью их последующего внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, легкое, фиброз, плазма крови, экзосомы крови, редокс-свойства

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической и экспериментальной работ и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Медведевой Е.А., Сусленковой А.Е., Аксёненко О.С. — сотрудникам ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гигс О.В. — лаборанту научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» за техническую помощь в лабораторных исследованиях и работе с животными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда», подпрограмма «Радиация и биологические системы», задание 3.01.2 «Разработать критерии оценки радиационно-индуцированных изменений ткани внутренней среды, основанной на анализе структуры и механических свойств клеточного компонента на моделях *in vitro* и *in vivo*».

Для цитирования: Надыров ЭА, Кравцова ИЛ, Шклярова АН, Стародубцева МН. Интегральные взаимосвязи параметров соединительной ткани при реакции организма крыс на локальное облучение. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):103–112. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-11>

Integrated interrelations of connective tissue parameters during the rats' body response to local irradiation

Eldar A. Nadyrov¹, Irina L. Kravtsova¹, Nastassia M. Shkliarava²,
Maria N. Starodubtseva^{1,2}

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To establish histological changes in lung tissue and the interrelationship of these changes with the properties of nanoscale blood particles in laboratory animals caused by local irradiation of their upper torso with X-rays.

Materials and methods. Local irradiation of Wistar rats was carried out using a X-RAD 320 Biological Irradiator (Precision X-Ray, USA) in doses of 0.1, 1, and 15 Gy. After a 3-week post-irradiation period, the activity of catalase and superoxide dismutase, sizes and zeta-potential of nanoparticles were measured in blood; a histological analysis of the lungs was carried out for rats non-irradiated and irradiated by various X-rays doses.

Results. A semi-quantitative assessment of the pulmonary fibrosis progression showed an increase in the fibrosis grade depending on the irradiation dose ($r_s = 0.5531$, $p < 0.0001$). In the blood of irradiated animals, the size and zeta potential of nanoscale particles increased significantly after irradiation of rats with a dose of 0.1 Gy ($p < 0.05$). The activities of superoxide dismutase and catalase in the irradiated rat's blood changed non-monotonically depending on the dose.

Conclusion. In the experimental animal model, significant changes in the body state were found after irradiation with a low dose (0.1 Gy) at different hierarchical levels. The changes are more pronounced in the blood antioxidant system and the system of nanoparticles of blood, less — at the level of composition and structure of the organ (lung). Further study of radiation and induced changes of blood nanoparticles is advisable not only to deepen the understanding of mechanisms of development of post-radiation pathological conditions but also to evaluate the efficacy of new radioprotective drugs in an experiment with a view to their subsequent introduction into clinical practice.

Keywords: X rays, lung, fibrosis, blood plasma, blood exosomes, redox properties

Author contributions. All authors made significant contributions to the search, analytical and experimental work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to E. A. Medvedeva, A.E. Suslenkova, O.S. Aksyonenko from the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus and Gigs O.B. from the Research Laboratory of Gomel State Medical University for technical assistance in laboratory research and work with animals.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the State Programme of Scientific Research "Natural Resources and the Environment", the subprogram "Radiation and Biological Systems", task 3.01.2 "To develop criteria for assessing the radiation-induced changes in tissues of the internal environment based on an analysis of the structural and mechanical properties of the cellular component using in vitro and in vivo models".

For citation: Nadyrov EA, Kravtsova IL, Shkliarava NM, Starodubtseva MN. Integrated interrelations of connective tissue parameters during the rats' body response to local irradiation *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):103–112. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-11>

Введение

Прогрессирование возраст-зависимых патологий приводит к увеличению числа процедур медицинской визуализации с использованием ионизирующего излучения (рентгеноскопии, рентгенографии, компьютерной томографии и др.), а также процедур лучевой терапии. Одним из проявлений действия ионизирующего излучения на организм является радиационный фиброз — патологическое состояние, вызываемое воспалительным процессом или механическим повреждением, при котором происходит чрезмерное разрастание соединительной ткани в органах [1, 2]. У около 20 % пациентов, получающих торакальную лучевую терапию, развивается

фиброз легких [3]. В настоящее время не существует лекарственных средств-протекторов радиационного фиброза, а существующие методы терапии имеют ограниченную эффективность. Углубление понимания механизмов патогенеза фиброза, включая и радиационно-индуцированный фиброз, является приоритетным направлением для разработки новых методов терапии и предотвращения развития фиброза.

Радиационное воздействие вызывает острое повреждение в тканях как локально в месте облучения, так и в других тканях организма, например, крови, интегрально связывающей все ткани и органы организма в единое целое. Стадии развития фиброза зависят как от времени после

облучения, так и от полученной дозы и возраста организма. В течение нескольких первых дней после облучения макрофаги и нейтрофилы, клетки иммунной системы, рекрутируются в место облучения, активируются или разрушаются, вызывая воспалительную реакцию. Нейтрофилы продуцируют воспалительные цитокины, в том числе различные интерлейкины, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и др. Макрофаги являются основным источником тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), которые стимулируют пролиферацию фибробластов и дифференцировку фибробластов в миофибробласты [4, 5]. В течение недель и месяцев в результате изменения функций фибробластов нарушается гомеостаз внеклеточного матрикса, и коллаген и протеогликаны начинают накапливаться, приводя к обширному разрастанию соединительной ткани. На поздней стадии фиброза, через несколько месяцев или лет после лучевой терапии, обширные накопления внеклеточного матрикса и повреждение микроциркуляторного русла приводят к возникновению гипоксической среды, которая может способствовать атрофии паренхиматозных клеток или некрозу тканей [4].

Локальное облучение, вызывающее изменения свойств и функций клеток и матрикса в месте облучения, именно в основном через кровь оказывает влияние на функционирование удаленных от места облучения тканей и органов. В патогенезе радиационно-индуцированного фиброза важную роль играют клетки иммунной системы, которые также являются и одними из компонентов крови. Помимо форменных элементов крови и плазмы как раствору биологически важных молекул и ионов в последнее время большое внимание уделяется еще одному компоненту крови — наноразмерным частицам крови, таким как экзосомы [6]. Именно экзосомы являются важными участниками механизмов непрямого действия ионизирующего излучения на здоровые ткани, пространственно удаленные от места радиационного воздействия. Ионизирующее излучение индуцирует повышенный экзоцитоз клеток в месте облучения, включая фибробласты и клетки иммунной системы. Благодаря малым размерам экзосомы легко проникают через тканевые барьеры в кровь. Связь этих наноразмерных частиц крови с развитием постлучевых реакций организма на сегодняшний момент до конца не прояснена.

Цель исследования

Установить гистологические изменения легкого и взаимосвязь этих изменений со свойствами наноразмерных частиц крови у лабораторных животных, вызванные локальным облучением верхней части туловища рентгеновским излучением.

Материалы и методы

До начала эксперимента было получено одобрение комитета по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» на проведение исследования (протокол № 2 от 24.03.2021). Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. Животные содержались в стационарных условиях вивария Института радиобиологии НАН Беларуси на полноценном стандартном пищевом рационе и свободным доступом к воде, 12/12-часовом режиме освещения и темноты, согласно установленным нормам. Опыты проведены с участием крыс-самцов линии Wistar возраста 14 месяцев ($n = 22$) на момент начала опыта.

Однократное локальное облучение 14-месячных крыс линии Wistar проводили с использованием рентгеновского аппарата биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc (США) в дозах 0,1 Гр (4 особи), 1 Гр (4 особи), 15 Гр (8 особей) (напряжение на трубке — 50 кВ, сила тока — 12,5 мА, средняя мощность дозы — 2,57 сГр/мин, фильтр № 1 (2 мм Al), расстояние до объекта — 50 см). Животные предварительно седатировались и фиксировались на столике для облучения. Облучению подвергали верхнюю половину туловища животных. Контрольная группа была сформирована из 6 крыс, которые находились в тех же условиях, что и экспериментальная группа, но без воздействия рентгеновского излучения. Выведение животных из эксперимента осуществлялось через 21 день после воздействия рентгеновским излучением.

Кровь отбирали из воротной вены печени крысы на фоне глубокого эфирного наркоза. Отобранную кровь помещали в пробирку с раствором 3,2 % 2-замещенного цитрата натрия в соотношении 9:1. Плазму получали центрифугированием (3000 об/мин, 20 мин при 4 °С). Полученная плазма крови помещалась в микропробирки типа Eppendorf и хранилась при -80 °С вплоть до проведения анализов. Размораживание образцов плазмы крови осуществлялось непосредственно перед проведением анализов.

Активность супероксиддисмутазы определяли спектрофотометрически с использованием реакции автоокисления адреналина в щелочной среде в присутствии нитросинего тетразолия. Активность каталазы (cat) исследовали с помощью метода, основанного на измерении концентрации неразложившегося H_2O_2 после инкубации его с каталазой и спектрофотометрической регистра-

ции окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибдатом аммония при длине волны 410 нм [7]. Значения параметров выражены в относительных единицах относительно средних (медианных) значений параметра контрольных образцов.

На фоне глубокого эфирного наркоза проводили реперфузию легкого физиологическим раствором. После удаления из организма легкое промывали дважды сбалансированным солевым раствором Хэнкса, помещали в 10%-ный забуференный формалин и оставляли при комнатных условиях. Далее образцы фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и проводили по батарее спиртов с возрастающей концентрацией. Затем материал заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Цифровой видеокамерой на базе микроскопа NumaScore Premium при увеличении окуляра $\times 10$ и объектива на $\times 10$ проводили микрофотосъемку случайных полей зрения гистологических препаратов.

Для оценки фиброза использовали модифицированную шкалу Ashcroft: 0 — нормальное легкое; 1 — утолщение отдельных легочных септ с увеличением толщины септ менее чем в 3 раза; 2 — утолщение септ в 3 раза и более в отдельных участках (не во всех полях зрения); 3 — утолщение септ в 3 раза и более по всему полю, но без явных фиброзных масс в легком; 4 — фиброзные массы до 10 % от микропрепарата легкого; 5 — фиброзные массы 10–50 % от микропрепарата легкого; 6 — фиброзные массы 50 % и более от микропрепарата легочной ткани, но в целом структура легких сохранена; 7 — структура легких отсутствует, альвеолярные сеп-

ты отсутствуют, но можно найти пузыри воздуха; 8 — тотальный фиброз легочной ткани [8].

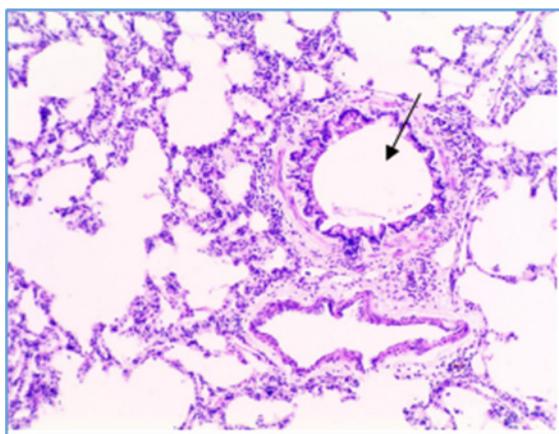
С использованием BeNano 180 Zeta Pro (Bettersize Instruments Ltd., КНР) оценивали размеры частиц плазмы крови при измерении параметров динамического рассеяния света, а зета-потенциал этих частиц — при измерении их электрофоретической подвижности.

Статистический анализ опытных данных проводили с помощью online статического калькулятора Statistical Kingdom и программы Origin Pro. Нормальность распределения признака оценивали методами Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Вилка. Результаты анализа представлены в виде медианы и границ межквартильного диапазона (Me (LQ; UQ)) или среднего выборочного и границ 95% ДИ. Сравнение средних двух выборок проводили с использованием критерия Манна – Уитни или t-критерия. Факторный анализ проведен с использованием инструментов пакета статистических программ Statistica, 10 (метод главных компонент).

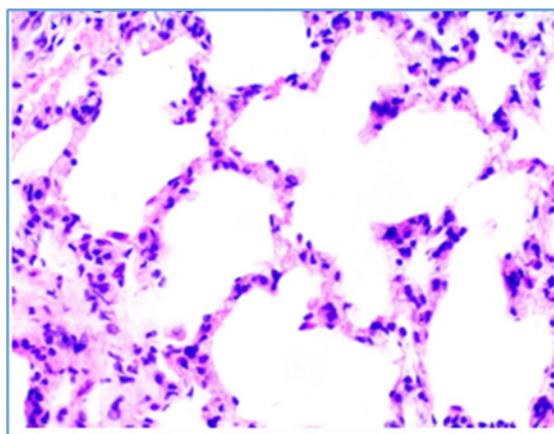
Результаты

Гистологическое строение легкого в норме

Гистологическое строение легкого 14-месячных крыс в норме представлено на рисунке 1. Слизистая оболочка средних бронхов имела складчатый вид и была выстлана однослойным многоядным мерцательным эпителием и лежащей ниже тонкой собственной пластинкой слизистой оболочки.



А



Б

Рисунок 1. Гистологическое строение легкого крыс контрольной группы:

А — воздухоподводящие пути и респираторные отделы (малый бронх – указан стрелкой);

Б — альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки.

Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 100$ (А), $\times 400$ (Б)

Figure 1. Histological structure of the rats' lungs in the control group:

А — Air supply tracts and respiratory sections (small bronchus is indicated by an arrow).

Б — Alveolar ducts and alveolar sacs

Hematoxylin-eosin staining, magnification is $\times 100$ (A), $\times 400$ (B)

В расположенной под мышечной пластинкой подслизистой оболочке находились секреторные отделы желез и лимфоидные узелки разного размера. За изогнутыми пластинками и островками гиалинового хряща дифференцировалась адвентициальная оболочка, содержащая скопления адипоцитов. Стенка малых бронхов и бронхиол состояла из двух оболочек — слизистой и адвентициальной. В эпителиальной выстилке респираторных отделов обнаруживались макрофаги с бобовидным или округлым ядром. В некоторых альвеолах выявлялись участки разрушения эпителиальной выстилки и обнажения базальной мембраны.

Радиационно-индуцированные гистологические изменения легкого

На 21-е сутки эксперимента легкие лабораторных крыс после облучения поглощенной дозой в 15 Гр сохраняли обычные черты органотипического строения, вместе с этим наблюдались патологические изменения, вызванные воздействием радиационного облучения. В периферических отделах легких определялась диффузная панацинарная эмфизема (рисунок 2А). Выявлялись истончения и разрывы стенок респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол. В альвеолах определялись гиперплазия альвеолоцитов второго типа, десквамация альвеолоцитов первого типа и отек в межальвеолярных перегородках.

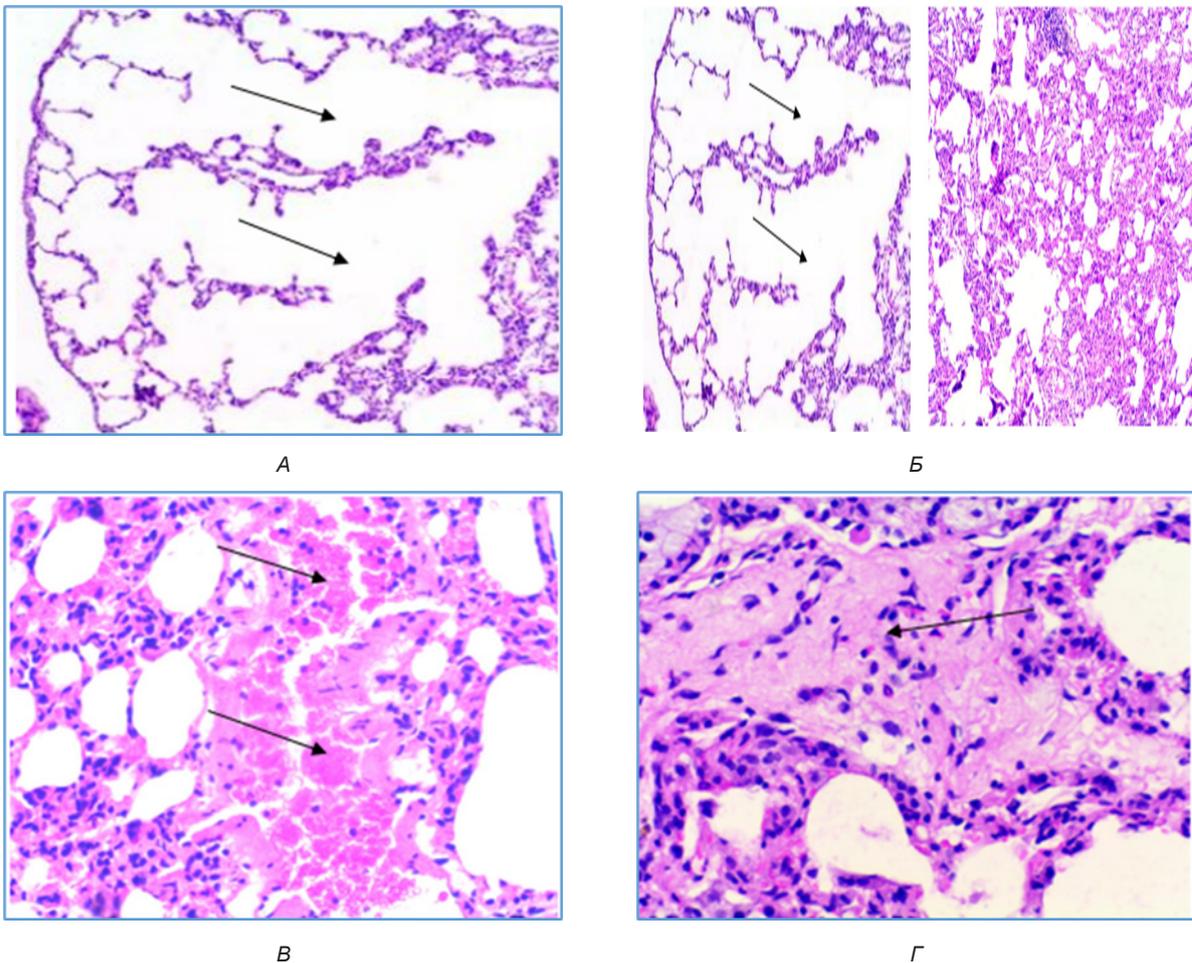


Рисунок 2. Гистологическое строение легкого крыс, облученных рентгеновским излучением в дозе 15 Гр:
А — панацинарная эмфизема, истончения и разрывы стенок альвеол и альвеолярных ходов (указано стрелкой);
Б — интерстициальная пневмония с формированием межальвеолярного периваскулярного и перибронхиального фиброза;
В — очаги ателектазов с участками геморрагического пропитывания (указано стрелкой) и полнокровия в капиллярах;
Г — очаг пневмофиброза (указано стрелкой).

Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 100$ (А, Б); $\times 400$ (В, Г)

Figure 2. Histological structure of the lung of rats, irradiated at a dose of 15 Gy.

- А — Panacinar emphysema, thinning and ruptures of the walls of the alveoli and alveolar ducts (indicated by arrow).
Б — Interstitial pneumonia with the formation of interalveolar perivascular and peribronchial fibrosis.
В — Foci of atelectasis with areas of hemorrhagic impregnation (indicated by an arrow) and congestion in the capillaries.
Г — Focus of pneumofibrosis (indicated by the arrow)

Hematoxylin-eosin staining, magnification is $\times 100$ (А), $\times 400$ (В)

В целом морфологическая картина легких соответствовала интерстициальной пневмонии с формированиями межальвеолярного периваскулярного и перибронхиального фиброза (рисунок 2Б). На фоне пневмонии в паренхиме легкого были выявлены множественные очаги ателектазов с участками геморрагического пропитывания и полнокровия в кровеносных сосудах (рисунок 2В).

Отдельные альвеолы и альвеолярные ходы включали большое количество пенистых макрофагов. В просвете мелких бронхов определялись десквамация реснитчатого эпителия и формирующиеся гиалиновые мембраны.

В некоторых участках наблюдались очаги массивного разрастания жировой ткани (липоматоз). Следует отметить, что на фоне интер-

стициальной пневмонии формировались очаги пневмофиброза. У двух лабораторных животных выявлена сливная полисегментарная бронхопневмония с абсцедированием, которая захватывала до 30 % доли легкого (рисунок 2Г).

При облучении в дозе 1 Гр у лабораторных животных на 21-е сутки эксперимента также сохранялись органотипические черты строения. Также, как и при облучении дозой 15 Гр, субплеврально определялись очаги панацинарной эмфиземы, однако их площадь и степень выраженности была визуально меньше в сравнении с дозой облучения в 15 Гр (рисунок 3А). Определялись слабо выраженная очаговая интерстициальная пневмония, мелкие очаги ателектазов и кровоизлияния (рисунок 3Б).

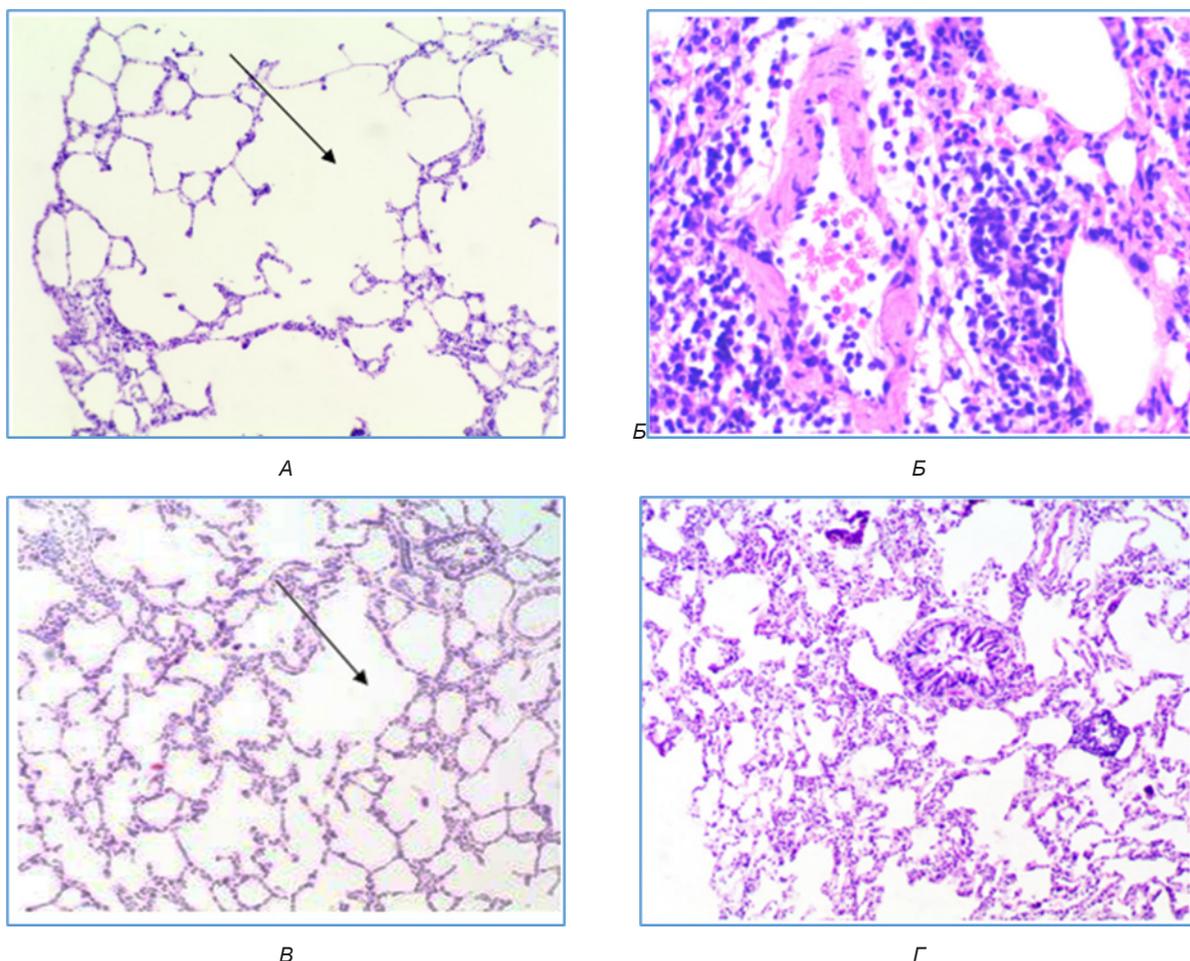


Рисунок 3. Гистологическое строение легкого крыс, облученных рентгеновским излучением в дозе 1 Гр (А, Б) и 0,1 Гр (В, Г):

- А — панацинарная эмфизема (указано стрелкой) (1 Гр);
 Б — очаговая интерстициальная пневмония с мелкими очагами ателектазов (1 Гр);
 В — очаговая центроацинарная эмфизема (указано стрелкой) (0,1 Гр);
 Г — интерстициальный альвеолит (0,1 Гр).

Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 100$ (А, В), $\times 400$ (Б, Г)

Figure 3. Histological structure of the lung of rats irradiated at doses of 1 Gy (A, B) and 0.1 Gy (C, D).

- А — Panacinar emphysema (indicated by an arrow) (1 Gy).
 В — Focal interstitial pneumonia with small foci of atelectasis (1 Gy).
 С — Focal centroacinar emphysema (indicated by an arrow) (0.1 Gy).
 D — Interstitial alveolitis (0.1 Gy)

Hematoxylin-eosin staining, magnification is $\times 100$ (A), $\times 400$ (B)

Отдельные мелкие бронхи имели морфологические признаки хронического панбронхита, при этом просвет бронхов содержал десквамированный эпителий и единичные лимфоциты. Кроме того, в просвете мелких бронхов формировались слизистые пробки, включающие эпителий, слизь и нити фибрина. Морфологические проявления интерстициальной или сливной полисегментарной пневмонии отсутствовали.

При облучении лабораторных животных дозой 0,1 Гр в легких определялись патологические изменения с минимальной выраженностью: выявлялась слабо выраженная очаговая центроацинарная эмфизема, в некоторых участках по периферии легких были обнаружены полнокровные сосуды. Морфологические изменения практически отсутствовали, однако выявлялись мелкие ателектазы и в отдельных участках наблюдалась картина, морфологически сходная с очаговым интерстициальным альвеолитом (рисунок 3Г). В альвеолах и альвеолярных ходах обнаруживался десквамированный эпителий, слабо выраженная очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами и единичными нейтрофилами.

Качественно-количественная оценка степени фиброза в легких показала рост степени фиброза в легких в зависимости от дозы облучения ($r_s = 0,5531$, $p < 0,0001$). Максимальный показатель степени фиброза наблюдался при облучении в дозе 15 Гр и составил 4,0 [3,0; 5,0] усл. ед. и был статистически значимо выше в сравнении с дозой облучения 1,0 Гр — 3,0 [2,0; 4,0] усл. ед. ($p < 0,0006$) и 0,1 Гр — 2,0 [2,0; 3,0] усл. ед. ($p < 0,0001$). Степень фиброза при облучении в дозе 1,0 Гр была статистически значимо выше в сравнении с дозой 0,1 Гр ($p < 0,0006$).

Радиационно-индуцированные изменения свойств наноразмерных частиц крови и активности ферментов антиокислительной системы крови

Размеры наночастиц плазмы крови крыс, оцененные методом динамического светорассеяния, для контрольных животных составили 38,4 (34,2; 50,0) нм, что соответствует размерам экзосом [6, 9]. В крови облученных животных размеры этих наноразмерных частиц существенно увеличивались после облучения крыс с дозой 0,1 Гр и трехнедельного постлучевого периода (рисунок 4А).

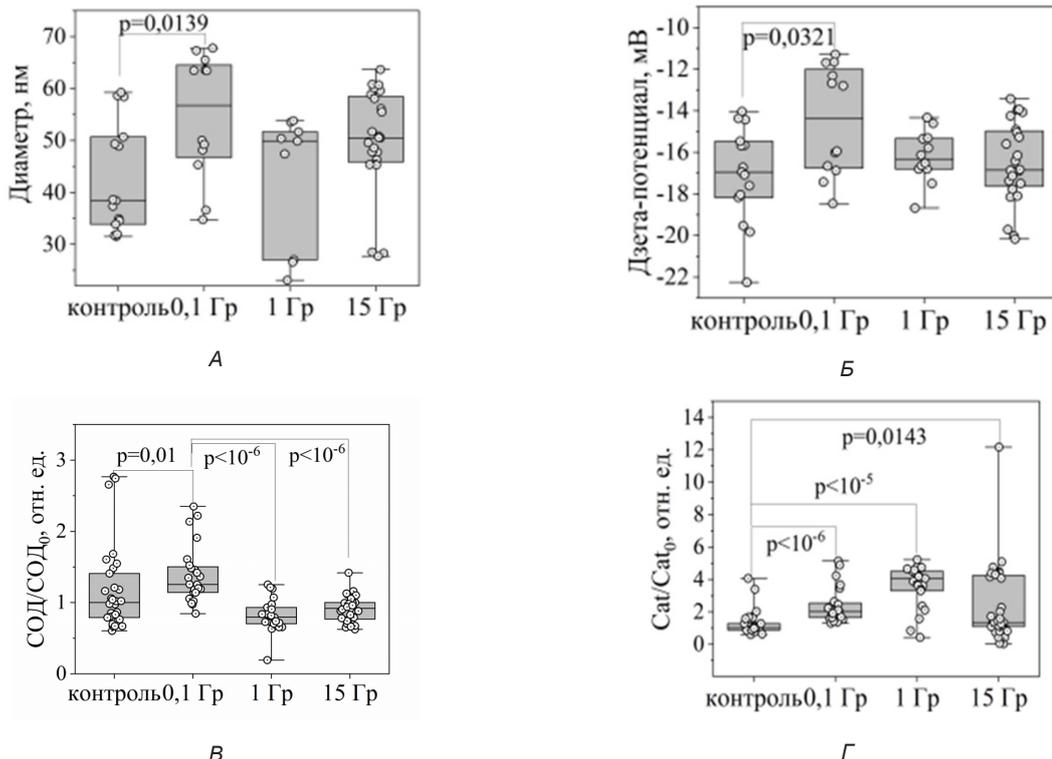


Рисунок 4. Радиационно-индуцированные изменения параметров наноразмерных частиц крови (А — диаметра; Б — дзета-потенциала) и активности системы антиокислительной защиты (В — супероксиддисмутазы; Г — каталазы).

Данные представлены как медиана, границы интерквартильного интервала, максимальное и минимальное значения, критерий Манна — Уитни

Figure 4. Radiation-induced changes in the parameters of nanoscale blood particles (A — diameter; B — zeta potential) and activity of the antioxidant defense system (C — superoxide dismutase; D — catalase)

Data are presented as median, interquartile range limits, maximum and minimum values, Mann-Whitney test

Наноразмерные частицы крови крыс контрольной группы характеризовались отрицательным потенциалом $-16,95(-18,11; -15,57)$ мВ. После облучения животных дзета-потенциал наночастиц крови увеличивался при дозе 0,1 Гр (рисунок 4Б).

Антиокислительная система крови претерпевала также существенные изменения после облучения крыс рентгеновским излучением. Так, активность супероксиддисмутазы увеличивалась при дозе 0,1 Гр и затем существенно снижалась при большей дозе (1 и 15 Гр) (рисунок 4В). Активность каталазы крови увеличивалась после облучения животных в зависимости от дозы облучения (рисунок 4Г).

Общие взаимосвязи параметров разной степени иерархии организма при облучении верхней части туловища крыс

В работе проведен факторный анализ (метод главных компонент) данных для каждого из 22 животных по параметрам разной степени иерархии: организм (вес), ткань (степень фиброза, активность супероксиддисмутазы и каталазы крови), постклеточные элементы крови — наноразмерные частицы (диаметр и дзета-потенциал) для выявления факторов, оказывающих наиболее существенное влияние на изменчивость наборов параметров для каждого животного. По результатам факторного анализа первичных результатов было выделено 3 обобщенных фактора. В состав первого фактора с положительными и значимыми факторными весами вошли следующие показатели: доза облучения ($r = 0,95$), вес животного ($r = -0,79$) и степень фиброза в легком ($r = 0,84$). Этот фактор определяет соотношение дозы облучения организма с общими последствиями облучения для организма: влиянием на вес и степень фиброза соединительной ткани организма. В состав второго фактора вошли: размеры наноразмерных частиц крови ($r = 0,92$) и активность супероксиддисмутазы ($r = 0,66$). В состав третьего фактора вошли: дзета-потенциал наноразмерных частиц крови ($r = -0,87$) и активность каталазы ($r = -0,71$). Два последних фактора описывают взаимосвязь параметров наноразмерных частиц крови (экзосом) и антиокислительной способности крови. При этом выделяется связь размеров частиц с активностью супероксиддисмутазы и электрических свойств частиц с активностью каталазы крови.

Обсуждение

Среди радиационно-индуцированных патологий наиболее часто и подробно в литературных источниках описано радиационное поражение легких. В течение первых шести месяцев

после облучения у пациентов обычно диагностируют лучевой пневмонит, требующий специфического лечения. При прогрессировании острого пневмонита в дальнейшем развивается радиационно-индуцированный фиброз легких [4]. На настоящий момент радиационно-индуцированный фиброз описывают с помощью трехэтапной модели, включающей начальную воспалительную стадию, последующий генерализованный фиброз и фиброатрофическую стадию. Ионизирующее излучение изменяет функции и жизнеспособность клеток, что способствует развитию воспалительного процесса. Повышенное выделение радиационно-поврежденными клетками различных хемоаттрактантов облегчает хемотаксис иммунных клеток и рекрутирование нейтрофилов и макрофагов. Продуцируемые этими клетками факторы роста, такие как PDGF и TGF- β , способствуют миграции и пролиферации фибробластов в поврежденной облучением области и их дифференцировке в атипичные миофибробласты, что ведет к повышению синтеза фибробластами белков внеклеточного матрикса. Таким образом, радиационно-индуцированный фиброз является результатом совместной работы фибробластов и клеток иммунной системы не только в месте облучения, но и в отдаленных от места облучения областях организма. Кровь с современной точки зрения можно моделировать как сложную систему с разными уровнями иерархии: макросистему клеток крови и постклеточных элементов (эритроцитов и тромбоцитов), дисперсную систему наночастиц крови (экзосомы, немембранные внеклеточные наночастицы в виде экзомов, супермеров и липопротеинов) и плазму (водный раствор ионов неорганических веществ, низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений). Дисперсная система наночастиц крови участвует в каждом ответе организма на различные внутренние и внешние раздражители, а также в формировании основных свойств крови. В нашей работе показано, что доза облучения коррелирует с параметрами, определяемыми на уровне целого организма (вес) и органа (фиброз легкого). Согласно результатам факторного анализа доза облучения совместно с весом и степенью фиброза составляет первый главный фактор, определяющий различие состояний крыс. Два других фактора не включают непосредственно дозу облучения в качестве главного параметра, а определяются взаимосвязями редокс-свойств крови и параметрами наночастиц крови. Редокс-система крови и система наночастиц крови являются динамическими системами. Ионизирующее излучение в зависимости от дозы изменяет состояние этих систем в самые ранние периоды после облучения (минуты — дни). В работе проведено

изучение параметров, измеренных после трехнедельного постлучевого периода. Зависимость от дозы этих параметров является не монотонно меняющейся, и данные, вероятно, не могут быть достаточно корректно интерпретированы линейными взаимосвязями, на которых основан факторный анализ. Немонотонный характер зависимости параметров наночастиц крови коррелирует с параметрами редокс-свойств крови и согласуется с трехстадийной моделью развития радиационно-индуцированного фиброза. После трехнедельного постлучевого периода наблюдается различие в степени развития стадий фиброза в зависимости от дозы облучения. Для каждой дозы пик нарастания измеряемых параметров приходится на разное время, и, вероятно, только для малой дозы (0,1 Гр) он еще не пройден полностью в изучаемый период времени.

Доза 0,1 Гр является верхним пределом области малых доз в медицине. С учетом того, что полулетальная доза для крыс превышает по величине полулетальную дозу для человека, доза 0,1 Гр является малой. В нашей работе установлено, что при этой малой дозе локального облучения после трехнедельного постлучевого периода сохраняются значительные изменения состояния организма на разных иерархических уровнях. В большей степени изменения проявляются в антиокислительной системе крови и системе наночастиц крови, в меньшей — на уровне состава и строения органа, например легкого. Увеличение размеров экзосом и снижение их отрицательного заряда способствуют более эффективному взаимодействию с отрицательно заряженной поверхностью клеток организма. Дальнейшее изучение влияния радиационно-модифицированных наночастиц крови целесообразно для углубления понимания механизмов развития постлучевых патологических состояний, таких как радиационно-индуцированный фиброз.

В настоящее время радиационно-индуцированное поражение легких после лучевой терапии злокачественных новообразований легких, молочной железы, пищевода, лимфомы Ходжкина с поражением лимфатических узлов средостения хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических исследованиях. Однако остаются нерешенными вопросы профилактики и лечения пациентов с радиационно-индуцированными поражениями легких, которые требуют проведения дальнейших исследований.

Заключение

Проведенное исследование показало, что максимальные патогистологические изменения отмечаются после облучения поглощенной дозой в 15 Гр. На 21-е сутки эксперимента в легких у лабораторных животных формировалась интерстициальная пневмония с явлениями фиброза. Степень тяжести патогистологических изменений снижалась с уменьшением дозы облучения и была минимальной при дозе облучения в 0,1 Гр. При этом степень фиброза увеличивалась с ростом дозы облучения. Для малой дозы (0,1 Гр) при наличии минимальных патологических изменений в легких сохраняются значительные изменения состояния организма на разных иерархических уровнях. В большей степени изменения проявляются в антиокислительной системе крови и системе наночастиц крови. В этой связи дальнейшее изучение радиационно-модифицированных изменений наночастиц крови целесообразно не только для углубления понимания механизмов развития постлучевых патологических состояний, таких как радиационно-индуцированный фиброз, но и для оценки эффективности в эксперименте новых радиопротекторных лекарственных средств с целью их последующего внедрения в клиническую практику.

Список литературы / References

1. Ashokkumar M, Ajayan PM. Materials science perspective of multifunctional materials derived from collagen. *International Materials Reviews*. 2021;66(3):160-187. DOI: <https://doi.org/10.1080/09506608.2020.1750807>
2. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141:1985-1994. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1974-6>
3. Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, Bhatnagar S, Chakravarty N, Mukundan H, Suhag V, Singh S. Radiation Fibrosis Syndrome: the Evergreen Menace of Radiation Therapy. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019;6(3):238-245. DOI: https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_71_18
4. Fijardo M, Kwan JYY, Bissey PA, Citrin DE, Yip KW, Liu FF. The clinical manifestations and molecular pathogenesis of radiation fibrosis. *EBioMedicine*. 2024;103:105089. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105089>
5. Матвеевкова ТД, Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Стародубцева МН. Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(4):7-17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>
6. Matveyenkova TD, Nazarenko IV, Yurkovskiy AM, Starodubtseva MN. Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):7-17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>
7. Chelnokova IA, Nikitina IA, Starodubtseva MN. Mechanical properties of blood exosomes and lipoproteins after the rat whole blood irradiation with X-rays in vitro explored by atomic force microscopy. *Micron*. 2024;184:103662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2024.103662>
7. Goth LA. Simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta*. 1991;196:143-152.

DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-M](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-M)

8. Hübner RH, Gitter W, Eddine N, Mokhtari E, Mathiak M, Both M, Bolte H, Freitag-Wolf S, Bewig B. Standardized Quantification of Pulmonary Fibrosis in Histological Samples. *BioTechniques*. 2008;44(4):507-517.

DOI: <https://doi.org/10.2144/000112729>

9. Bairamukov VY, Bukatin AS, Kamyshinsky RA, Burdakov VS, Pichkur EB, Shtam TA, Starodubtseva MN. Nanomechanical characterization of exosomes and concomitant nanoparticles from blood plasma by PeakForce AFM in liquid. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(7):130-139.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130139>

Информация об авторах / Information about the authors

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Кравцова Ирина Леонидовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5038-9670>e-mail: iuri_shpakovski@mail.ru

Шклярова Анастасия Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>e-mail: anshklarava@gmail.com

Стародубцева Мария Николаевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>e-mail: marysta@mail.ru

Eldar A. Nadyrov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Irina L. Kravtsova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5038-9670>e-mail: iuri_shpakovski@mail.ru

Nastassia M. Shklarava, Junior Researcher at the Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>e-mail: anshklarava@gmail.com

Maria N. Starodubtseva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University; Chief Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>e-mail: marysta@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Надыров Эльдар Аркадьевич

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 16.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 09.10.2024

Принята к публикации / Revised 22.11.2024



Развитие здравоохранения БССР в 1920-х и 1930-х годах по основным показателям медицинского обслуживания населения

М. П. Каплиева¹, А. А. Каплиев²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт истории Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать развитие здравоохранения в БССР в 1920–1930-х гг. на основе анализа основных показателей медицинского обслуживания населения.

Материалы и методы. Основой исследования стало изучение материалов общей и специализированной медицинской статистики БССР, текущего делопроизводства органов здравоохранения из архивных коллекций с помощью общенаучных и специально-исторических методов анализа, а также элементов индексного метода математического анализа, в рамках использования которого абсолютные цифры были переведены в показатели на 10 000 человек.

Результаты. Одной из основных задач межвоенного здравоохранения БССР стало преодоление традиционного отставания медико-санитарного развития белорусских земель в обеспеченности населения больничным обслуживанием и врачебными кадрами. Однако на смену интенсивному росту лечебной сети, обусловленному боевыми действиями польско-советской войны 1919–1921 гг. и возможностью использования ресурсов военных для увеличения возможностей здравоохранения, в начале 1920-х гг. наступил период ощутимого сокращения медицинской сети, вызванный необходимостью экономии средств в условиях реализации Новой экономической политики (НЭП). Лишь с постепенным внедрением плановой экономики и необходимостью медицинского сопровождения растущей промышленности и сельского хозяйства в рамках проведения политики индустриализации и коллективизации основные показатели медицинского обслуживания населения начали форсированный прирост, достигший пика к концу изученного периода. Важнейшими средствами достижения данных показателей стало увеличение доли здравоохранения в отчислениях местных и республиканского бюджета, а также расширение системы высшего медицинского образования, позволившей в короткий срок нарастить число выпускаемых врачей для насыщения растущей лечебной сети.

Заключение. Развитие здравоохранения в БССР в 1920-х и 1930-х гг. являет пример разительного контраста в подходах и исходивших из них практических итогах работы данной сферы. Если 1920-е гг. были периодом преодоления последствий массового сокращения медицинской сети в условиях НЭПа, сопровождавшегося уменьшением числа лечебных заведений и крайне малым приростом врачебных кадров, то в 1930-х гг. внедрение плановой экономики стало главным триггером форсированного роста основных показателей медицинского обслуживания. В результате к концу 1930-х гг. БССР не только восстановила, но и более чем в 2 раза улучшила дореволюционные показатели развития здравоохранения, что является доказательством высокой эффективности работы советской системы здравоохранения.

Ключевые слова: БССР, здравоохранение, медицина, врачи, койки

Вклад авторов: Каплиева М.П.: концепция и дизайн исследования, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Каплиев А.А.: сбор материала и создание базы данных, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каплиева МП, Каплиев АА. Развитие здравоохранения БССР в 1920-х и 1930-х годах по основным показателям медицинского обслуживания населения. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):113–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-12>

Development of healthcare in the BSSR in the 1920s and 1930s according to the main indicators of medical care for the population

Marina P. Kapliyeva¹, Alexey A. Kapliyev²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²The Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To characterize the development of healthcare in the BSSR in the 1920s–1930s based on the analysis of the main indicators of medical care for the population.

Materials and methods. The basis of the study was the analysis of materials of general and specialized medical statistics of the BSSR, current records management of healthcare authorities from archival collections using general scientific and special historical methods of analysis, as well as elements of the index method of mathematical analysis, within the use of which the absolute figures were converted into indicators per 10 thousand people.

Results. One of the main tasks of the interwar healthcare of the BSSR was to overcome the traditional lag in medical development of Belarusian lands in providing the population with hospital services and medical personnel. However, the intensive growth of medical network, due to the warfare of the Polish-Soviet war of 1919–1921 caused the possibility of military resources using to increase civilian healthcare opportunities, was replaced in the early 1920s by a period of significant reduction in the medical network has begun, caused by the need to save money in the context of the implementation of the New Economic Policy. Only with the beginning of a planned economy and the necessity of medical support for growing industry and agriculture as part of the policy of industrialization and collectivization the main indicators of medical care for the population began to increase rapidly, reaching a peak by the end of the studied period. Increased share from local and national budget allocations, as well as the expansion of the higher medical education system, which allowed in a short time to increase the number of graduated doctors to saturate the growing medical network.

Conclusion. The development of healthcare in the BSSR in the 1920s and 1930s is an example of a striking contrast in approaches and the practical results of the healthcare development. When the 1920s were a period of overcoming the consequences of massive cuts in medicine during the New Economic Policy period, accompanied by a decrease in the number of medical institutions and an extremely small increase in the number of doctors, in the 1930s the beginning of a planned economy became the main trigger for the accelerated growth of the main indicators of medical care to the population. As a result, by the end of the 1930s the BSSR not only restored, but also improved the pre-revolutionary indicators of healthcare development by more than 2 times, which is proof of the high efficiency of the Soviet healthcare system.

Keywords: BSSR, healthcare, medicine, doctors, beds

Author contributions. Kapliyeva M.P.: research concept and design, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication; Kapliyev A.A.: collecting material and creating a sample database, reviewing publications on the topic of the article, obtaining experimental data, discussing data.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kapliyeva MP, Kapliyev AA. Development of healthcare in the BSSR in the 1920s and 1930s according to the main indicators of medical care for the population. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):113–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-12>

Введение

В последние годы опыт развития белорусского здравоохранения в межвоенный период привлекает все большее внимание отечественных и зарубежных исследователей. Однако большинство научных работ не показывает реальную динамику развития медицинского обеспечения населения Советской Беларуси, что обусловлено разрозненностью архивных и статистических данных за 1920–1930-е гг. ввиду нерегулярного сбора статистических показателей в отдельные периоды, а также значительной утери архивного фонда Беларуси в годы Великой Отечественной войны.

Цель исследования

Охарактеризовать развитие здравоохранения в БССР в 1920–1930-х гг. на основе анализа основных показателей медицинского обслуживания населения.

Материалы и методы

Основой исследования стало изучение материалов общей и специализированной медицинской статистики БССР, текущего делопроизводства органов здравоохранения из архивных коллекций с помощью общенаучных и специально-исторических методов анализа, а также элементов индексного метода математического

анализа, в рамках использования которого основные показатели медицинского обслуживания (число больничных коек и врачей) были представлены в пересчете 10 000 человек.

Результаты и обсуждение

До начала Первой мировой войны территория Беларуси считалась одним из наименее развитых в медицинском отношении регионов Российской империи. Позднее введение земств и, соответственно, земской медицины, отсутствие учреждений высшего медицинского образования и значимых центров развития медицинской науки предопределили слабый кадровый потенциал здравоохранения и минимальное развитие сети медицинских учреждений. Так, в 1913 г. в 5 белорусских губерниях Северо-Западного края имелась 8901 больничная койка (7,94 на 10 000) и всего 1091 врач (1,5 на 10 000) [1].

В годы Первой мировой войны эта ситуация еще более усугубилась вследствие военных разрушений, германской оккупации и мобилизации в армию значительной части квалифицированного медицинского персонала, а также масштабных эпидемий тифа, холеры и «испанки». Уже после установления Советской власти и создания БССР в 1919 г. катализатором отмеченных факторов послужила польско-советская война 1919–1921 гг., когда потенциала истерзанной войной медицинской сети оказалось недостаточно для борьбы с инфекциями. Для купирования кризиса в Советской Беларуси с участием военных ресурсов были созданы новые инфекционные лечебные учреждения, что значительно увеличило общее количество больниц и коек в них (таблица 1).

Таблица 1. Количество больниц и коек в них на территории Витебской, Гомельской и Минской губерний на 1 января 1919 г. и на 1 января 1920 г.

Table 1. Number of hospitals and beds in them on the territory of Vitebsk, Gomel and Minsk provinces on January 1, 1919 and January 1, 1920

Губерния	1919 г.		1920 г.	
	больницы	койки	больницы	койки
Витебская	21	524	86	1812
Гомельская	28	672	42	2380
Минская	—	—	74	4300
Всего	49	1196	202	8492

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [2]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [2]

В результате потенциал медицинской сети значительно возрос и даже превысил довоенные показатели. Так, на начало 1921 г. в БССР (в границах 6 уездов бывшей Минской губернии) было уже 86 больниц на 2876 коек (17,5 на 10 000) [3]. Однако в дальнейшем, в условиях снижения эпидемической заболеваемости, было невозможно и нецелесообразно содержать медицинскую сеть военного времени с учетом имевшихся ресурсов. В рамках реализации Новой экономической политики советское здравоохранение было переведено с исключительно государственного финансирования на содержание из местных бюджетов,

большая часть которых не могла компенсировать остановившийся поток государственных средств и была вынуждена приступить к сокращению медицинской сети. В результате менее чем за 6 месяцев 1921 г. количество больничных коек и кадров здравоохранения в БССР значительно сократилось. Например, с сентября 1921 г. в Бобруйском уезде было ликвидировано 29 медицинских учреждений, сокращено более 50 % медицинского персонала, а коечный фонд сократился на 25 %. По итогам сокращений к 1923 г. в БССР осталось всего 40 больниц на 2360 коек [3, 4] (рисунки 1–3).

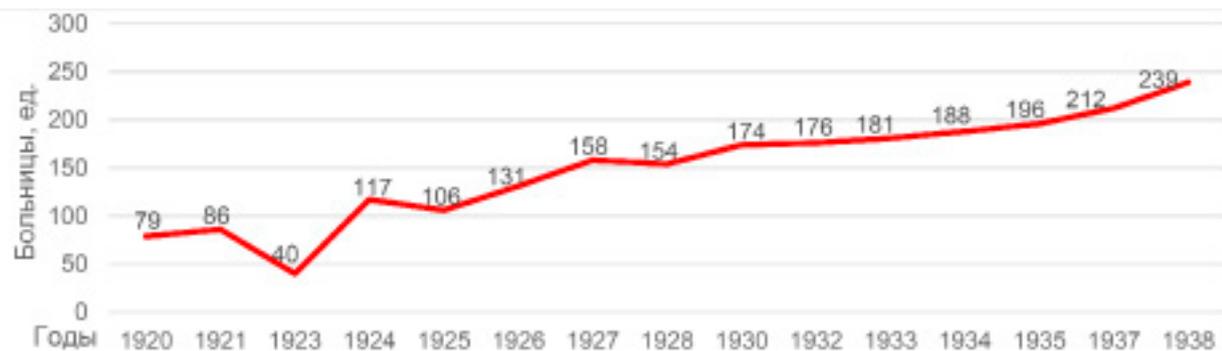


Рисунок 1. Количество больниц в БССР в 1920–1938 гг.
Figure 1. Number of hospitals in the BSSR in 1920–1938

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [2, 3, 5–7]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [2, 3, 5–7]

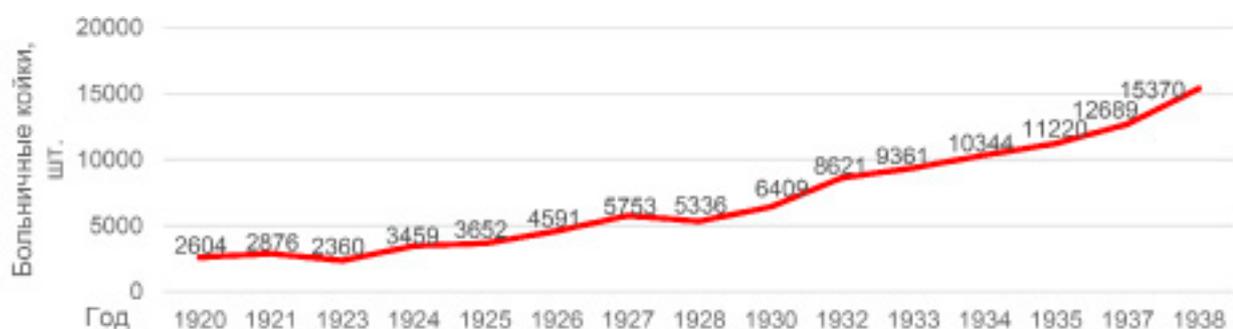


Рисунок 2. Количество больничных коек в БССР в 1920–1938 гг.
Figure 2. Number of hospital beds in the BSSR in 1920–1938

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [2, 3, 5–7]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [2, 3, 5–7]

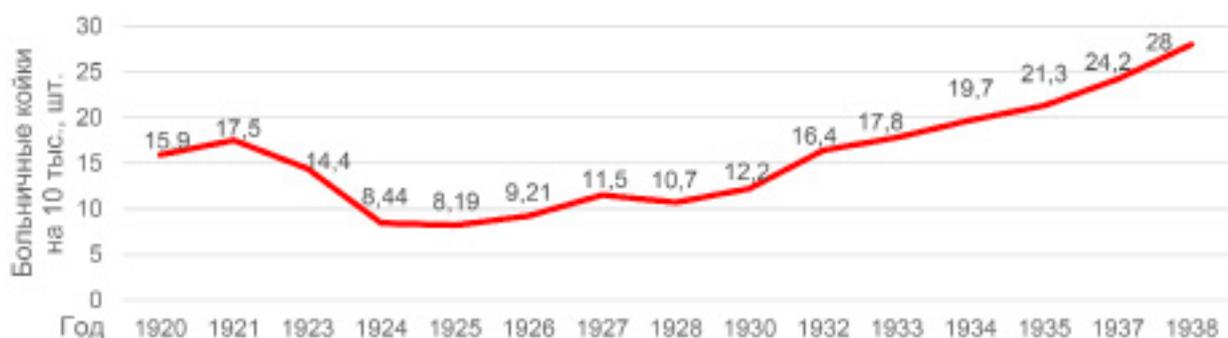


Рисунок 3. Обеспеченность больничными койками на 10 000 человек в БССР в 1920–1938 гг.
Figure 3. Provision of hospital beds for 10 thousand people in the BSSR in 1920–1938

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [2, 3, 5–7]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [2, 3, 5–7]

Однако наиболее серьезные сокращения наблюдались в Витебской и Гомельской губерниях, которые в дальнейшем вошли в состав БССР. Так, до сокращений Витебская губерния имела 3763 больничных койки, но после первого сокращения на 40 % к 1 ноября 1921 г. осталось всего

2295 коек, к 1 января 1922 г. — 2000 (минус 10 %), через месяц — всего 1528 (еще минус 23 %) [4]. В Гомельской губернии после сокращений функционировали только 8 больниц на 2197 коек (910 человек на койку). По итогам сокращений Витебск и Гомель стали губернскими центрами

РСФСР с самой большой численностью населения на 1 койку — 255 и 262 человека соответственно. В результате после присоединения Витебской и Гомельской губерний к БССР, несмотря на увеличение числа больниц и больничных коек в абсолютных цифрах, показатели обеспеченности ими на 10 000 населения снизились с 14 до 8–10 коек [8] (см. рисунки 1–3).

Сокращение медицинских учреждений на территории Советской Беларуси достигло критического уровня в июле 1922 г., и только в конце 1923 г. началось обратное расширение, которое, однако, изначально проходило относительно медленными темпами, параллельно постепенному сворачиванию НЭП, улучшению экономической ситуации и восстановлению государственного финансирования здравоохранения. В результате с 1925 по 1927 г. лечебная сеть начала заметный прирост, в среднем на 1000 коек в год [9] (см. рисунки 1–3).

Сходные негативные факторы замедляли и прирост квалифицированных медицинских кадров. Последствия военной мобилизации, высо-

кая смертность медперсонала во время эпидемий, миграции врачей в РСФСР, Польшу и другие европейские страны не позволяли довести их число в БССР даже до минимально приемлемых показателей. В связи со срочной необходимостью пополнения кадров врачей в 1921 г. при организации Белорусского государственного университета (БГУ) был создан и медицинский факультет, работа которого с середины 1920-х гг. позволила постепенно заместить недостаток кадров. Так, в 1925 г. в БССР насчитывалось 917 врачей (2,05 на 10 000), а к 1928 г. — уже 1381 врач (2,77 на 10 000). Существенную роль в замедлении темпов прироста показателей количества врачей в пересчете на 10 000 населения сыграли сокращения начала 1920-х гг., которые особенно затронули Витебскую и Гомельскую губернии, что ухудшило общую статистику по обеспеченности врачами на 10 000 населения в БССР после возвращения данных губерний в состав республики в 1923–1927 гг. [10] (рисунки 4–5).



Рисунок 4. Количество врачей в БССР в 1921–1937 гг.
Figure 4. Number of doctors in the BSSR in 1921–1937

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [3, 5, 10]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [3, 5, 10]



Рисунок 5. Обеспеченность врачами на 10 000 человек населения в БССР в 1921–1938 гг.
Figure 5. Doctors density for 10 thousand of people in the BSSR in 1921–1938

Источник: составлено авторами на основе статистических данных: [3, 5, 10]
Source: compiled by the authors based on statistical data: [3, 5, 10]

Здравоохранение БССР в 1930-х гг. принципиально отличалось от предыдущего десятилетия форсированным характером количественного роста и организационного развития, что было вызвано непосредственным включением в процессы коллективизации, индустриализации и плановой экономики в целом. Согласно решениям ноябрьского пленума 1929 г. и XVI съезда ВКП(б), здравоохранение должно было оказать максимальную помощь промышленности и «вернуться лицом к производству» [11].

В результате, по оценке директора Минского медицинского института М. Кроля, в начале 1930-х гг. здравоохранение стало «цехом предприятия», увеличивая производство и улучшая качественные показатели продукции за счет поддержания здорового состояния, а значит, и оптимальной работоспособности трудящихся [11]. С ростом темпов индустриализации и коллективизации, а также с соответствующим увеличением уровня связанного с ними производственного и бытового травматизма оказание медицинской помощи пролетариату позиционировалось как одна из важнейших задач советского здравоохранения. Расширялась практика оказания внеплановой стационарной и амбулаторной медицинской помощи категориям передовиков, ударников, «стахановцев», партийных работников и военнослужащих [12]. В целом развитие здравоохранения стало рассматриваться как важная часть политико-идеологической работы с населением [13].

В период перехода к плановой экономике в БССР в конце 1920-х гг. был составлен план развития здравоохранения на первую пятилетку (1928–1932), в рамках которого предусматривалось построить сразу 30 новых районных больниц [10]. Ключевым фактором увеличения числа стационаров в 1930-х гг. стал рост финансирования как на местном, так и государственном уровне: если в конце 1920-х — начале 1930-х гг. на долю здравоохранения приходилось в среднем 10 % бюджета, то к концу 1930-х гг. расходы уже приблизились к 20 % и достигли 93,3 млн руб. [14].

В результате рост коечного фонда в БССР опережал темпы 1920-х гг.: если в 1930 г. в БССР было 174 больницы на 6409 коек (12,2 на 10 000), то в 1935 г. — уже 195 больниц на 11220 коек (21,3 на 10 000), а в 1938 г. — 239 больниц и 15 370 коек (28 на 10 000). Таким образом, с середины 1920-х гг. отмечался более чем двукратный прирост показателей обеспеченности больничными койками населения БССР [14] (рисунки 1–3).

Положение с медицинскими кадрами в БССР в 1930-х гг. в целом соответствовало ди-

намике развития сети стационаров. Для проводимого интенсивного расширения медицинской сети требовалось соответствующее количество квалифицированных кадров, что привело к необходимости укрупнения существующего медицинского факультета БГУ и выделения его в самостоятельное учреждение образования. Так появился Минский государственный медицинский институт, а в 1934 г. в Витебске был создан второй в БССР медицинский институт. В результате уже в начале 1930-х гг. количество абитуриентов, зачисленных для обучения на врачей, резко увеличилось — до 400 человек за два ежегодных набора. Если в 1930 г. на медицинский факультет БГУ было зачислено всего 198 человек, то к 1934 г. набор увеличился до 500 [11].

В дальнейшем предусматривалось постепенно увеличивать число студентов на 100 человек ежегодно, доведя число первокурсников с 500 в 1934 г. до 800 в 1937 г. Основной целью реформы стало увеличение объемов выпуска врачей за счет сокращения времени их обучения с пяти до четырех лет путем максимального удаления из учебного процесса теории и максимального включения в него практических занятий [11]. Так, даже новый Витебский медицинский институт начал свою работу в экспериментальном формате «больница — вуз», фактически совмещая обучение с практикой и подготовив таким образом с 1935 по 1941 г. более 800 врачей. В результате реформы во второй половине 1930-х гг. произошел резкий рост числа врачей, обученных в Минском медицинском институте: если в 1931–1936 гг. вуз выпустил всего 642 доктора, то в 1936–1940 гг. — 1997. Так, только в 1938 г. было подготовлено 476 врачей, большая часть которых была направлена на работу в сельскую местность [15].

В результате за 1927–1937 гг. количество врачей в БССР увеличилось более чем на 1000. Если в 1931 г. в БССР было 1750 врачей, что в пересчете на 10 000 населения составляло 3,3 врача, то к 1938 г. в республике было уже 2267 врачей (4,31 на 10 000) [10] (рисунки 4–5).

Заключение

Развитие здравоохранения в БССР в 1920-х и 1930-х гг. является примером разительного контраста в подходах и исходивших из них практических итогах работы данной сферы. Если 1920-е гг. были периодом преодоления последствий массовых сокращений медицинской сети в условиях НЭПа, сопровождавшегося уменьшением числа лечебных заведений и крайне малым приростом врачебных кадров, то в 1930-х гг. внедрение плановой экономики стало главным триггером форсированного роста основных показателей меди-

цинской помощи населению. В результате к концу 1930-х гг. БССР не только восстановила, но и более чем в 2 раза улучшила дореволюционные

показатели развития здравоохранения, что является доказательством высокой эффективности работы советской системы здравоохранения.

Список литературы / References

1. Организация врачебной помощи в России в 1913 г. В: Статистический ежегодник России. 1915 г. (Год двенадцатый). III-й отдел. Петроград: Издание Центрального Статистического Комитета; 1916. С. 1-2.
Organization of medical care in Russia in 1913. In: Statistical Yearbook of Russia. 1915 (Year twelve). Department III. Petrograd: Publication of the Central Statistical Committee; 1916. pp. 1-2. (in Russ.).
2. Народное здравие и деятельность органов Нар. Ком. Здравоохранения в 1918–1920 гг. (по сведениям Народного Комиссариата Здравоохранения). В: Статистический ежегодник 1918–1920 гг. Выпуск первый. Москва: [б. и.]; 1921. С. 75-102.
Public health and the activities of the public health authorities in 1918–1920. (according to the information of the People's Commissariat of Health). In: Statistical Yearbook of 1918–1920. The first issue. Moscow: [s. n.]; 1921. pp. 75-102. (in Russ.).
3. Национальный архив Республики Беларусь. Ф. 46. Оп. 1а. Д. 37. Л. 18, 24, 28.
The National Archive of the Republic of Belarus. С. 46. Inv. 1а. F. 37. P. 18, 24, 28. (in Russ.).
4. Государственный архив Витебской области. Ф. 64. Оп. 1. Д. 443. Л. 8 об., 24 об.
The State Archive of the Vitebsk region. С. 64. Inv. 1. F. 443. P. 8 rev., 24 rev. (in Russ.).
5. Белорусская Социалистическая Советская Республика в 1922–23 г. К 5-му Съезду Советов Белоруссии. Минск: [б. и.]; 1924.
The Belarusian Socialist Soviet Republic in 1922–23 For the 5th Congress of Soviets of Belarus. Minsk: [s. n.]; 1924. (in Russ.).
6. Лифшиц Д.В. Советское здравоохранение в БССР к 10-летию Октябрьской Революции. Белорусская медицинская думка. 1927;9-12:11-23.
Lifshits DV. Soviet healthcare in the BSSR on the 10th anniversary of the October Revolution. *The Belarusian Medical Thought*. 1927;9-12:11-23. (in Russ.).
7. Государственный архив Российской Федерации. Ф. 8009. Оп. 6. Д. 5. Л. 2.
The State Archive of the Russian Federation. С. 8009. Inv. 6. F. 5. P. 2. (in Russ.).
8. Абраменко М.Е. Очерки истории здравоохранения Беларуси 1917–1945 гг.: монография. Гомель: ГомГМУ; 2013.
Abramenko ME. Essays on the history of healthcare in Belarus 1917–1945: monograph. Gomel: GomGMU; 2013. (in Russ.).
9. Государственный архив Гомельской области. Ф. 997. Оп. 1. Д. 12. Л. 28.
The State Archive of the Gomel region. С. 997. Inv. 1. F. 12. P. 28. (in Russ.).
10. Национальный архив Республики Беларусь. Ф. 4п. Оп. 1. Д. 11959. Л. 21, 50, 53.
National Archives of the Republic of Belarus. С. 4п. Inv. 1. F. 11959. P. 21, 50, 53. (in Russ.).
11. Кроль М.Б. 10 год вышэйшае мэдыцынскае асьветы ў БССР. В: Дзесяць год Беларускага Дзяржаўнага Універсітэта, 1921-11/VII-1931: сб. арт. Мінск: Выд. урад. каміс. па святкаванні 10-годдзя выш. шк. ў БССР; 1931. С.40-52.
Krol MB. 10 years of higher medical education in the BSSR. In: Ten years of the Belarusian State University, 1921-11/VII-1931: Collection of art. Minsk: Publ. by the State Commission for the celebration of 10th anniversary of the higher education in BSSR; 1931. p. 40-52. (in Bel.).
12. Государственный архив Минской области. Ф. 21. Оп. 1. Д. 172. Л. 99-103, 111.
The State Archive of the Minsk region. С. 21. Inv. 1. F. 172. P. 99-103, 111. (in Russ.).
13. Национальный архив Республики Беларусь. Ф. 4п. Оп. 1. Д. 7608. Л. 87.
National Archives of the Republic of Belarus. С. 4п. Inv. 1. F. 7608. P. 87. (in Russ.).
14. Матэрыялы к дакладу ўрада БССР XI з'езду Саветаў. Мінск: Выд. кіраўн. спраў СНК БССР; 1935.
Materials for the report of the Government of the BSSR to the XI Congress of Soviets. Minsk: Publ. by Dep. of Affairs of the affairs of the Council of People's Commissars of BSSR; 1935. (in Bel.).
15. Государственный архив Российской Федерации. Ф. 8009. Оп. 14. Д. 89. Л. 29.
The State Archive of the Russian Federation. С. 8009. Inv. 14. F. 89. P. 29. (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Каплиева Марина Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kaplijeva@mail.ru

Каплиев Алексей Александрович, к.и.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела новейшей истории Беларуси, ГНУ «Институт истории Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

Marina P. Kaplijeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No. 1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kaplijeva@mail.ru

Alexey A. Kapliyev, Candidate of Historical Sciences, Associate Professor, Chief Researcher at the Department of Modern History of Belarus, The Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Каплиева Марина Петровна

e-mail: kaplijeva@mail.ru

Marina P. Kaplijeva

e-mail: kaplijeva@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 24.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 15.07.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024



Моделирование экспозиции при поступлении химических веществ с водой с учетом замещения незначимых значений концентраций

Е. В. Дроздова

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии
ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Научно обосновать методические подходы к моделированию хронической экспозиции при поступлении химических веществ с питьевой водой с учетом замещения незначимых значений концентраций, полученных в лабораторных исследованиях.

Материалы и методы. На основании результатов лабораторных исследований проб питьевой воды на 3 плотных водопроводах проведены расчет экспозиции и оценка рисков здоровью по 6 вариантам замещения незначимых значений концентраций и проанализирован их удельный вклад в формирование итоговых значений параметров рисков.

Результаты. При различных вариантах моделирования вклад замещающих значений в формирование коэффициента суммации составлял от 8,5 до 89,3 %, индекса опасности — от 1,9 до 63,3 %, комбинированного риска развития хронических неспецифических токсических эффектов — от 1,9 до 59,5 %, индивидуального суммарного канцерогенного риска — от 46,7 до 100 %.

Заключение. Чувствительность методов исследования может оказывать существенное влияние на качество проводимых оценок риска здоровью населения от воздействия внешнесредовых факторов риска. При оценке экспозиции от воздействия комплекса потенциальных загрязнителей питьевой воды целесообразно использовать дифференцированный подход моделирования экспозиции, учитывающий 4 базовых критерия при замещении незначимых значений концентраций: чувствительность метода исследований и доля проб с количественным определением, профиль рисков загрязнителя (канцерогенный потенциал, способность к кумуляции, отдаленные эффекты) и его приоритетность для изучаемой территории (на основе многолетнего профиля внешнесредовых рисков и тенденций). Предложен и апробирован алгоритм замещения незначимых значений концентраций с учетом сложившихся в республике условий водопользования. Его применение рационально и позволит усовершенствовать методические подходы к оценке хронической экспозиции, при этом избежать значительной переоценки уровней экспозиции без снижения качества и надежности проводимых оценок риска здоровью населения, позволяя сконцентрировать меры по минимизации рисков здоровью на наиболее приоритетных аспектах.

Ключевые слова: *питьевая вода, концентрации, моделирование экспозиции, замещающие значения, незначимые значения, оценка риска здоровью*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа представляет собой обобщение и систематизацию результатов выполненных оценок риска здоровью населения от воздействия химических веществ, поступающих с водой, в том числе в рамках заданий 01.01. «Разработать метод гигиенической оценки летучих химических веществ в питьевой воде» и 01.03. «Научно обосновать и внедрить метод интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием», подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг. (рег. № НИОКР 20190177, 20190341), «Научно обосновать и разработать метод оценки формирования дополнительных случаев заболеваемости и смертности населения от загрязнения воздуха жилых помещений, атмосферного воздуха населенных пунктов и питьевой воды» Плана научных исследований и разработок общегосударственного отраслевого назначения, направленных на научно-техническое обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь на 2022 г. (рег. № НИОКР 20220606).

Для цитирования: Дроздова ЕВ. Моделирование экспозиции при поступлении химических веществ с водой с учетом замещения незначимых значений концентраций. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):120–134. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-13>

Modeling of waterborne chemicals exposure with substitution of insignificant values of concentrations

Alena V. Drazdova

Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution
Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To scientifically substantiate methodological approaches to modeling of chronic exposure to chemicals with drinking water, taking into account the substitution of insignificant values of concentrations obtained in laboratory testing.

Materials and methods. Exposure calculation and health risk assessment for 6 variants of substitution of concentrations insignificant values were carried out, the specific contribution of substituted insignificant values to the formation of the final values of risk parameters was analyzed based on the results of laboratory tests of drinking water samples at 3 pilot water pipelines.

Results. Under different modeling variants, the contribution of surrogate values to the formation of the summation factor ranged from 8.5% to 89.3%, the hazard index ranged from 1.9% to 63.3%, the combined risk of chronic nonspecific toxic effects – from 1.9% to 59.5%, and the individual total carcinogenic risk – from 46.7% to 100%.

Conclusion. The sensitivity of research methods has a significant impact on the quality of assessments of public health risk from exposure to environmental risk factors. When assessing exposure to a complex of potential contaminants in drinking water, it is essential to use a differentiated approach to exposure modeling, taking into account 4 basic criteria for the substitution of insignificant values of concentrations: the sensitivity of the research method and the proportion of samples with quantitative determination, the risk profile of the contaminant (carcinogenic potential, ability to cumulate, remote effects) and its priority for the study area (based on the long-term profile of environmental risks and trends). Algorithm for the substitution of insignificant concentration values, taking into account the existing water use conditions in the country has been proposed and tested. Its application will rationally improve methodological approaches to chronic exposure assessment, avoid significant overestimation of exposure levels without reducing the quality and reliability of health risk assessments. Furthermore, it will allow us to concentrate measures to minimize health risks on the most priority aspects.

Keywords: *drinking water, concentrations, exposure modelling, surrogate values, insignificant values, health risk assessment*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The work represents generalization and systematization of the results of performed health risk assessments from exposure of chemicals originated from water, including within tasks 01.01. “To develop method for the hygienic assessment of volatile chemicals in drinking water” and 01.03. “To establish scientifically and implement a method for the integral assessment of health risks associated with water use” of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support of Quality and Availability of Medical Services”, 2021-2025 (Reg. No. of R&D 20190177, 20190341), “To establish scientifically and develop a method for assessing the formation of additional cases of morbidity and mortality of the population from pollution of ambient air, indoor air, and drinking water” of the Plan of research and developments of national subject-matter purpose aimed at scientific and technical support of the Ministry of Health of the Republic of Belarus for 2022 (Reg. No. of R&D 20220606).

For citation: Drazdova AV. Modeling of waterborne chemicals exposure with substitution of insignificant values of concentrations. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):120–134. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-13>

Введение

Обеспечение населения безопасной и качественной питьевой водой, идентификация и минимизация рисков в системах питьевого водоснабжения являются важными инструментами профилактики неинфекционных и инфекционных заболеваний, здоровьесбережения на популяционном уровне [1–3]. В Республике Беларусь оценка риска здоровью населения при поступлении химических веществ с водой выполняется учреждениями государственного санитарного надзора с 2005 г., ее результаты являются до-

казательной базой для обоснования приоритетных профилактических мер на отдельных административных территориях. В 2021 г. методика была усовершенствована на основе результатов научных исследований и практики применения — отработаны методические подходы к проведению оценки рисков здоровью при многосредовом поступлении химических веществ из питьевой воды¹ [4], при чрезвычайных ситуациях на централизованных системах питьевого водоснабжения с поступлением химических веществ, влияющих на органолептические свой-

¹ Метод оценки риска для здоровья населения, обусловленного воздействием химических веществ, загрязняющих питьевую воду: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 28.01.2022, рег. № 019-1221 / Е. В. Дроздова [и др.]. – Минск, [б. и.], 2022. – 51 с.

ства питьевой воды². Обоснованы методические подходы к нормированию химических веществ в воде³ [5] и интегральной оценке питьевой воды по критериям риска здоровью с учетом особенностей условий водопользования в республике⁴ [6], предложены подходы к моделированию агрегированной экспозиции веществ биологического происхождения при различных видах водопользования [7]. Таким образом, методическая база позволяет выполнять оценки риска здоровью населению от воздействия химического фактора при различных видах водопользования.

Ключевым преимуществом методологии оценки риска здоровью населения является «гибкость», ее применение в дополнение к гигиенической оценке позволяет повысить надежность оценок санитарно-эпидемиологического благополучия на территории с учетом особенностей водопользования населения, организации водоснабжения, приоритетных факторов риска на изучаемой территории, их комбинированного и сочетанного воздействия [1–4, 8, 9]. Это достигается за счет проведения оценки риска по различным сценариям воздействия (сценарий жилой зоны или производственный сценарий, центральная тенденция или максимальная экспозиция и др.) для различных групп населения (половозрастных или наиболее уязвимых), а также возможности применения факторов экспозиции, установленных в собственных исследованиях для конкретной территории. Повысить объективность оценок возможно за счет применения наиболее актуальных параметров «доза-эффект» для воздействующего фактора (в том числе установленных на основе биомаркеров экспозиции и чувствительности, экспериментальных моделей патологии животных) [10–12], а также современных данных о токсичности и опасности вещества из авторитетных источников данных без их формализации в национальных нормативных документах, что особенно важно для оценки отдаленных эффектов, например канцерогенных рисков [13].

В то же время, несмотря на универсальность методологии, каждый этап оценки рисков здоровью имеет свои неопределенности. На практике одним часто возникающим вопросом на этапе оценки экспозиции является обоснованность подхода к учету незначимых значений концентраций (здесь и далее по тексту термин «незначимые значения» используется для обозначения результатов лабораторных исследований, когда вещество регистрируется на уровне ниже нижне-

го предела количественного определения метода измерений (НПКО)) [14]. Так, при часто используемом унифицированном подходе к замене незначимых значений концентраций на значения, соответствующие НПКО, $\frac{1}{2}$ НПКО или $\text{НПКО}/\sqrt{2}$, возникают ситуации заведомой переоценки опасности (рисков) здоровью населения, особенно при недостаточной чувствительности методов исследований по отдельным параметрам в сочетании с большим перечнем контролируемых показателей (в воде определяются регулярно порядка 35 веществ, для многих в реальной ситуации характерна высокая удельная доля незначимых значений). Типичный пример на практике: при низкой чувствительности метода определения мышьяка (на уровне референтных концентраций (RfC)) замена незначимых значений на $\frac{1}{2}$ НПКО, $\text{НПКО}/\sqrt{2}$ или НПКО приводит к тому, что по результатам оценки рисков канцерогенный риск от мышьяка заведомо характеризуется как «средний» или «высокий» и определяет до 90–100 % вклада в формирование индивидуального канцерогенного риска, при этом данный элемент не относится к приоритетным для республики и фактически может не присутствовать в воде. В этой связи у автора настоящей статьи вызывают вопросы формулировки, встречающиеся в научных публикациях (особенно базирующихся на данных социально-гигиенического мониторинга), типа «...наибольший вклад в формирование риска хронического и/или канцерогенного действия, риска для ... систем организма вносит(ят) ...», относящиеся к веществам, присутствие которых в питьевой воде и воде источника в «обычных» условиях в опасных для здоровья концентрациях маловероятно (например, мышьяк, никель, кадмий, свинец, цианиды и т. д.). Целенаправленный анализ русско- и англоязычных литературных источников и методических документов не позволил выявить какие-либо рекомендации по «преодолению» указанных проблемных аспектов.

Обозначенные выше аспекты свидетельствуют, что разработка научно-обоснованных методических подходов к оптимальной замене незначимых значений концентраций веществ в воде на этапе оценки экспозиции с учетом чувствительности используемых методов количественного определения, доли значимых значений, опасности веществ при пероральном поступлении и других релевантных факторов, представляется актуальной и будет иметь важное прикладное значение.

2. Метод оценки риска здоровью населения, обусловленного воздействием химических веществ, определяющих органолептические свойства питьевой воды при возникновении аварийных (чрезвычайных ситуаций) на централизованных системах питьевого водоснабжения : инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 14.12.2021, рег. № № 015-1121 / С. И. Сычик [и др.]. – Минск, [б. и.], 2021. – 28 с.

3. Метод гигиенического нормирования химических веществ в питьевой воде по критериям риска здоровью: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 11.05.2022, рег. № 021-1221 / Е. В. Дроздова [и др.]. – Минск, [б. и.], 2022. – 13 с.

4. Метод интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием : инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 10.06.2022, рег. № 031-1221 / Е. В. Дроздова [и др.]. – Минск, [б. и.], 2022. – 23 с.

Цель исследования

Научно обосновать методические подходы к моделированию хронической экспозиции при поступлении химических веществ с питьевой водой с учетом замещения незначимых значений концентраций, полученных при лабораторных исследованиях.

Материалы и методы

Исследования были проведены на базе Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» (до 01.07.2024 — республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»). Объектом исследования являлись результаты лабораторных исследований проб питьевой воды, отобранных перед поступлением в распределительную сеть крупных населенных пунктов республики за трехлетний период. Для охвата наиболее типичных ситуаций для республики [4, 5, 14, 15] выбрана 3 примера (пилотных водопровода):

- Пример 1 (ВЗ 1): водопровод с подземным водозабором, для которого характерен многолетний тренд на постепенное повышение содержания в воде источника одного из приоритетных загрязнителей — нитратов.

- Пример 2 (ВЗ 2): водопровод с подземным водозабором, характеризующийся повышенными концентрациями железа и марганца в воде.

- Пример 3 (ВЗ 3): водопровод с водозабором из поверхностного источника с применением реагентных методов обеззараживания воды (хлорирование).

Проведен анализ чувствительности использованных методов лабораторных исследований относительно значений RfC и предельно-допустимых концентраций (ПДК). Далее для целей работы были обоснованы 6 моделей замены незначимых значений лабораторных исследований, с их применением для всех изученных веществ в воде рассчитаны значения среднесуточных (I), максимальных (Max) и $P95$ -концентраций и выполнена оценка экспозиции. Проведены расчеты показателей риска здоровью населения от употребления питьевой воды: 1) за весь период жизни (хроническая экспозиция) — на основании среднесуточных концентраций веществ в воде, 2) за период 7 лет (срок планирования и реализации профилактических программ по водоснабжению и водоотведению) — на основании значений, соответствующих $P95$. Расчеты проводились согласно методу, изложенному в инструкции по применению¹. Для целей исследования учи-

тывалось только пероральное поступление веществ из воды в питьевых целях в организм взрослого среднестатистического человека при стандартной экспозиции (частота воздействия — 350 дней в году, длительность хронического воздействия — 30/70 лет для неканцерогенов и канцерогенов соответственно). Для повышения надежности оценок использовали актуализированные данные о токсичности и опасности химических веществ, их канцерогенном потенциале (источники информации: интегрированная система информирования о рисках Агентства по охране окружающей среды США (IRIS), Агентство по охране здоровья Канады (Health Canada), руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по изучению рака (МАИР) [16]). В частности, учтены современные данные по хрому (6+), марганцу, бару, барию, мышьяку, трихлорэтилену, тетрахлорэтилену, 2,4-Д, ДДТ, линдану.

Полученные результаты обобщены по всем 6 моделям расчета концентраций с учетом замены незначимых значений лабораторных исследований для каждого пилотного объекта и по 3 объектам в целом. Проанализирован удельный вклад замещенных незначимых значений в формирование итоговых значений параметров, характеризующих гигиеническую безопасность (коэффициент суммации), неканцерогенный и канцерогенный риск здоровью (индекс опасности, потенциальный риск хронического действия, индивидуальный канцерогенный риск) при разных способах моделирования, степень их влияния на оценку полученных результатов согласно общепринятым критериям¹.

Результаты исследования статистически обработаны общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 11 (Microsoft, США) и Statistica, 10 (StatSoft, США). Различия между сравниваемыми показателями расценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена гигиеническая оценка результатов рутинных (плановых) лабораторных исследований питьевой воды на выходе со станций водоочистки и водоподготовки за 3 последовательных года по органолептическим, обобщенным и санитарно-химическим показателям (изучалось содержание в воде компонентов природного происхождения и соединений потенциального антропогенного загрязнения (средства защиты растений, побочные продукты водоподготовки)). Количество и перечень контролируемых показателей определялись видом источни-

ка, характеристиками водоносных горизонтов и водосборной территории, применяемыми методами водоподготовки. В водопроводной воде с подземным водозабором (ВЗ 1 и ВЗ 2) определялись от 11 до 39 показателей, в том числе 4 органолептических, 7 обобщенных, 3 вещества 4-го класса опасности (аммиак, хлориды, сульфаты), 6 — 3-го класса (железо, нитраты, медь, хром (6+), молибден, марганец), 14 — 2-го класса (цианиды, фториды, бор, барий, стронций, цинк, свинец, алюминий, кадмий, никель, селен, нитриты, ДДТ, 2,4-Д), 4 — 1-го класса (ртуть, бериллий,

мышьяк, линдан). В воде с поверхностным водозабором (ВЗ 3) — от 20 до 24 показателей (в зависимости от времени и сезона отбора пробы), приоритетных для данного вида водоисточников и используемых способов водоподготовки (хлорирование). Детальная информация о перечнях контролируемых показателей и удельном весе проб с определением показателей, в том числе с превышением гигиенических нормативов, приведена в таблице 1, а в таблице 2 показатели по пилотным объектам сгруппированы в зависимости от доли проб с определением.

Таблица 1. Результаты исследования питьевой воды на пилотных объектах
Table 1. Results of drinking water testing at pilot sites

Показатель	Единицы измерения	ПДК	Показатель вредности	Класс опасности	Удельный вес проб со значимыми значениями (нестандартных проб), %		
					ВЗ 1	ВЗ 2	ВЗ 3
Запах	баллы	2	орг.	—	100 (1,7)	100	—
Привкус	баллы	2	орг.	—	100 (2,4)	100 (9,3)	—
Цветность	градусы	20	орг.	—	94,6	98,4	—
Мутность	мг/дм ³	5	орг.	—	37,2 (1,2)	84,7 (14,1)	—
pH	единицы	7-9	—	—	100	100	—
Сухой остаток	мг/дм ³	1000	—	—	100	100	—
Жесткость	ммоль/дм ³	7	—	—	100 (8,0)	100 (2,2)	—
Окисляемость	мг/дм ³	5,0	—	—	100 (0,2)	100	—
Нефтепродукты	мг/дм ³	0,1	—	—	17,8	14,2	—
АПАВ	мг/дм ³	0,05	—	—	0	0,0	—
Фенольный индекс	мг/дм ³	0,25	—	—	2,9	2,7	—
Хлориды (Cl ⁻)	мг/дм ³	350	орг.	4	100	100	—
Сульфаты (SO ₄ ²⁻)	мг/дм ³	500	орг.	4	100	100	—
Железо (Fe) (сумм.)	мг/дм ³	0,3	орг.	3	41,6 (23,8)	84,2 (50,0)	—
Марганец (Mn)	мг/дм ³	0,10	орг.	3	68,0 (24,7)	97,1 (14,7)	—
Фториды (F ⁻)	мг/дм ³	1,50	с-т.	2	48,4	100 (4,4)	100
Бор В (сумм.)	мг/дм ³	1,00	с-т.	2	5,0 (3,0)	21,1 (7,9)	0
Барий (Ba)	мг/дм ³	0,70	с-т.	2	32,2 (0,9)	84,2	3,0
Нитраты (NO ₃ ⁻)	мг/дм ³	45	орг.	3	76,1 (15,2)	11,8	—
Нитриты (NO ₂ ⁻)	мг/дм ³	3,0	орг.	2	0	0	19,0
Аммиак (NH ₄ ⁺)	мг/дм ³	1,5	орг. зап.	4	2,1	5,3	—
Селен (Se)	мг/дм ³	0,01	с-т.	2	0	0	0
Алюминий (Al)	мг/дм ³	0,50	с-т.	2	54,6	88,2	96,3
Цианиды (CN ⁻)	мг/дм ³	0,035	с-т.	2	4,0	0	0
Стронций (Sr)	мг/дм ³	7,0	с-т.	2	1,7	5,3	0
Цинк (Zn)	мг/дм ³	5,0	с-т.	2	66,0	67,6	—

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Показатель	Единицы измерения	ПДК	Показатель вредности	Класс опасности	Удельный вес проб со значимыми значениями (нестандартных проб), %		
					ВЗ 1	ВЗ 2	ВЗ 3
Медь (Cu)	мг/дм ³	1,00	с-т.	3	57,7	61,8	—
Кадмий (Cd)	мг/дм ³	0,001	с-т.	2	32,7 (0,9)	42,1	39,4
Никель (Ni)	мг/дм ³	0,02	с-т.	2	5,9	26,3	—
Молибден (Mo)	мг/дм ³	0,07	с-т.	3	22,8	44,7	21,2
Ртуть (Hg)	мг/дм ³	0,0005	с-т.	1	0	0	0
Свинец (Pb)	мг/дм ³	0,01	с-т.	2	10,9	15,8	15,2
Бериллий (Be)	мг/дм ³	0,0002	с-т.	1	0	0	0
Хром 6+ (Cr (6+))	мг/дм ³	0,05	с-т.	3	0	0	—
Мышьяк (As)	мг/дм ³	0,01	с-т.	1	0	0	0
Линдан	мг/дм ³	0,002	с-т.	1	0	0	0
ДДТ	мг/дм ³	0,002	с-т.	2	0	0	0
2,4-Д	мг/дм ³	0,03	с-т.	2	0	0	0
Хлороформ (ХФ)	мг/дм ³	0,2	с.-т., к.	2	—	—	100
Бромдихлорметан (БДХМ)	мг/дм ³	0,03	с-т., к.	1	—	—	100
1,2-дихлорэтан (1,2-ДХЭ)	мг/дм ³	0,02	с-т.	2	—	—	0
Трихлорэтилен (ТрХЭ)	мг/дм ³	0,06	с-т.	2	—	—	0
Тетрахлорэтилен (ТеХЭ)	мг/дм ³	0,02	с-т.	2	—	—	0
Дибромхлорметан (ДБХМ)	мг/дм ³	0,03	с-т.	2	—	—	0
Бромформ (БФ)	мг/дм ³	0,1	с.-т.	2	—	—	0

«—» исследования по данному показателю не проводились.

Примечания:

1. Полужирным курсивом выделены вещества с установленным канцерогенным потенциалом.
2. В столбцах 6–8 в скобках приведены значения доли проб воды с превышением ПДК.

Таблица 2. Распределение исследуемых показателей в зависимости от доли проб со значимыми значениями

Table 2. Distribution of investigated indicators depending on the share of samples with significant values

Объект	Доля исследованных проб с определением показателя (выявлением, детекцией вещества)					
	0	> 0–5 %	> 5–25 %	> 25–50 %	> 50 – < 100 %	100 %
ВЗ 1	АПАВ, Se, NO ₂ ⁻ , Hg, Cr (6+), Be, As, линдан, ДДТ, 2,4-Д	Фенольный индекс Цианиды Sr NH ₄ ⁺	Нефте-продукты B, Pb Ni, Mo	Мутность Fe F- Ba Cd	Цветность NO ₃ ⁻ Mn Al Zn, Cu	Запах, привкус pH, окисляемость сухой остаток, жесткость SO ₄ ²⁻ , Cl ⁻
ВЗ 2	АПАВ, цианиды Se, NO ₂ ⁻ Hg, Cr (6+), Be, As линдан, ДДТ, 2,4-Д	Фенольный индекс	Нефте-продукты B, Sr, Pb NO ₃ ⁻ , NH ₄ ⁺	Ni Mo Cd	Цветность Мутность, Fe, Mn, Ba Al, Zn, Cu	Запах, привкус, pH, окисляемость сухой остаток, жесткость SO ₄ ²⁻ , Cl ⁻ , F ⁻

Окончание таблицы 2.
End of Table 2

Объект	Доля исследованных проб с определением показателя (выявлением, детекцией вещества)					
	0	> 0–5 %	> 5–25 %	> 25–50 %	> 50 – < 100 %	100 %
ВЗ 3	В, Sr, Se, Hg, Be, As, цианиды, ДДТ, 2,4-Д, линдан, БФ, ТрХЭ, ТеХЭ, ДБХМ	Ba	Pb, NO ₂ ⁻ , Mo	Cd	Al	F ⁻ , ХФ, БДХМ

Примечание. Курсивом выделены показатели, не включенные в оценку рисков.

Анализ показал, что на ВЗ 1 за 3 года исследовались 411 проб воды по 11–39 показателям, из них превышения ПДК выявлены по содержанию 6 веществ: Fe (23,8 %, до 6,3 ПДК), Mn (24,7 %, до 2,1 ПДК), В (3,0 %, 1,5 ПДК), Ba (0,9 %, до 1,2 ПДК), нитраты (15,2 %, до 2,5 ПДК), Cd (0,9 %, до 3 ПДК). Из веществ, обладающих канцерогенным потенциалом, определялся только свинец в 10,9 % проб в концентрациях до 0,3 ПДК. Удельный вес проб, в которых с применением использованных методов было выявлено содержание в воде веществ, включенных в последующем в оценку риска здоровью: нитраты — 76,1 %, Mn — 68,0 %, Zn — 66,0 %, Cu — 57,7 %, Al — 54,6 %, фториды — 48,4 %, Fe — 41,6 %, Cd — 32,7 %, Ba — 32,2 %, Mo — 22,8 %, Pb — 10,9 %, Ni — 5,9 %, В — 5 %, цианиды — 4,0 %, Sr — 1,7 %, аммиак — 2,1 %.

На ВЗ 2 за 3 года исследовались 183 пробы водопроводной воды. Отмечены превышения ПДК по содержанию 4 веществ: Fe (50,0 %, до 5,9 ПДК), Mn (14,7 %, до 2,8 ПДК), В (7,9 %, до 2,2 ПДК), фтор (4,4 %, до 1,9 ПДК). Из веществ с канцерогенным потенциалом определялся только свинец в 15,8 % проб в концентрациях до 0,4 ПДК. Удельный вес проб воды, в которых с применением использованных методов было выявлено содержание веществ, включенных в последующем в оценку риска здоровью: фториды — 100,0 %, **Mn — 97,1 %**, Al — 88,2 %, **Fe и Ba — по 84,2 %**, Zn — 67,6 %, Cu — 61,8 %, Mo — 44,7 %, Cd — 42,1 %, Ni — 26,3 %, В — 21,1 %, Pb — 15,8 %, нитраты — 11,8 %, Sr и аммиак — по 5,3 %.

Из исследованных 39 показателей в подземных водах ВЗ 1 и ВЗ 2 ни в одной пробе не выявлены АПАВ, нитриты, Se, Be, Cr (6+), As, Hg, пестициды, а на ВЗ 2 также цианиды — все вещества включались в оценку риска с учетом замещения незначительных значений.

За 3 года исследовались 66 проб водопроводной воды на поверхностном ВЗ 3 по 24 показателям, при этом фториды, хлороформ и бромдихлорметан определялись в 100 % исследованных на данные показатели проб, Al —

в 96,3 %, Cd — 39,4 %, Mo — 21,2 %, нитриты — 16,0 %, Pb — 15,2 %, Ba — 3,0 %, другие вещества не выявлены. В 12,6 % проб установлено превышение ПДК по содержанию алюминия (до 1,6 раза). Из канцерогенов определялись свинец в 15,2 % проб в концентрации до 0,4 ПДК, в 100 % проб — хлороформ до 0,9 ПДК и бромдихлорметан — до 0,6 ПДК. В оценку риска включены 5 веществ 1-го класса опасности (Hg, Be, As, линдан, бромдихлорметан), 18 веществ 2-го класса опасности (цианиды, фториды, В, Ba, Sr, Pb, Al, Cd, Se, нитриты, ДДТ, 2,4-Д, хлороформ, дибромхлорметан, бромформ, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен) и 1 вещество 3-го класса опасности (Mo).

Проведенный анализ чувствительности используемых методов исследований относительно значений ПДК и RfC показал, что они обладали достаточной чувствительностью для гигиенической оценки и последующей оценки рисков здоровью, для некоторых показателей использовались различные методы определения с разными НПКО. Исключение составил мышьяк (1,0 ПДК — недостаточная чувствительность для оценки рисков). Для более детального анализа в таблице 3 показатели сгруппированы в зависимости от класса опасности вещества (от 1 до 4) и значения нижнего предела количественного определения метода, выраженного в долях ПДК, разделенных на 4 диапазона: «0,001–0,01 ПДК», «> 0,01–0,1 ПДК», «> 0,1–0,5 ПДК», «> 0,5 ПДК». Показано, что большинства веществ 2-го и 3-го классов опасности НПКО методов находится в диапазонах до 0,1 ПДК, в то время как для веществ 1-го класса опасности методы относятся к диапазону «> 0,1–0,5 ПДК», что может быть объяснимо низкими количественными значениями ПДК (микрограммы, десятые и сотые микрограмма) и возможностями приборной базы. Из канцерогенов НПКО методов находилось в диапазонах:

— «0,001–0,01 ПДК» для бромдихлорметана (1-й класс, выявлен в 100 % проб $\geq 0,0003$ мг/дм³), хлороформа (2-й класс, выявлен в 100 %

проб $\geq 0,0015$ мг/дм³), бромформ (2-й класс, не выявлен в 100 % проб на уровне $\geq 0,001$ мг/дм³);
 — «> 0,01–0,1 ПДК» для веществ 2-го класса — трихлорэтилена (0,0015 мг/дм³), тетрахлорэтилена (0,0006 мг/дм³), дибромхлорметана (0,001 мг/дм³), свинца (0,001 мг/дм³) и 2,4-Д (0,003 мг/дм³) — не выявлены в 100 % проб;
 — «> 0,01–0,5 ПДК» для 1,2-дихлорэтана (2-й класс, 0,001 и 0,005 мг/дм³) и Cr (6+) (3-й

класс опасности, 0,001 и 0,025 мг/дм³) — не выявлены в 100 % проб;
 — «> 0,1–0,5 ПДК» для бериллия (1-й класс, 0,00005 и 0,0001 мг/дм³), линдана (1-й класс, 0,001 мг/дм³), ДДТ (2-й класс, 0,001 мг/дм³) — не выявлены в 100 % проб;
 — « $\geq 0,5$ ПДК» для мышьяка (1-й класс, 0,005 и 0,01 мг/дм³) — не выявлен ни в одной исследованной пробе.

Таблица 3. Характеристика чувствительности использованных методов лабораторных исследований

Table 3. Characterization of sensitivity of the used methods for laboratory testing

Класс опасности вещества	Характеристика нижнего предела количественного определения, доли ПДК (числовое значение НПКО, мг/дм ³)			
	0,001-0,01 ПДК	> 0,01-0,1 ПДК	> 0,1-0,5 ПДК	> 0,5 ПДК
1-й	БДХМ: 0,01 ПДК (0,0003)	Hg: 0,1 ПДК (0,0001)	As: 0,5 ПДК (0,005) Hg: 0,2 ПДК (0,0001), 0,4 ПДК (0,0002) Be: 0,25 ПДК (0,00005) и 0,5 ПДК (0,0001) Линдан: 0,5 ПДК (0,001)	As: 1,0 ПДК (0,01)
2-й	Zn: 0,0002 ПДК (0,001) и 0,01 ПДК (0,05) NO ₂ : 0,001 ПДК (0,003) ХФ: 0,008 ПДК (0,0015) БФ: 0,01 ПДК (0,001) F: 0,007 ПДК (0,01)	ТрХЭ: 0,03 ПДК (0,0015) ТехЭ: 0,03 ПДК (0,0006) ДБХМ: 0,03 ПДК (0,001) 1,2-ДХЭ : 0,05 ПДК (0,001) В: 0,05 ПДК (0,05) Ni: 0,05 ПДК (0,001) F: 0,03 ПДК (0,05) и 0,07 ПДК (0,1) NO ₂ : 0,07 ПДК (0,2) Sr: 0,07 ПДК (0,5) Ba: 0,07 ПДК (0,05) Al: 0,08 ПДК (0,04) Pb : 0,1 ПДК (0,001) 2,4-Д : 0,1 ПДК (0,003) Se: 0,1 ПДК (0,001) Cd: 0,1 ПДК (0,0001)	Цианиды: 0,3 ПДК (0,01) ДДТ: 0,5 ПДК (0,001) 1,2-ДХЭ : 0,25 ПДК (0,005) Se: 0,2 ПДК (0,002) Cd: 0,3 ПДК (0,0003)	—
3-й	Cu: 0,001 ПДК (0,001) NO ₃ : 0,004 ПДК (0,2)	Mo: 0,01 ПДК (0,001) и 0,03 ПДК (0,002) Cr (6+) : 0,02 ПДК (0,001) Mn: 0,1 ПДК (0,01)	Fe: 0,3 ПДК (0,1) Cr (6+) : 0,5 ПДК (0,025)	—
4-й	—	—	NH ₄ ⁺ : 0,3 ПДК (0,39)	—

Примечание. Полужирным шрифтом выделены вещества (соединения), обладающие канцерогенным потенциалом.

С учетом анализа чувствительности методов, частоты выявления веществ в пробах, их опасности для здоровья и приоритетности как загрязнителей для республики далее для целей работы были предложены 6 моделей (вариантов) замены незначимых значений лабораторных исследований в базе данных для оценки экспозиции при поступлении химических веществ из воды:

1. Три модели с единообразным подходом к замене незначимых значений для всех показателей: «на 0», «на 0,5 НПКО» и «на НПКО».

2. Три модели с дифференцированным подходом к замене незначимых значений в зависимости от доли проб с определением и чувствительности метода определения конкретного вещества в воде (достаточная для оценки риска или недостаточная — НПКО на уровне > 0,5 ПДК (RfC)):

• V1 — замена «на 0,1 НПКО» для веществ, определение которых в воде ведется с использованием метода с недостаточной чувствительностью, для остальных веществ — замена

«на 0» при выявлении вещества в менее чем 25 % проб и «на 0,5 НПКО» — при его выявлении в 25 % проб и более;

- V2 — замена «на 0,1 НПКО» для веществ, определение которых в воде ведется с использованием метода с недостаточной чувствительностью, для остальных веществ — замена «на 0» при выявлении вещества в менее чем 5 % проб и «на 0,5 НПКО» — при его выявлении в 5 % проб и более;

- V3 — замена «на 0,1 НПКО» для веществ, определение которых в воде ведется с использованием метода с недостаточной чувствительностью, для остальных веществ — «на 0,5 НПКО».

С применением предложенных моделей для всех изученных веществ в воде рассчитаны значения среднемноголетних (I), максимальных (Max) и P95-концентраций, что позволило рассчитать показатели риска здоровью населения от употребления питьевой воды, в том числе для взрослых, детей до 6 лет и детей 6–18 лет. В оценку риска включены все исследованные химические вещества, за исключением сульфатов и хлоридов, для которых не установлены RfC. Результаты оценки риска для взрослого населения, данные об удельном вкладе мышьяка в формирование уровней канцерогенного риска при различных способах моделирования обобщены в таблице 4.

На рисунке 1 графически представлены данные о вкладе замещающих значений в формирование итоговых значений параметров, характеризующих риск здоровью (коэффициент суммации, индекс опасности, потенциальный риск хронического действия и риск здоровью, индивидуальный канцерогенный риск и неканцерогенный риск) при разных способах моделирования.

Показано, что в целом по 3 объектам для хронической экспозиции (на основании средних значений) замещающие значения вносят в зависимости от вариантов моделирования от 8,5 до 89,3 % в формирование коэффициента суммации, от 1,9 до 63,3 % — индекса опасности, от

1,9 до 59,5 % — комбинированного риска развития хронических неспецифических токсических эффектов и от 46,7 до 100 % — индивидуального суммарного канцерогенного риска. Вклад замещающих значений в формирование показателей риска на период 7 лет (на основании значений P95) ожидаемо ниже — от 0,9 до 70,4 % в коэффициент суммации, от 0 до 31,3 % в индекс опасности, от 0 до 27,6 % в комбинированный риск развития хронических неспецифических токсических эффектов и от 44,0 до 99,9 % в индивидуальный суммарный канцерогенный риск.

Вклад замещающих значений в суммарный канцерогенный риск от 99,8 % и более для подземных водозаборов (ВЗ 1 и ВЗ 2) вне зависимости от вариантов моделирования, при этом из веществ с канцерогенным потенциалом выявлены лишь несколько проб с содержанием свинца в концентрациях \geq НПКО метода. В то время как для ВЗ 3, где в 100 % проб определялись побочные продукты дезинфекции, вклад незначимых значений варьирует от 46,7 % (варианты V1 и V2) до 91,4 % («замена на НПКО»). При средних сценариях (V3 и замена на 0,5 НПКО) вклад мышьяка в формирование показателей канцерогенного риска варьирует от 23,2 % при дифференцированном подходе (V3, мышьяк — «на 0,1 НПКО», остальные — «на 0,5 НПКО») до 60,1 % (замена на 0,5 НПКО) (см. таблицу 4).

Анализ результатов оценки рисков свидетельствует, что значимый «скачок» уровней риска (канцерогенного и неканцерогенного) отмечается при переходе от варианта V2 к варианту V3. На рисунке 2 на примере поверхностного источника наглядно продемонстрировано, как при переходе от варианта V2 к варианту V3 основной вклад в формирование канцерогенного риска вносят именно вещества, не выявленные в пробах воды (детекция 0 %), но с высоким канцерогенным потенциалом и чувствительностью методов определения (НПКО) выше 0,1 ПДК, вероятность выявления которых в текущей ситуации маловероятна (бериллий, линдан, ДДТ и т. д.).

Таблица 4. Результаты гигиенической оценки и оценки риска в зависимости от вариантов моделирования незначительных значений
 Table 4. Results of hygienic and risk assessment depending on modeling variants of insignificant values

Объект	Расчет хронической экспозиции (по I): варианты (модели)						Расчет экспозиции на период 7 лет (по P95): варианты (модели)					
	на 0	V1	V2	V3	0,5ПКО	ПКО	на 0	V1	V2	V3	0,5ПКО	ПКО
Суммарный коэффициент*												
V3 1	0,39	0,52	0,59	1,82	2,02	3,65	1,34	1,39	1,39	2,72	2,92	4,51
V3 2	1,13	1,23	1,33	2,51	2,71	4,29	5,68	5,73	5,73	7,01	7,21	8,74
V3 3	0,80	0,91	0,95	2,21	2,50	4,20	3,79	3,89	3,89	5,23	5,63	7,47
Индекс опасности												
V3 1	2,4	2,7	2,7	4,3	4,5	6,6 ⁽¹⁾	2,0	2,0	2,0	2,4	2,5	3,0
	Средний											
V3 2	4,7	4,9	5,1 ⁽¹⁾	6,4	6,6	8,6	3,6	3,6	3,6	3,9	4,0	4,4
	Средний											
V3 3	1,6	1,8	1,8	3,2	3,5	5,3 ⁽¹⁾	1,2	1,2	1,2	1,6	1,7	2,1
	Средний											
Комбинированный риск развития неспецифических токсических эффектов (Risk_{сум})												
V3 1	0,04	0,05	0,05	0,06 ⁽¹⁾	0,06	0,07	0,15	0,15	0,15	0,16 ⁽¹⁾	0,16	0,18
	Племлемый											
V3 2	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,11	0,25	0,25	0,25	0,26	0,26	0,27
	Вызывающий опасение											
V3 3	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,06	0,06	0,06	0,07	0,08	0,09
	Племлемый											
Вызывающий опасение												

Окончание таблицы 4
End of Table 4

Объект	Расчет хронической экспозиции (по 1): варианты (модели)						Расчет экспозиции на период 7 лет (по P95): варианты (модели)					
	на 0	V1	V2	V3	0,5ПКО	ПКО	на 0	V1	V2	V3	0,5ПКО	ПКО
Суммарный канцерогенный риск												
ВЗ 1	3,9E-08	2,1E-05⁽¹⁾	2,1E-05	8,9E-05	1,7E-04	3,4E-04	2,3E-08	2,1E-06⁽¹⁾	2,1E-06	1,0E-05⁽¹⁾	1,8E-05	3,7E-05
	Приемлемый			Средний			Приемлемый	Допустимый		Средний		
	8,6E-08	2,1E-05⁽¹⁾	2,1E-05	8,8E-05	1,7E-04	3,4E-04	7,0E-08	2,1E-06⁽¹⁾	2,1E-06	1,0E-05⁽¹⁾	1,9E-05	3,7E-05
ВЗ 2	Приемлемый			Средний			Приемлемый	Допустимый		Средний		
	3,4E-05	6,3E-05	6,3E-05	9,5E-05	2,1E-04	3,9E-04	5,2E-06	9,4E-06	9,4E-06	1,3E-05⁽¹⁾	2,9E-05	5,3E-05
				Средний			Допустимый			Средний		
ВЗ 3												
Суммарный канцерогенный риск (без учета мышьяка)												
ВЗ 1	3,9E-08	3,9E-08	1,4E-07	6,8E-05⁽¹⁾	6,8E-05	1,4E-04	2,3E-08	2,3E-08	2,3E-08	8,1E-06⁽¹⁾	8,1E-06	1,6E-05⁽¹⁾
	Приемлемый	Приемлемый		Средний			Приемлемый	Приемлемый		Допустимый		Средний
	8,6E-08	8,6E-08	1,8E-07	6,8E-05⁽¹⁾	6,8E-05	1,4E-04	7,0E-08	7,0E-08	7,0E-08	8,2E-06⁽¹⁾	8,2E-06	1,6E-05⁽¹⁾
ВЗ 2	Приемлемый	Приемлемый		Средний			Приемлемый	Приемлемый		Допустимый		Средний
	3,4E-05	3,4E-05	3,4E-05	6,5E-05	6,5E-05	9,7E-05	5,2E-06	5,2E-06	5,2E-06	8,7E-06	8,7E-06	1,2E-05⁽¹⁾
				Средний			Допустимый			Средний		
ВЗ 3												
Вклад мышьяка в формирование показателей суммарного канцерогенного риска												
ВЗ 1	0 %	99,8 %	99,3 %	23,2 %	60,1 %	89,2 %	0 %	98,9 %	98,9 %	20,2 %	55,8 %	55,8 %
ВЗ 2	0 %	99,6 %	99,1 %	23,3 %	60,3 %	60,4 %	0 %	96,7 %	96,7 %	20,1 %	55,7 %	55,8 %
ВЗ 3	0 %	46,7 %	46,6 %	31,0 %	69,2 %	75,1 %	0 %	44,0 %	44,0 %	32,0 %	70,2 %	77,1 %

* Расчет по формуле Аверьянова для веществ 1-го и 2-го классов опасности.
Примечание. Знак (1) и полужирный шрифт означают повышение уровня риска (переход в другую категорию) по сравнению с предшествующим вариантом моделирования (слева направо по столбцам).

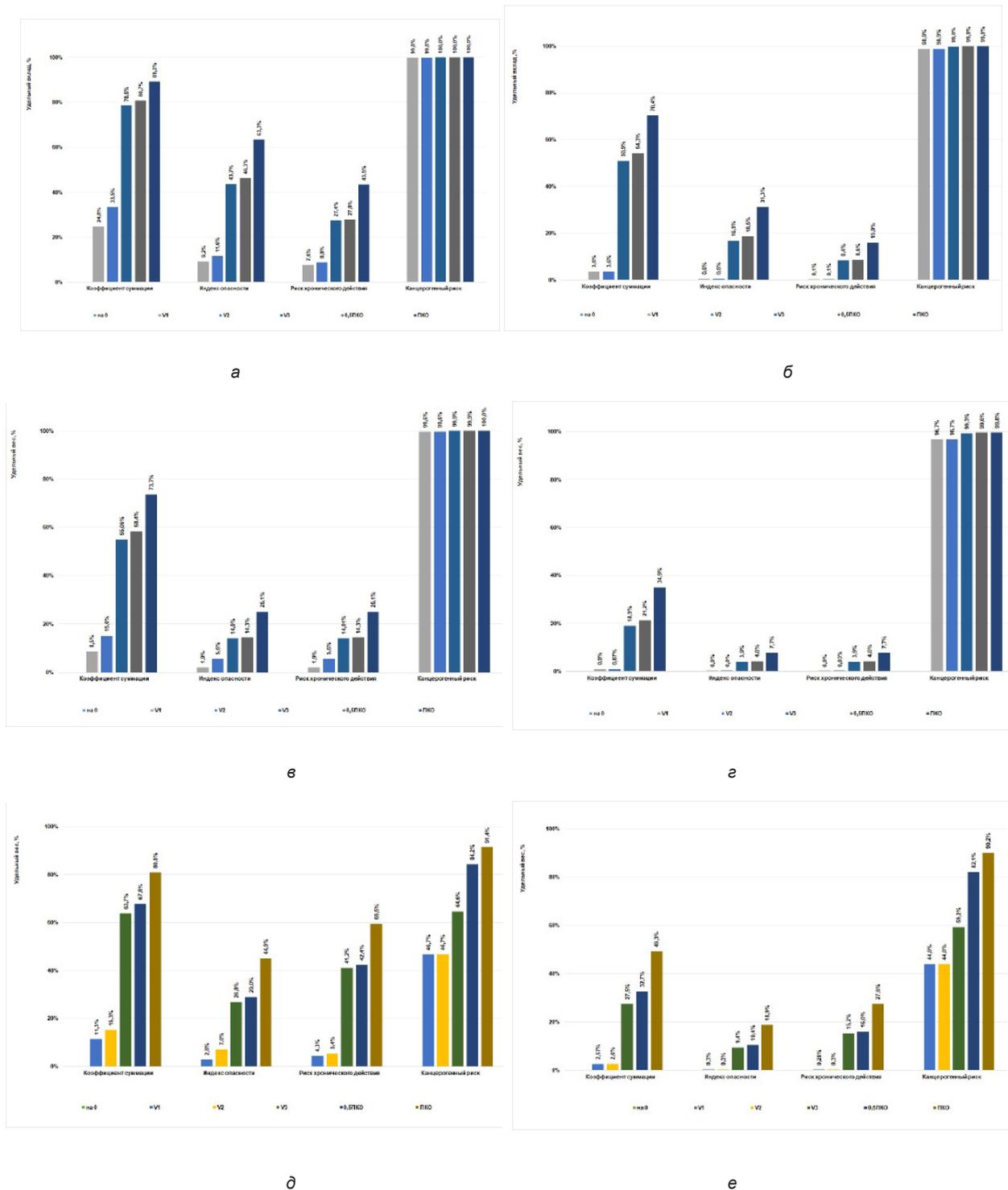


Рисунок 1. Вклад замещающих значений в формирование итоговых значений параметров, характеризующих гигиеническую безопасность и риск здоровью населения, при разных способах моделирования: а — подземный водозабор ВЗ 1 (по средним значениям); б — подземный водозабор ВЗ 1 (по P95); в — подземный водозабор ВЗ 2 (по средним значениям); г — подземный водозабор ВЗ 2 (по P95); д — поверхностный водозабор ВЗ 3 (по средним значениям); е — поверхностный водозабор ВЗ 3 (по P95)
 Figure 1. Contribution of surrogate values to formation of final values of parameters characterizing hygienic safety and public health risk at different modeling methods: а — groundwater intake BZ 1 (based on average values); б — groundwater intake BZ 1 (based on P95); в — groundwater intake BZ 2 (based on average values); г — groundwater intake BZ 2 (based on P95); д — surface water intake BZ 3 (based on average values); е — surface water intake BZ 3 (based on P95)

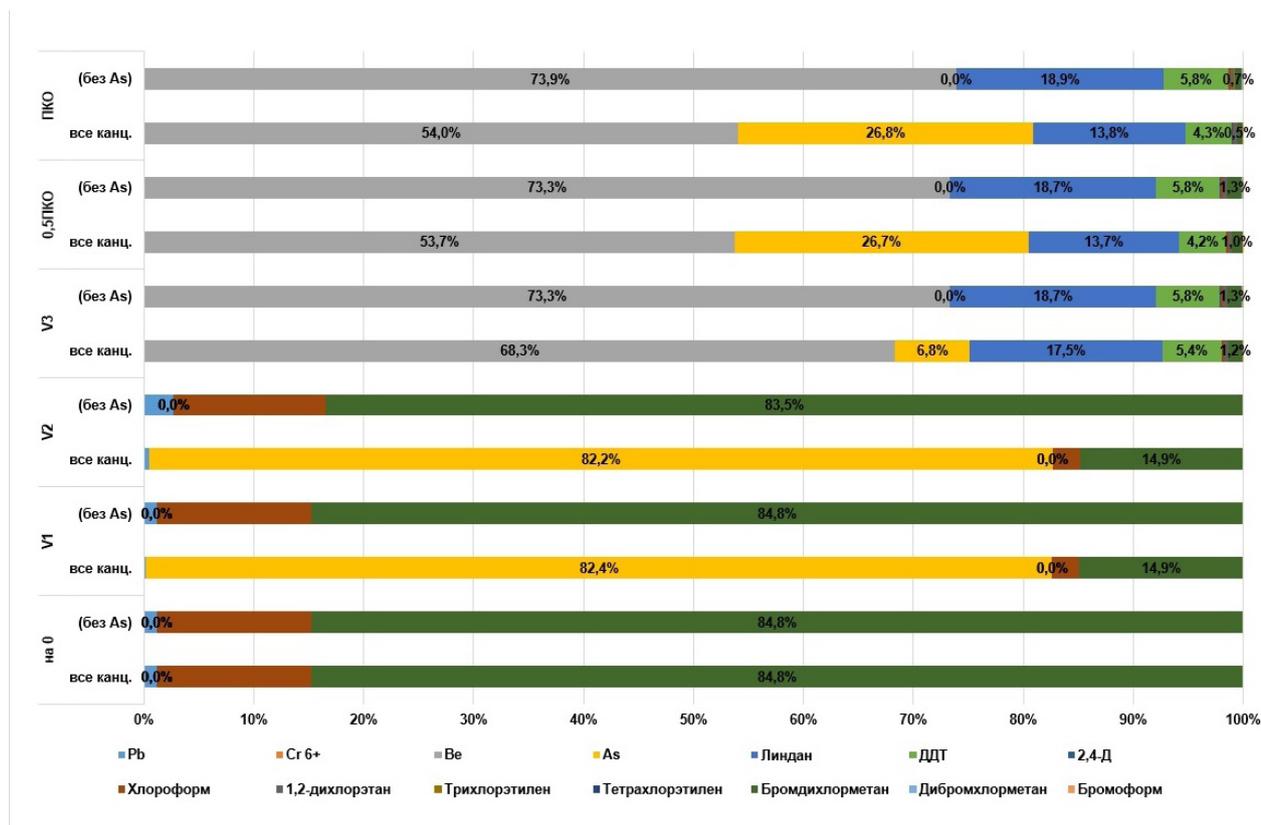


Рисунок 2. Вклад исследованных веществ в формирование значений суммарного канцерогенного риска в зависимости от моделирования замещающих значений (по средним концентрациям) для поверхностного источника (VZ 3)
Figure 2. Contribution of the studied substances to the formation of total carcinogenic risk values depending on the modeling of surrogate values for a surface source (VZ 3)

Заключение

Результаты исследования позволили продемонстрировать, что чувствительность методов исследования может оказывать существенное влияние на качество проводимых оценок рисков здоровью населения, ассоциированных с поступлением химических веществ с водой, и следовательно – трактовку ситуации в конкретном населенном пункте с точки зрения санитарно-эпидемиологического благополучия. Применение методов определения химических соединений в воде с более высокой чувствительностью, предпочтительно с НПКО $\leq 0,1$ RfC, позволяет существенно снизить неопределенности оценки экспозиции и рисков здоровью при хроническом воздействии, что наиболее актуально для веществ 1–2-го классов опасности, особенно обладающих канцерогенным потенциалом.

При проведении оценки экспозиции от воздействия комплекса потенциальных загрязнителей питьевой воды целесообразно использовать дифференцированный подход моделирования экспозиции, учитывающий 4 базовых критерия при замещении незначимых значений концен-

траций: 1) чувствительность используемого метода исследований показателя, 2) доля проб с количественным определением показателя из всего массива исследований, 3) профиль рисков загрязнителя — канцерогенный потенциал, способность к кумуляции, отдаленные эффекты, 4) приоритетность показателя для республики и изучаемой территории, установленная на основе многолетнего профиля внешнесредовых рисков и тенденций (используемые водоисточники, технологии водоподготовки, профиль хозяйственной деятельности, данные многолетнего мониторинга качества воды — не менее 20 лет).

Наиболее рациональным представляется следующий алгоритм замещения незначимых значений концентраций с учетом сложившихся в республике условий водопользования и лабораторно-методической базы:

— при достаточной чувствительности метода определения вещества для оценки рисков — незначимые значения концентраций замещают на $0,5$ НПКО или $\text{НПКО}/\sqrt{2}$;

— при достаточной чувствительности метода определения для оценки рисков и выявления

вещества в < 5 % отобранных проб — незначимые значения замещают на 0;

— при высокой чувствительности метода (НПКО $\leq 0,1$ RfC (ПДК)), обнаружении вещества в < 5 % проб, отсутствии превышений ПДК — среднесуточная концентрация может быть принята нулевой и не учитываться для оценки риска;

— при недостаточной чувствительности метода определения вещества в воде для оценки рисков (НПКО > 0,5 ПДК) и отсутствии проб с определениями, но при этом вещество потенциально может присутствовать в воде в сложившихся условиях водопользования — для замены незначимых значений лабораторных исследований в базе данных для оценки экспозиции возможно использовать значение 0,1 НПКО на переходный период до разработки и внедрения нового метода;

— вне зависимости от чувствительности используемого метода и доли проб с определением нецелесообразно исключать из оценки риска вещества, обладающие канцерогенным потенциалом, способностью к кумуляции, отдаленными эффектами воздействия, и потенциально присутствующие в воде (например, побочные продукты дезинфекции воды, вещества, потенциально ми-

грирующие из материалов и реагентов, контактирующих с водой).

В зависимости от целей исследования, особенностей водопользования на территории, объема исходных данных (например, за 10 лет и более) и кратности исследований, перечня исследованных показателей и используемых методов лабораторных исследований могут быть предложены иные численные значения для критериев принятия решений при замещении незначимых значений (критерий 1 — «доля определений», например < 10 %, < 25 %; критерий 2 — «чувствительность метода относительно значений RfC», например НПКО $\leq 0,01$ RfC (ПДК) и др.).

Применение предложенного и апробированного алгоритма замещения незначимых значений концентраций веществ рационально и позволит усовершенствовать методические подходы к оценке хронической экспозиции, при этом избежать значительной переоценки уровней экспозиции без снижения качества и надежности проводимых оценок риска здоровью населения, позволяя сконцентрировать меры по минимизации рисков здоровью на наиболее приоритетных аспектах.

Список литературы / References

- Guidelines for drinking-water quality, fourth edition, incorporating the 1st and 2nd addendum. [Electronic resource]. [date of access 2024 June 06]. Available from: Mode of access: <https://www.who.int/publications/item/9789240045064>
- Зайцева Н.В., Клейн С.В. К вопросу оценки потенциального риска причинения вреда здоровью при осуществлении хозяйственной деятельности в сфере «Сбор и очистка воды» и степени его реализации. *Анализ риска здоровью*. 2018;(3):40-53. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.05>
Zaitseva NV, Kleyn SV. On assessing potential risk of damage to health when dealing with water collection and purification and probability of its occurrence. *Health Risk Analysis (Russian journal)*. 2018;(3):40-53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.05>
- Клейн С.В., Вековшинина С.А. Приоритетные факторы риска питьевой воды систем централизованного питьевого водоснабжения, формирующие негативные тенденции в состоянии здоровья населения. *Анализ риска здоровью*. 2020;(3):49-60. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.06>
Kleyn SV, Vekovshinina SA. Priority risk factors related to drinking water from centralized water supply system that create negative trends in population health. *Health Risk Analysis, Russian journal* 2020;(3):49-60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.06>
- Дроздова Е.В. Риск здоровью населения, ассоциированный с воздействием побочных продуктов дезинфекции в питьевой воде с учетом множественности путей их поступления. В: БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. В 2 т. Минск: БГМУ; 2023;13(Т.2):159-168. [дата обращения 2024 March 20]. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/39337/23.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Drozдова EV. Health risk associated with exposure to disinfection by-products in drinking water, taking into account multiple pathways. In: BSMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: peer-reviewed annual collection of scientific articles. Minsk: BGMU; 2023;13(V.2):159-168. Available from: <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/39337/23.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (In Russ.)
- Дроздова Е.В. Научное обоснование актуализации гигиенических нормативов безопасности питьевой воды. В: Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Науч.-практ. центр гигиены; 2022;32:219-240. [дата обращения 2024 Август 20]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v32_sbornik.pdf
- Drozдова EV. Scientific substantiation of actualization of hygienic standards of drinking water safety. In: Health and Environment: peer-reviewed annual collection of scientific articles. Minsk: Scientific and Practical Center of Hygiene; 2022;32:219-240. [date of access 2024 August 20]. Available from: https://rspch.by/Docs/v32_sbornik.pdf (In Russ.)
- Дроздова Е.В. Интегральная оценка питьевой воды по химическому составу в системе профилактических мер: методология, критерии оценки, применение. В: Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Науч.-практ. центр гигиены; 2023;33:10-23. [дата обращения 2024 Август 20]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v33_sbornik.pdf
- Drozдова EV. Integral assessment of drinking water by chemical composition in the system of preventive measures: methodology, assessment criteria, application. Minsk: Scientific and Practical Center of Hygiene; 2023;33:10-23. [date of access 2024 August 20]. Available from: https://rspch.by/Docs/v33_sbornik.pdf (In Russ.)
- Дроздова Е.В. Моделирование агрегированной экспозиции химических веществ биологического происхождения при различных видах водопользования на примере приоритетных цианотоксинов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(2):103-116. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-13>
- Drozдова AV. Modeling of aggregated exposure to chemical substances of biological origin for various types of water use in case of priority cyanotoxins. *Health and Ecology Issues*.

2024;21(2):103-116. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-13>

8. Strengthening Drinking-Water Surveillance Using Risk-Based Approaches. [Electronic resource]. [date of access 2024 August 21]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/329396/9789289054430-eng.pdf?sequence=1>

9. Фридман К.Б., Новикова Ю.А., Белкин А.С. К вопросу об использовании методики оценки риска для здоровья в целях гигиенической характеристики систем водоснабжения. *Гигиена и санитария*. 2017;96(7):686-689.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-686-689>

Fridman KB, Novikova YuA, Belkin AS. On the issue of the use of health risk assessment techniques for hygienic characteristics of water supply systems. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017;96(7):686-689. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-7-686-689>

10. Дроздова Е.В., Сычик С.И., Сяхович В.Э., Походня Е.Н., Агабалаев А.А., Долгина Н.А. Содержание хлороформа в крови населения как биомаркер экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды. *Медицинский журнал*. 2023;(1):23-32.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.1.23>

Drozдова EV, Sychik SI, Syakhovich VE, Pakhadnia KN, Ahabalayev AA, Dalhina NA. Chloroform content in the blood of the population as a biomarker of exposure to drinking water disinfection by-products. *Medical Journal*. 2023;(1):23-32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.1.23>

11. Drozdova EV, Kolesneva EV, Syakhovich VE, Dalhina NA. Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example). *Health Risk Analysis*. 2023;1:157-170.

DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.15.eng>

12. Drozdova EV, Sychik SI, Hrynchak VA, Rjabceva SN. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*. 2022;2:185-195.

DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.17.eng>

13. Дроздова Е.В., Бурая В.В., Гирина В.В., Суворец Т.З., Фираго А.В. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований. В: *Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Науч.-практ. центр гигиены; 2016;26:12-16. [дата обращения 2024 Сентябрь 6]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v26_sbornik.pdf*

Drozдова EV, Buraya VV, Girina VV, Suravets TZ, Firago AV. On the formation of drinking water disinfection by-products

(regulated and emergent), their genotoxicity and carcinogenic effects: review and perspectives for further studies. Minsk: Scientific and Practical Center of Hygiene; 2016;26:12-16. [date of access 2024 September 6]. Available from: https://rspch.by/Docs/v26_sbornik.pdf (In Russ.).

14. Дроздова Е.В. Обоснование актуализации гигиенического норматива бария в питьевой воде на основе данных о комплексном поступлении в организм и оценки рисков здоровью. В: *Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Науч.-практ. центр гигиены; 2022;32:21-34. [дата обращения 2024 Март 20]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v32_sbornik.pdf*

Drozдова EV. Rationale for updating the hygienic standard for barium in drinking water based on data on complex intake and health risk assessment. In: *Health and Environment: peer-reviewed annual collection of scientific articles*. Minsk: Scientific and Practical Center of Hygiene; 2022;32:21-34. [date of access 2024 March 20]. Available from: https://rspch.by/Docs/v32_sbornik.pdf (In Russ.).

15. Будников Д.А., Бурая В.В., Дроздова Е.В., Лойко Н.К., Веремейчик Е.В. Нитраты в воде источников нецентрализованного питьевого водоснабжения Республики Беларусь: оценка влияния на состояние здоровья детей в возрасте до 6 лет. В: *Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Респ. науч.-практ. центр гигиены; 2012;21:309-318. [дата обращения 2024 Сентябрь 6]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v21_sbornik.pdf*

Budnikov DA, Buraya VV, Drozdova EV, Lojko NK, Veremejchik EV. Nitrates in water from non-centralized drinking water supply sources in the Republic of Belarus: assessment of the impact on the health status of children under 6 years of age: peer-reviewed annual collection of scientific articles. Minsk: Republican Scientific and Practical Center of Hygiene; 2012; 21:309-318. [date of access 2024 September 6]. Available from: https://rspch.by/Docs/v21_sbornik.pdf (In Russ.).

16. Дроздова Е.В. Сравнительный анализ национальных показателей безопасности питьевой воды с международными, региональными и национальными стандартами развитых стран. В: *Здоровье и окружающая среда: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. Минск: Науч.-практ. центр гигиены; 2018;28:5-20. [дата обращения 2024 Сентябрь 6]. Режим доступа: https://rspch.by/Docs/v28_sbornik.pdf*

Drozдова EV. Comparison of national hygienic standards of drinking water quality with international, regional requirements and national regulations of developed countries. In: *Health and Environment: peer-reviewed annual collection of scientific articles*. Minsk, Scientific and Practical Center of Hygiene; 2018;28:5-20. [date of access 2024 September 6]. Available from: https://rspch.by/Docs/v28_sbornik.pdf (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Дроздова Елена Валентиновна, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>

e-mail: drozdovaev@mail.ru

Alena V. Drazdova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Science at the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>

e-mail: drozdovaev@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дроздова Елена Валентиновна

e-mail: drozdovaev@mail.ru

Alena V. Drazdova

e-mail: drozdovaev@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 07.10.2024

Принята к публикации / Revised 11.12.2024



Нормативно-правовая база по организации работы в рамках предотвращения суицидов

Е. Н. Щербакова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить нормативно-правовую базу Республики Беларусь по организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов.

Материалы и методы. Проанализирована законодательная база Республики Беларусь в сфере здравоохранения по вопросам организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов. В нормативно-правовых актах выделены особенности межведомственного взаимодействия структур, проводящих профилактические мероприятия с целью снижения суицидальных рисков.

Результаты. Межведомственный уровень ответственных организаций, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов, определен рядом нормативно-правовых актов. В перечне Государственных программ социально-экономической направленности, реализуемых в 2021–2025 гг., выделена Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы, подпрограмма 3 «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья», которая в том числе включает мероприятия по профилактике самоубийств. Ответственным заказчиком программы выступает Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

Заключение. Для достижения целей ООН в области устойчивого развития по показателю в отношении психического здоровья, целей Общей программы работы ВОЗ и Комплексного плана действий ВОЗ в области психического здоровья на 2013–2030 гг., а также руководствуясь основными принципами Повестки достижения Целей устойчивого развития Республики Беларусь к 2030 г. (универсальность, взаимосвязь, неделимость, инклюзивность, партнерство) следует организовать работу учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов, с выделением межведомственной ответственности структур, закрепленной законодательно. Для использования результативных организационных подходов в практике деятельности органов государственного управления регионов с целью выполнения комплекса мероприятий Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы следует актуализировать Модифицированную шкалу суицидального риска: факторам «суицидальные попытки или лечение у психиатра в анамнезе», «злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами» присвоить значение 2.

Ключевые слова: здравоохранение, суицид, суицидальные риски, оказание помощи, нормативно-правовой акт

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Щербакова ЕН. Нормативно-правовая база по организации работы в рамках предотвращения суицидов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):135–141. DOI: [1https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-14](https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-14)

Legal and regulatory basis for organizing work within suicide prevention

Katsiaryna N. Shcharbakova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the legal and regulatory basis of the Republic of Belarus on work organization of institutions implementing preventive measures within suicide prevention.

Materials and methods. The legislative framework of the Republic of Belarus in the field of healthcare on issues of organizing the work of institutions implementing preventive measures in the context of suicide prevention was analyzed. The features of inter-institutional interaction of structures implementing preventive measures to reduce suicide risks were selected in laws and regulations.

Results. Inter-institutional level of responsible entities implementing preventive measures within suicide prevention is defined by the number of laws and regulations. The State Program “Public Health and Demographic Security” for 2021–2025, subprogram 3 “Prevention and Overcoming of Drunkenness and Alcoholism, Protection of Mental Health” which also includes suicide prevention activities, is specified in the list of the State programmes of social and economic focus implemented in 2021–2025. Designated owner of the programme is the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Conclusion. In order to achieve the UN Sustainable Development Goals for mental health, the goals of the WHO General Program of Work and the WHO Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030, and subject to the basic principles of the Agenda for Achieving the Sustainable Development Goals of the Republic of Belarus by 2030 (universality, interrelation, indivisibility, inclusiveness, partnership) it is necessary to organize the work of institutions implementing preventive measures within suicide prevention, setting the inter-institutional responsibility of agencies enshrined in law. For use of effective organizational approaches in the practices of state regional administrative bodies in order to implement a set of measures of the State Program “Public Health and Demographic Security” for 2021–2025, it is necessary to update the Modified Suicide Risk Scale: the factors “suicide attempts or treatment by a psychiatrist in past medical history”, “alcohol or other psychoactive substances abuse” should be assigned a value of 2.

Keywords: *healthcare, suicide, suicidal risks, assistance, regulatory*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Shcharbakova KN. Legal and regulatory basis for organizing work within suicide prevention. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):135–141. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-14>*

Введение

Организация работы системы здравоохранения по профилактике суицидов в рамках межведомственного взаимодействия в настоящее время является важным аспектом в совершенствовании государственного управления в сфере здравоохранения Республики Беларусь. Снижение суицидальных рисков способствует укреплению национальной безопасности страны. Оказание помощи населению по предупреждению суицидальных рисков может быть результативным при междисциплинарном взаимодействии организаций, реализующих профилактические мероприятия по предотвращению суицидов.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает самоубийство (СУ) как общественную проблему, которая имеет социальные и экономические последствия. За 20 лет число суицидов в мире сократилось на 36 %, однако ежегодно совершается более 700 тыс. СУ [1], что превышает количество смертей от ВИЧ, малярии и рака молочной железы. Каждая сотая смерть в мире — результат СУ [2]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний число попыток совершения СУ превышает показатель суицидов в 30 раз (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

С целью повышения осведомленности населения и организаций о возможности предотвращения суицида, противодействия стигматизации Международная ассоциация по предотвращению СУ (IASP) совместно с ВОЗ в 2003 г. учредила 10 сентября Всемирным днем предотвращения суицидов (World Suicide Prevention Day) [1].

Среди причин СУ ученые выделяют социальные, культурные, биологические, психологические, экологические факторы, воздействующие на людей всех возрастных групп [3]. «Мы не можем и не должны игнорировать суициды. Каждый из них — это трагедия. Сейчас, после долгих месяцев пандемии COVID-19, особенно важно уделять внимание предотвращению СУ, поскольку до сих пор существуют многие факторы риска — отсутствие работы, стресс, связанный с финансовыми проблемами, социальная изоляция», — подчеркивает глава ВОЗ Т. Гебрейесус [2].

Цель исследования

Изучить нормативно-правовую базу Республики Беларусь по организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов.

Материалы и методы

Проанализирована законодательная база Республики Беларусь в сфере здравоохранения по вопросам организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов. При анализе нормативно-правовых актов сделан акцент на особенностях межведомственного взаимодействия структур, проводящих профилактические мероприятия с целью снижения суицидальных рисков.

Нормативно-правовые акты являются актуальными при наличии статуса действия документа «активный» по данным Национального реестра правовых актов, интернет-портала

Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты и обсуждение

Для организации оказания медицинскими работниками качественной медицинской помощи населению имеется актуальность изучения нормативно-правовой базы по профилактике СУ. Научная обоснованность мер предотвращения суицидов должна являться основой законодательных актов.

Для обеспечения эффективности мер реагирования на национальном уровне требуется межсекторальная стратегия профилактики СУ [1]. Исполнение указаний нормативно-правовых актов по вопросам организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов, в Республике Беларусь носит межведомственный характер.

На национальном уровне отмечается взаимодействие государственных органов и организаций. В структуре управления процессом достижения Целей устойчивого развития Республики Беларусь выделяют органы, реализующие профилактические мероприятия, в том числе в сфере здравоохранения. Так, в Совет по устойчивому развитию входят Генеральная прокуратура, Следственный комитет, Министерство внутренних дел, Министерство здравоохранения, Министерство образования, Министерство труда и социальной защиты, областные и Минский городской исполнительные комитеты и иные государственные органы и организации Республики Беларусь. Далее проанализированы упомянутые структуры с целью выявления важности их взаимодействия как организаций, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов. В рамках Совета созданы межсекторальные группы, в том числе по социальным вопросам, что характеризует организованное взаимодействие структур. В работу Совета по устойчивому развитию также включены представители деловых кругов, общественных объединений, международных организаций. На региональном уровне работают группы местных исполнительных и распорядительных органов.

В Целях устойчивого развития Республики Беларусь в работе здравоохранения следует отметить роль Цели 3 — «Хорошее здоровье и благополучие» [4]. В качестве задачи определено обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию населения всех возрастных групп. Также для достижения цели 2030 г. в плане стоит уменьшение на 30 % показателя преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний посредством профилактики и лечения и поддержания психического здоровья и благопо-

лучия населения. Важным направлением указывается профилактика и лечение зависимости от психоактивных веществ, в том числе злоупотребления наркотическими средствами и алкоголем.

Цели по предотвращению суицидов могут быть достигнуты путем выполнения стратегических, программных документов, руководств, регламентирующих деятельность организаций, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов. В перечне Государственных программ социально-экономической направленности, реализуемых в 2021–2025 гг., функционирует Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы (регистрационный номер в Национальном реестре 5/48712 с актами, изменяющими (дополняющими) документы № 5/50159, 5/51171, 5/52594)¹. Подпрограмма 3 «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья» освещает в том числе мероприятия по профилактике СУ. Принципиально новым в действующей Государственной программе является реализация комплекса мероприятий по сохранению и укреплению психического здоровья населения и снижению уровня суицидов, включающих оказание качественной и своевременной помощи лицам в кризисных и стрессовых состояниях, в том числе несовершеннолетним [5]. К ключевым направлениям деятельности в рамках снижения суицидальных рисков отнесена разработка и реализация комплекса мероприятий по профилактике суицидального поведения населения и оказанию медицинской и психологической помощи лицам, совершившим суицидальные попытки; обеспечение социальной помощи и психологической поддержки лицам, страдающим психическими и поведенческими расстройствами, повышение уровня их реадaptации и ресоциализации; формирование эффективного межведомственного взаимодействия для выработки государственной политики, направленной на профилактику формирования зависимости от психоактивных веществ; своевременное оказание медицинской и психологической помощи лицам, находящимся в кризисных состояниях. Среди ожидаемых результатов реализации подпрограммы 3 следует отметить снижение смертности от суицидов до 16,8 случая на 100 тыс. населения к окончанию 2025 г. по Республике Беларусь, в Гомельской области — до 16,5 случая на 100 тыс. населения.

Комплекс мероприятий Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы в сфере охраны психического здоровья и снижения уровня суицидов регламентирует укрепление

институционального потенциала, в том числе совершенствование нормативной правовой базы по вопросам психического здоровья, профилактике суицидального поведения, употребления психоактивных веществ, внедряет в работу мероприятия по пропаганде здорового образа жизни. Отдельно выделены разработка и внедрение эффективных организационных подходов к профилактике смертности сельского населения от внешних причин (случайные отравления алкоголем, суициды). На этапе оказания первичной медицинской помощи в целях профилактики суицидов принято решение о необходимости совершенствования качества диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств (заболеваний).

Межведомственный уровень ответственных служб определен Государственной программой с целью развития системы психологического просвещения руководителей всех уровней, обучения их формам и методам работы по выявлению признаков суицидального поведения, где заказчиком выступают Министерство здравоохранения, Министерство внутренних дел, Министерство по чрезвычайным ситуациям, Министерство обороны, Министерство образования Республики Беларусь. В соответствии с Государственной программой учреждения социального обслуживания обязаны организовать социально-психологическую помощь лицам из «групп риска» по совершению суицида, членам их семей и гражданам, находящимся в трудной жизненной ситуации¹. Отдельно выделена актуальность исследования внешних факторов развития депрессивных состояний среди населения разного возраста и пола.

Так, в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.04.2020 № 480 «О мерах по оптимизации профилактики суицидов в Республике Беларусь» для использования результативных организационных подходов в практике деятельности органов государственного управления регионов, с целью выполнения комплекса мероприятий Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы следует актуализировать Модифицированную шкалу суицидального риска (The Modified SAD PERSONS Score): фактору «суицидальные попытки или лечение у психиатра в анамнезе» присвоить значение 2.

С 2019 г. в Гомельской области организована совместная работа учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов. Так, реализуется «Алгоритм межведомственного разбора случаев смерти от суицидов, а также случаев гибели от

внешних причин с признаками суицида». В проведении межведомственного разбора принимают участие территориальные специалисты: медицинские работники, сотрудник органа внутренних дел, специалист по труду, занятости и социальной защите, специалист отдела образования, специалист отдела идеологической работы, культуры и по делам молодежи, сотрудник отдела Следственного комитета. Инициатором межведомственного разбора выступает руководитель территориальной организации здравоохранения.

Приказом Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета от 22.05.2020 № 699 «О мерах по оптимизации профилактики суицидов в Гомельской области» утверждена инструкция об определении суицидального риска и алгоритме действий медицинских и иных работников при оказании медицинской помощи лицам с установленным риском суицидального поведения, а также совершившим самоповреждение. Так, профилактика суицидального поведения и установление суицидального риска проводится в организациях здравоохранения, осуществляющих медицинскую помощь в амбулаторных, стационарных условиях, в отделениях дневного пребывания, а также оказывающих психологическую помощь согласно Модифицированной шкале суицидального риска.

Ввиду того, что наличие в анамнезе пациента ранее совершенной попытки суицида является значимым фактором риска СУ, в шкалу суицидальных рисков требуется введение данного анамнестического показателя.

В период значительного распространения инфекции COVID-19 были приняты меры по оказанию психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи пациентам, проживающим в Гомельской области, которые перенесли коронавирусную инфекцию. Порядок действий был определен приказом Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета от 04.12.2020 № 1644. Под наблюдение были взяты лица с признаками умеренного либо тяжелого депрессивного эпизода, иных психических расстройств после перенесенной инфекции COVID-19, которых проинформировали о возможностях получения психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи по месту жительства, сообщив номер «телефона доверия» [5]. С целью определения суицидальных рисков у населения, независимых от распространения инфекции COVID-19, предложено внести в мероприятия диспансерного наблюдения информацию о возможностях получения психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи по месту жительства с указанием номера «телефона доверия».

1. О Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы: постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19 января 2021 г. № 28

Профилактика суицидального поведения и установление суицидального риска в организациях здравоохранения, осуществляющих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, требует актуализированную регламентацию. Для организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, утвержден «План мероприятий по профилактике гибели пациентов в стационарах от внешних причин» от 12.01.2022 № 37. На уровне приемного отделения проводится диагностика риска совершения суицида с отражением результатов в медицинской документации. Также население информируется о возможности получения психиатрической, наркологической, психотерапевтической и психологической помощи, в том числе на анонимной основе.

Для оценки организации работы учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов, изучена информация Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета «О ходе реализации требований Директивы Президента Республики Беларусь от 11 марта 2004 г. № 1 «О мерах по укреплению общественной безопасности и дисциплины» (в редакции Указа № 420 от 12 октября 2015 г.) в Гомельской области»².

В рейтинге по показателю уровня смертности от суицидов Республика Беларусь находится в категории стран со средним уровнем суицидов (до 20 случаев на 100 тыс. населения). Динамика снижения уровня суицидов за 5 лет (2018–2022) составила 18,9 %, за 3 года — 10,6 %. Среди населения в трудоспособном возрасте за 5 лет (2018–2022) — 14,3 %. Однако за 3 года произошло увеличение на 2,4 %. Наибольший удельный вес в структуре смертности населения от внешних причин приходится на суициды — 28,2 % (228 из 810).

Реализация Комплекса мер по профилактике суицидального поведения населения Гомельской области в рамках межведомственного взаимодействия позволила достичь снижения числа суицидов за последний пятилетний период на 18,9 %, среди лиц в трудоспособном возрасте — на 14,3 %.

Среди причин суицидов отмечены следующие: субъективное ощущение безнадежности,

импульсивная эмоциональная реакция на межличностные конфликты, неспособность решать остро возникшие бытовые проблемы, отсутствие значимых близких, отсутствие официального трудоустройства, утрата жизненных ценностей и контроля над поведением вследствие длительного злоупотребления алкоголем. Социальный статус суицидента 2022 г.: нетрудоустроенный, мужчина, 49,5 года, проживающий в городской местности, не состоящий в браке, имеющий проблемный тип употребления алкоголя, высказывающий суицидальные мысли накануне происшествия, которые не были восприняты серьезно близким окружением [6].

По данным исследователей, зависимость от алкоголя выступает значимым причинным фактором СУ, особенно в пожилом возрасте, а алкогольное опьянение является катализирующим условием для реализации суицида [6–8]. В используемую Модифицированную шкалу суицидального риска следует внести изменения: фактору «злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами» присвоить значение 2.

Общедоступность информации для населения о возможности получения психиатрической, наркологической, психотерапевтической и психологической помощи, в том числе на анонимной основе, следует предоставлять посредством круглосуточных служб: «телефоны доверия», «горячие линии», оказание экстренной психологической помощи, работа центров кризисного вмешательства, центров дружественных подросткам. Таким образом будут охвачены все уровни воздействия на население (рисунок 1).

Первый всемирный доклад ВОЗ 2014 г. о СУ «Предотвращение самоубийств: глобальный императив» направлен на повышение осведомленности населения о проблеме СУ и предназначен для включения мероприятий по их профилактике в перечень приоритетных направлений деятельности мирового общественного здравоохранения. Поставлена цель по разработке и укреплению всеобъемлющих национальных стратегий по профилактике СУ в рамках межсекторального подхода к общественному здравоохранению [1].

2. О ходе реализации требований Директивы Президента Республики Беларусь от 11 марта 2004 г. № 1 «О мерах по укреплению общественной безопасности и дисциплины» в Гомельской области (в редакции Указа № 420 от 12 октября 2015 г.)



Рисунок 1. Уровни воздействия на население организаций, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов
Источник: составлено автором

Figure 1. Impact levels of organizations implementing preventive measures within suicide prevention on population
Source: compiled by the author

Заключение

Для достижения целей ООН в области устойчивого развития по показателю психического здоровья, целей Общей программы работы ВОЗ и Комплексного плана действий ВОЗ в области психического здоровья на 2013–2030 гг., а также руководствуясь основными принципами Повестки достижения Целей устойчивого развития Республики Беларусь к 2030 г. (универсальность, взаимосвязь, неделимость, инклюзивность, партнерство) необходимо организовать работу учреждений, реализующих профилактические мероприятия в рамках предотвращения суицидов, с выделением межведомственной ответственности структур, закреплённой законодательно.

Для использования результативных организационных подходов в практике деятельности органов государственного управления регио-

нов, с целью выполнения комплекса мероприятий Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы требуется актуализировать Модифицированную шкалу суицидального риска: факторам «суицидальные попытки или лечение у психиатра в анамнезе», «злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами» присвоить значение 2.

По результатам данной работы исследователем предложено внести в мероприятия диспансерного наблюдения населения диагностику риска совершения суицида и информацию о возможностях получения психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи по месту жительства с указанием номера «телефона доверия».

Список литературы / References

1. Предотвращение самоубийств: глобальный императив [Электронный ресурс]. Всемирная организация здравоохранения. [дата обращения 2024 ноябрь 28]. Режим доступа: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152893/Suicide%20report%20a%20global%20imperative%20\(Rus\).pdf;jsessionid=6000B4FCA02D0FCBEB6A51D9CC638989?sequence=3](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152893/Suicide%20report%20a%20global%20imperative%20(Rus).pdf;jsessionid=6000B4FCA02D0FCBEB6A51D9CC638989?sequence=3)

Preventing suicide: a global imperative [Electronic resource]. World Health Organization. [date of access 2024

November 28]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152893/Suicide%20report%20a%20global%20imperative%20\(Rus\).pdf;jsessionid=6000B4FCA02D0FCBEB6A51D9CC638989?sequence=3](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/152893/Suicide%20report%20a%20global%20imperative%20(Rus).pdf;jsessionid=6000B4FCA02D0FCBEB6A51D9CC638989?sequence=3) (in Russ.).

2. World Health Organization [Electronic resource]. [date of access 2024 November 28]. Available from: <https://news.un.org/ru/story/2021/06/1404872>.

3. Ruch DA, Bridge JA. Epidemiology of Suicide and Suicidal Behavior in Youth. In: Ackerman JP, Horowitz LM. editor.

Youth Suicide Prevention and Intervention. Switzerland: Springer Cham; 2022. p. 3-12.

DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-06127-1_1

4. Беларусь на пути достижения Целей устойчивого развития [Электронный ресурс]. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. [дата обращения 2024 ноябрь 28]. Режим доступа:

DOI: https://sdgs.by/wp-content/uploads/2023/10/statisticheskij_buklet_sdgs.pdf.

Belarus on the way to achieving the Sustainable Development Goals [Electronic resource]. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. [date of access 2024 November 28]. Available from:

DOI: https://sdgs.by/wp-content/uploads/2023/10/statisticheskij_buklet_sdgs.pdf (In Russ.).

5. Щербакова Е.Н., Шаршакова Т.М. Особенности организации медицинского наблюдения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием; 2022, 10 ноября; Гомель: ГомГМУ; 2022;1:136-141. [дата обращения 2024 ноябрь 28]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50318077>

Shcherbakova EN, Sharshakova TM. Features of the medical organization of monitoring patients after coronavirus infection. In: Current problems of medicine: collection. scientific Art. Rep. scientific-practical conf. with international participation; 2022, November 10; Gomel: GomSMU; 2022;1:136-141. [date of access

2024 November 28]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50318077> (In Russ.).

6. Ho RCM, Ho ECL, Tai BC, Ng WY, Chia BH. Elderly suicide with and without a history of suicidal behavior: implications for suicide prevention and management. *Arch Suicide Res.* 2014;18(4):363-375.

DOI: <https://doi.org/10.1080/13811118.2013.826153>

7. Зотов П.Б., Уманский М.С. Суицидальная активность больных алкоголизмом позднего возраста в условиях синдрома отмены алкоголя (на примере юга Тюменской области). Тюменский медицинский журнал. 2012;3:31-32. [дата обращения 2024 ноябрь 28]. Режим доступа: <http://medpsy.ru/library/library147.pdf>

Zotov PB, Umansky MS. Suicidal activity of patients with late-life alcoholism in conditions of alcohol withdrawal syndrome (on the example of the south of the Tyumen region). *Tyumen Medical Journal.* 2012;3:31-32. [date of access 2024 November 28]. Available from: <http://medpsy.ru/library/library147.pdf> (In Russ.).

8. Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее: сб. материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии; 2016, 18-20 мая; Уфа. Москва: ФМИЦПН им. В.П. Сербского; 2016. 306 с.

Public mental health: present and future: collection. materials of the VI National Congress on Social Psychiatry and Narcology; 2016, May 18-20; Ufa. Moscow: FMITSPN im. V.P. Serbian; 2016. 306 p. (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Щербакова Екатерина Николаевна, заместитель декана по идеологической и воспитательной работе лечебного факультета, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1880>

e-mail: ekateryna.shcherbakova@gmail.com

Katsiaryna N. Shcharbakova, Deputy Dean for Ideological and Educational Work at the Faculty of General Medicine, Senior Lecturer at the Department of Public Health and Healthcare with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1880>

e-mail: ekateryna.shcherbakova@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Щербакова Екатерина Николаевна
e-mail: ekateryna.shcherbakova@gmail.com

Katsiaryna N. Shcharbakova
e-mail: ekateryna.shcherbakova@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 09.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 07.10.2024

Принята к публикации / Revised 13.12.2024

УДК 616.831-006.441:616.98:578.828

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-15>

Первичная лимфома головного мозга у ВИЧ-инфицированного пациента

А. С. Терешковец¹, Л. А. Шибанова¹, Д. М. Лось¹, С. Л. Ачинович²,
Т. М. Михед³, Р. В. Зятиков⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская областная клиническая инфекционная больница, г. Гомель, Беларусь

⁴Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье представлен клинический случай первичной лимфомы головного мозга, обнаруженной у ВИЧ-инфицированного пациента. Описаны клинические проявления представленной патологии, а также используемые методы для ее диагностики. Данный случай представляет собой научный интерес для врачей различных специальностей, так как поражение головного мозга у иммунокомпрометированных пациентов может проявляться широким спектром заболеваний различной этиологии с множеством клинических и патоморфологических проявлений, при этом большинство патологических состояний не имеет патогномоничных симптомов и может обладать вариабельными клиническими симптомами.

Ключевые слова: лимфома, ВИЧ-инфекция, первичная лимфома мозга

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Терешковец АС, Шибанова ЛА, Лось ДМ, Ачинович СЛ, Михед ТМ, Зятиков РВ. Первичная лимфома головного мозга у ВИЧ-инфицированного пациента. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(4):142–148. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-15>

Primary lymphoma of the brain in an HIV-infected patient

Aleksandr S. Tereshkovets¹, Ludmila A. Shibanova¹, Dmitry M. Los¹,
Sergey L. Achinovich², Tatyana M. Mikhed³, Roman V. Zyatikov⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Belarus

³Gomel Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Gomel, Belarus

⁴Gomel Regional Clinical regional Pathoanatomical Bureau, Gomel, Belarus

Abstract

This article presents a clinical case of primary cerebral lymphoma diagnosed in an HIV-infected patient. Clinical manifestations of the presented pathology, and the methods for its diagnostic were described. This case is of scientific interest to doctors of various specialties, as brain lesions in immunocompromised patients may manifest with a wide range of diseases of different etiologies, with a variety of clinical and pathomorphological features, moreover the most of pathological conditions do not have pathognomonic symptoms and may have variable clinical symptoms.

Keywords: lymphoma, HIV-infection, primary brain lymphoma

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tereshkovets AS, Shibanova LA, Los' DM, Achinovich SL, Mikhed TM, Zyatikov RV. Primary lymphoma of the brain in an HIV-infected patient. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):142–148. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-15>

Введение

На фоне общей тенденции увеличения онкологических заболеваний растет число пациентов, страдающих редкими новообразованиями (НО) центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Первичная лимфома ЦНС является одной из наиболее редких разновидностей таких новообразований, возникающих из лимфоидной ткани и локализующихся в головном и спинном мозге, мягких мозговых оболочках, а также сетчатке глаза [2, 6]. Данное НО составляет около 3 % всех первичных опухолей головного мозга и от 1 до 3 % всех неходжкинских лимфом [2].

В большинстве случаев (95 %) первичная лимфома ЦНС представляет собой диффузную В-крупноклеточную опухоль, тогда как к остальным (5 %) НО относятся Т-клеточные лимфомы, лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома и лимфомы маргинальной зоны [3].

Частота развития первичной лимфомы ЦНС выше у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно при их низкой приверженности к лечению при синдроме приобретенного иммунодефицита человека [4]. Помимо этого данное НО может возникать у пациентов после трансплантации органов или гемопоэтических стволовых клеток и, как правило, морфологически представляет собой В-крупноклеточную опухоль, состоящую из мономорфных клеток [5].

Гистоморфологически НО характеризуется диффузной пролиферацией лимфоидных клеток среднего и крупного размера с плеоморфными, круглыми и овальными, неправильной формы и везикулярными ядрами с отчетливо выделяющимися ядрышками. Данные клетки имеют морфологическое сходство с центробластами или иммунобластами. Опухолевые клетки обычно расположены периваскулярно (обладают ангиоцентричностью), формируя вокруг кровеносных сосудов характерную слоистость. Биопсия, полученная с периферии опухоли, может иметь определенные диагностические трудности, так как лимфоидные клетки могут одиночно инфильтрировать ткань головного мозга и недостаточно хорошо визуализируются из-за наличия астроглиоза и реактивно-воспалительного инфильтрата, состоящего из Т- и В-лимфоцитов, а также пенистых гистиоцитов. При наличии подозрений на лимфому необходимо проведение иммуногистохимического исследования с определением лимфоидных маркеров [6].

Данная патология представляет научный интерес, так как для нее характерны высокая летальность и инвалидизация, а ограничение продолжительности жизни и связанный с этим экономический и социальный ущерб требуют принятия мер в рамках организации медицин-

ской помощи, реабилитации и социальной адаптации пациентов [7].

Случай из клинической практики

Пациент Т. поступил в инфекционное отделение учреждения здравоохранения «Жлобинская центральная районная больница» с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 39 °С. При осмотре пациент находился в сознании, был дезориентирован в месте и пространстве, на вопросы отвечал некорректно.

Anamnesis vitae. Работал слесарем. С какими-либо жалобами в медицинские учреждения не обращался.

Anamnesis morbi. Около 3 недель назад, до поступления в больницу, у пациента появилось общее недомогание и повысилась температура тела до 39 °С, через неделю возникли неврологические симптомы. При обследовании определялась гиперемия кожных покровов и акроцианоз конечностей. Температура тела на момент осмотра — 39 °С. Язык влажный, у корня незначительно обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы при пальпации безболезненные, увеличены в размерах до 0,5–1 см. Дыхание везикулярное, частота дыхания — 17 дыхательных движений в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, диурез не нарушен.

По результатам обзорной рентгенографии органов грудной клетки выявлено усиление и деформация легочного рисунка. Пациенту выполнена люмбальная пункция и проведен забор спинномозговой жидкости для исследования. В I пробирке — ликвор бесцветный, прозрачный, количество — 1,0 мл, биохимический анализ выявил содержание общего белка — 1,37 г/л, глюкозы — 5,44 г/л; клеточный состав (цитоз) ликвора — $\frac{3}{4}$, в поле зрения определяются единичные лимфоциты; во II пробирке — ликвор бесцветный, прозрачный, количество — 1,0 мл.

При осмотре неврологом определялся выраженный горизонтальный нистагм с вертикальным компонентом, межъядерная офтальмоплегия, положение тела пациента в позе Ромберга неустойчивое, пальценосовая проба с интенцией, походка неуверенная.

Для дифференциальной диагностики патологического процесса выполнена спиральная компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастным усилением (ручное введение) с применением специальных методов обработки изображения MPR, MIP, MinIP, SSD. По результатам протокола компьютерной томографии установлено, что кора головного мозга и белое вещество развиты правильно. Медиальнее проекции заднего рога правого боково-

го желудочка определяется диффузное снижение плотности вещества мозга до +22...+24НУ. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены, симметричны, форма не изменена. Определяется расширение и углубление субарахноидальных пространств в области борозд и конвекса. Турецкое седло и гипофиз в норме, параселлярные структуры без патологических изменений. Выявляются участки обызвествления сосудистых сплетений, шишковидная железа без патологических изменений, имеет правильное анатомическое расположение. Внутренние слуховые проходы не расширены, симметричны. После внутривенного введения контраста каких-либо очагов его патологического накопления в ткани головного мозга не выявлено. В левой гемисфере определяется диффузное снижение плотности ткани, что может соответствовать проявлениям лейкомаляции. Заключение: неспецифические наружные гидроцефально-субатрофические изменения.

Пациенту выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором обнаружено увеличение размеров печени (правая доля — 181 мм, левая — 112 мм, косой вертикальный размер — 158 мм), размер селезенки — 146x152 мм, селезеночный индекс — 37 см². Заключение: диффузные изменения в печени, спленомегалия.

Пациенту проведен экспресс-тест на определение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), по его результатам: ВИЧ-1 — положительный, ВИЧ-2 — отрицательный. В данном случае ВИЧ-инфекция выявлена впервые, пациент на диспансерном учете в консультативно-диагностическом отделении по ВИЧ-инфекции не состоял, антиретровирусная терапия не проводилась.

Выставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция (?) (результат экспресс теста на ВИЧ — положительный), ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга (?), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (?), токсоплазмоз головного мозга (?), цитомегаловирусный энцефалит (?), туберкулезный менингит (?), лимфома головного мозга (?)».

В стационаре пациенту проводилась лекарственная терапия: флуконазол, ко-тримаксозол, сормантол, диклофенак, цефтриаксон, ципрофлоксацин, натрия хлорид, дексаметазон, фуросемид.

Стационарное лечение продолжалось в течение 7 дней, за это время температура тела пациента нормализовалась. Однако в связи с тяжестью состояния и наличием неврологической симптоматики он был переведен в учреждение «Гомельская областная клиническая инфекцион-

ная больница». Через 3 дня после поступления в стационар состояние пациента ухудшилось, появились признаки острой задержки мочи, в связи с этим он был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным объективного обследования общее состояние пациента стабильно тяжелое, сознание угнетено до сопорозного. В связи с острой задержкой мочи пациент был проконсультирован врачом-урологом, который выставил диагноз: «Сужение промежностного отдела уретры, нейрогенное расстройство мочеиспускания, уретроррагия, острая задержка мочи». По соответствующим показаниям выполнена эпицистостомия, после чего диурез восстановился до 900 мл/сут.

С целью определения динамических изменений в головном мозге назначена повторная компьютерная томография. По результатам исследования установлено, что в задних отделах левой теменной доли определяется гиподенсивный участок неправильной формы размером 22x26 мм (рисунок 1).

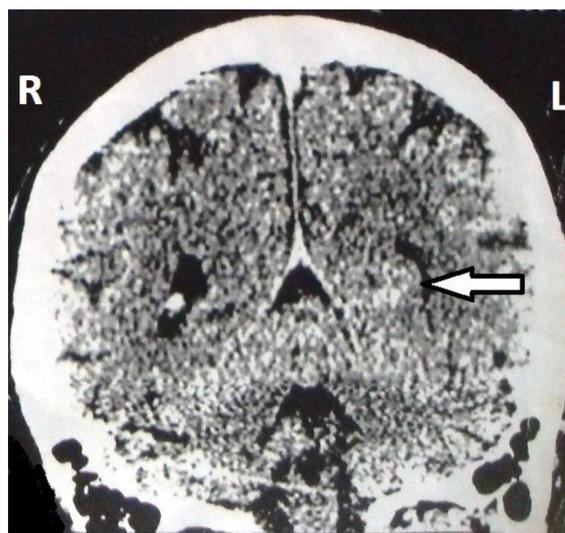


Рисунок 1. Участок гиподенсивной плотности (указан стрелкой)

Figure 1. An area of hypodense density (indicated with arrow)

Размеры базальных цистерн, желудочков мозга, кортикальных борозд в пределах нормы. Карманы четвертого желудочка умеренно асимметричны (S > D). Срединные структуры не смещены. Определяется пристеночное снижение пневматизации ячеек решетчатой кости, верхнечелюстных и лобных пазух. Медиальная стенка правой глазницы незначительно деформирована.

Заключение: в задних отделах левой теменной доли в веществе мозга определяется патологический участок гиподенсивной плот-

ности. Данное заключение не является окончательным диагнозом и должно быть интерпретировано лечащим врачом с учетом клинических проявлений.

На 21-е сутки пребывания пациента в стационаре его состояние значительно ухудшилось, продуктивному контакту не доступен. Лечение проводилось согласно клиническим протоколам. В связи с наличием неврологической симптоматики, угнетенного сознания пациента назначена повторная консультация невролога. С учетом клинической картины, указывающей на поражение нервной системы, результатов компьютерной томографии головного мозга и данных лабораторного исследования (ИФА-ВИЧ — положительный; реакция иммунного блоттинга на ВИЧ — положительная) выставлен диагноз: «ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия, декомпенсация; выраженный ригидный синдром, синдром внутрочерепной гипертензии (внутренняя гидроцефалия). Отек мозга (?)».

Результаты исследований — общий анализ крови: эритроциты — $5,35 \times 10^{12}$ л, лейкоциты — $3,9 \times 10^9$ л, юные — 10 %, эозинофилы — 0 %, палочкоядерные — 44 %, сегментоядерные — 32 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 2 %, тромбоциты — 74×10^9 л, гемоглобин — 119 г/л, СОЭ — 32 мм/ч; биохимическое исследование крови: мочевины — 4,89 ммоль/л, креатинин — 94,55 ммоль/л; исследование крови на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg — отрицательный, суммарные антитела к антигенам вируса гепатита С не обнаружены; ПЦР-диагностика цельной крови: ДНК Herpes Simplex Virus 1-го и 2-го типа, Cytomegalovirus и Toxoplasma gondii не обнаружены, определяется положительная реакция на ДНК вируса Эпштейна — Барр; при исследовании ликвора методом полимеразной цепной реакции выявлена ДНК вируса Эпштейна – Барр, при этом ДНК Herpes Simplex Virus 1-го и 2-го типа и Cytomegalovirus так же, как и при исследовании цельной крови, не обнаружена. Повторный забор и исследование ликвора с целью выявления динамических лабораторных изменений не проводились. Посев слизи из зева рост грибов рода *Candida* не выявил. В соответствии с данными истории болезни иммунный статус пациента (количество CD4 клеток) и показатели вирусной нагрузки не определялись.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, в результате этого произошла остановка сердечной и дыхательной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия оказались неэффективными, констатирована биологиче-

ская смерть. Тело пациента направлено на патологоанатомическое вскрытие с окончательным клиническим диагнозом: «Основное заболевание — ВИЧ-инфекция 4-я клиническая стадия (по классификации ВОЗ 2012 г.); осложнения — отек, набухание вещества головного мозга, ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга, лимфома головного мозга, генерализованная лимфаденопатия, орофарингеальный кандидоз, вторичная тромбоцитопения, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия; сопутствующие заболевания — сужение промежностного отдела уретры, нейрогенное расстройство мочеиспускания, уретроррагия, острая задержка мочи, состояние после эпицистостомии».

При патологоанатомическом исследовании тела умершего в головном мозге выявлены следующие морфологические изменения. Твердая мозговая оболочка беловатого цвета, блестящая. Мягкая мозговая оболочка с выраженным полнокровием сосудов, прозрачная, блестящая. Мозг массой 1340 г. Полушария головного мозга симметричные, борозды сужены, извилины значительно сглажены. В левой затылочной доле, возле заднего рога бокового желудочка определяется рыхлая ткань серо-бордового цвета, неправильной формы, диффузно инфильтрирующая ткань мозга, размером 4,5х3х4 см с распространением на стенку желудочка, поверхность которого имеет мелкобугристый вид. В этой же локализации определяется киста 0,7 см в диаметре, заполненная густой слизеподобной жидкостью желтого цвета. Участки аналогичной опухолевой ткани определяются в стенке правого бокового желудочка. Сосудистые сплетения красно-серого цвета. Мозжечок с признаками отека, древовидная структура его полушарий сохранна.

Описание микроскопических изменений: выраженный периваскулярный, перицеллюлярный отек, полнокровие сосудов, фокальные некрозы, губчатое размягчение нейроглии. В области ствольных структур головного мозга определяется геморрагическая инфильтрация ткани мозга. Определяются периваскулярные инфильтраты (рисунок 2), состоящие из крупных клеток с признаками атипии, имеющими морфологическую схожесть с В-лимфоцитами.

Строма не определяется, характерна высокая плотность атипичных клеток. Опухоль представлена крупными клетками с ядрами, имеющими округлые и угловатые контуры, с грубым комковатым ядерным хроматином с мелкими базофильными ядрышками (рисунок 3).

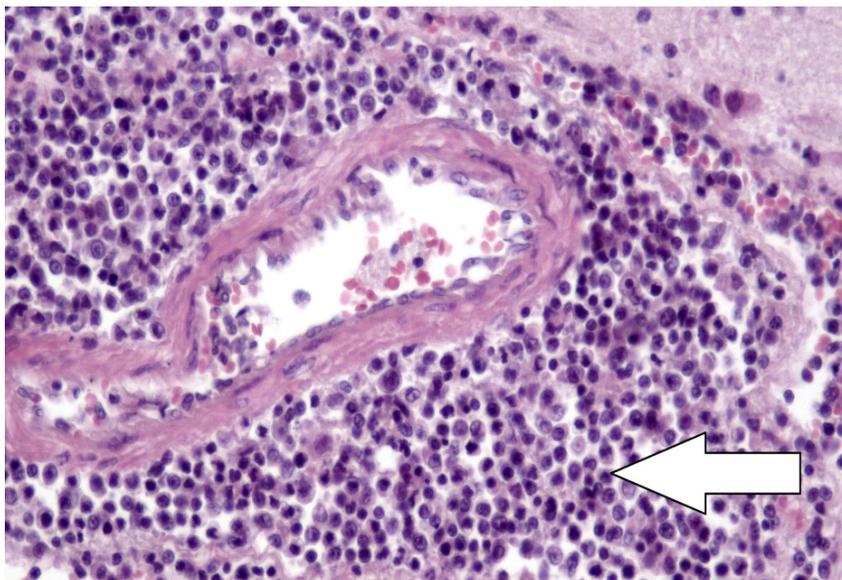


Рисунок 2. Периваскулярная инфильтрация опухолевыми клетками. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x10
 Figure 2. Perivascular infiltration by tumour cells. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: x10

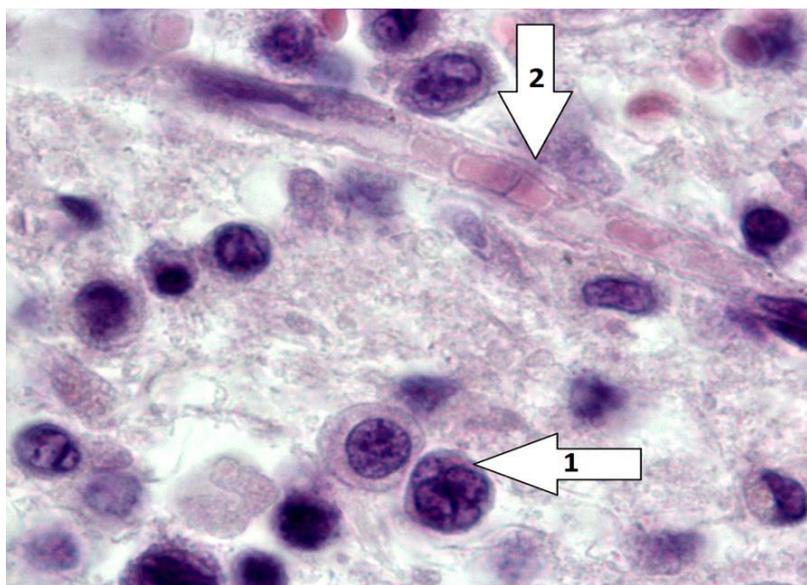


Рисунок 3. Атипичные клетки опухоли и сосуд микроциркуляторного русла:
 1 — опухолевая клетка, 2 — сосуд микроциркуляторного русла. Окраска: гематоксилин и эозин.
 Увеличение: x100
 Figure 3. Atypical tumor cells and the vessel of the microcirculatory bed:
 1 — Tumour cell; 2 — Vessel of the microcirculatory bed .
 Staining: haematoxylin and eosin. Magnification: x100

После патологоанатомического исследования выставлен заключительный патологоанатомический диагноз: «Основное заболевание — ВИЧ-инфекция, стадия СПИД, В-крупноклеточная лимфома головного мозга левой затылочной доли с периваскулярной инвазией опухоли, распространение на эпендиму желудочков мозга, дефицит массы тела более 10 %; осложнение — отек головного мозга».

Для дифференциальной диагностики и верификации В-клеточной лимфомы проведено иммуногистохимическое исследование, направленное на определение индекса пролиферативной активности по экспрессии Ki-67, CD-79α — для выявления В-клеточных антигенов экспрессируемых лимфомами, CD-20 — для верификации В-лимфоцитов, CD-3 — для верификации Т-лимфоцитов (рисунок 4).

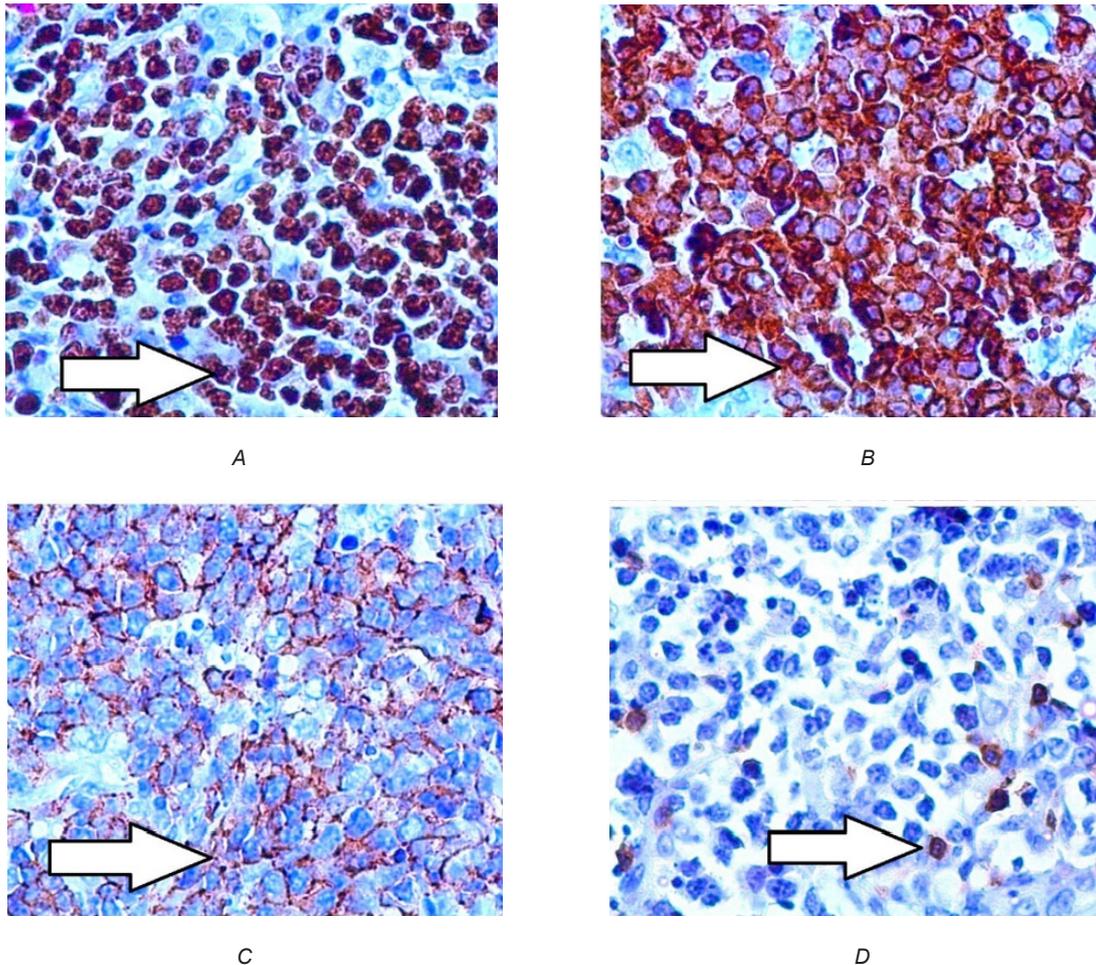


Рисунок 4. Иммуногистохимическое окрашивание опухоли.

Хромоген — диаминобензидин, контрокрашивание гематоксилином Майера:

A — экспрессия Ki-67 (определение индекса пролиферативной активности клеток, маркер окрашен коричневым цветом);

B — экспрессия CD-79α (коричневым цветом окрашены B-клеточные антигены экспрессируемые лимфомами);

C — экспрессия CD-20 (коричневым цветом окрашены B-лимфоциты);

D — экспрессия CD-3 (коричневым цветом окрашены T-лимфоциты)

Figure 4. Immunohistochemical staining of the tumour.

Chromogen — diaminobenzidine, counter staining with Mayer's haematoxylin:

A — Ki-67 expression (detection of the index of proliferative activity of cells, the marker is coloured brown);

B — CD-79α expression (B-cell antigens expressed by lymphomas are coloured in brown);

C — CD-20 expression (B-lymphocytes are coloured in brown);

D — CD-3 expression (T-lymphocytes are coloured in brown)

Полученные результаты: CD-79α ≈ 91 % (+++), выраженная гиперэкспрессия. Индекс пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 ≈ 90 %, при таком показателе опухоль обладает высокой пролиферативной активностью; CD-3 ≈ 8% (-), реакция позитивная в единичных опухолевых клетках; CD-20 ≈ 82 % (+++), выраженная гиперэкспрессия.

Диагноз В-клеточной лимфомы подтвержден иммуногистохимическим методом исследования. По его результатам определен уровень пролиферативной активности опухолевых клеток и верифицирован клеточный состав опухоли, состоящей преимущественно из В-лимфоцитов, содержащих антигены, которые экспрессируются лимфомами.

Заключение

Данный клинический случай показывает сложность диагностики представленной патологии, что связано с особенностью локализации опухоли, отсутствием специфических клинических проявлений, включая неврологическую симптоматику, а также достоверных рентгенологических признаков, необходимых для постановки диагноза.

Несмотря на то, что золотым стандартом в диагностике опухолей головного мозга является компьютерная томография, прижизненная морфологическая верификация НО возможна только при его биопсийном исследовании. В свою очередь использование рутинных методов гистоло-

гической окраски не всегда позволяет достоверно определить тип опухоли, поэтому необходимо использовать иммуногистохимический и цитогенети-

ческий методы исследования, от результатов которых зависит выбор тактики лечения и назначение специфической противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф.; под ред. О.Г. Сукошко. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007-2016): анализ. обзор по данным Белорусского канцер-регистра. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2017. 373 с.
Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF; edited by OG. Sukonko. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2007-2016): analysis. review according to the Belarusian Cancer Register. Minsk: RSPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2017. 373 p.
2. Joshi A, Deshpande S, Bayaskar M. Primary CNS lymphoma in Immunocompetent patients: Appearances on Conventional and Advanced Imaging with Review of literature. *J Radial Case Rep*. 2022 Jul 31;16(7):1-17.
DOI: <https://doi.org/10.3941/jrcr.v16i7.4562>
3. Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, Cistaro A, Soffietti R, Rudà R. Primary CNS Lymphomas: Challenges in Diagnosis and Monitoring. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 21;2018:3606970.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3606970>
4. Ambady P, Hu LS, Politi LS, Anzalone N, Barajas RF Jr. Primary central nervous system lymphoma: advances in MRI and PET imaging. *Ann Lymphoma*. 2021 Sep;5:27.

5. Hoyt D, Hughes J, Liu J, Ayyad H. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: A case report and systematic review of imaging findings. *Radiol Case Rep*. 2024 Mar 13;19(6):2168-2182.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.02.030>
6. Lauw MIS, Lucas CG, Ohgami RS, Wen KW. Primary Central Nervous System Lymphomas: A Diagnostic Overview of Key Histomorphologic, Immunophenotypic, and Genetic Features. *Diagnostics (Base)*. 2020 Dec 11;10(12):1076.
DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121076>
7. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанова Т.В., Скляр С.С., Петров А.В. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. *Трансляционная медицина*. 2022;9(1):49-59.
DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59>
Voinov NE, Ulitin AY, Chitanava TV, Sklyar SS, Petrov AV. Primary lymphomas of the central nervous system. Issues of epidemiology and treatment. A clinical example of an interdisciplinary approach in therapy. *Translational medicine*. 2022;9(1):49-59.
DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59>

Информация об авторах / Information about the authors

Терешковец Александр Сергеевич, старший преподаватель кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-7622>

e-mail: a.tereshkovets@mail.ru

Шибанова Людмила Александровна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Лось Дмитрий Михайлович, начальник отдела науки, медицинской информации и клинических испытаний, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: dimalos@list.ru

Ачинович Сергей Леонидович, к.м.н., доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-0320>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Михед Татьяна Михайловна, заведующий инфекционным отделением № 2, У «Гомельская областная клиническая инфекционная больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5062-0818>

Зятиков Роман Викторович, врач-патологоанатом, ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6859-1693>

Aleksandr S. Tereshkovets, Senior Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-7622>

e-mail: a.tereshkovets@mail.ru

Ludmila A. Shibanova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Dmitry M. Los', Head of the Department of Science, Medical Information and Clinical Trials, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: dimalos@list.ru

Sergey L. Achinovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-0320>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Tatyana M. Mikhed, Head of the Department of Infectious Disease No.2, Gomel Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5062-0818>

Roman V. Zyatikov, Pathologist, Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6859-1693>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Терешковец Александр Сергеевич

e-mail: a.tereshkovets@mail.ru

Aleksandr S. Tereshkovets

e-mail: a.tereshkovets@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 21.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.06.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024

УДК 616.37-002-036.11:[616.15:547.723]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-16>

Опыт применения биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» у пациентов с острым панкреатитом

Г. А. Шевцова, А. А. Шипуля, А. В. Денисенко

Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Дать клиническую оценку эффективности применения биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита; обосновать значимость данного метода в комплексном подходе к терапии заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 61 пациента с острым панкреатитом за 2023 г., терапия которых была дополнена биоспецифической гемосорбцией и другими методами экстракорпоральной детоксикации. Сравнивались течение клинической картины заболевания, показатели лабораторно-инструментальных методов исследования, а также показатели выживаемости, летальности и последующее развитие осложнений.

Результаты. Анализ полученных данных показал высокую эффективность применения сорбционной методики на ранних этапах лечения заболевания, повышение выживаемости пациентов и укорочение времени пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, снижение процента развития гнойно-септических осложнений в дальнейшем.

Заключение. Биоспецифическая гемосорбция с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» при остром панкреатите в комплексном подходе к лечению заболевания является эффективным методом терапии, который повышает шансы пациента на благоприятный исход.

Ключевые слова: панкреатит острый, панкреатит острый деструктивный, воспаление поджелудочной железы, гемоперфузия, сорбционная детоксикация, гемосорбция

Вклад авторов. Шевцова Г.А.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, общее редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Шипуля А.А., Денисенко А.В.: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, инструментальное исследование, библиография, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шевцова ГА, Шипуля АА, Денисенко АВ. Опыт применения биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» у пациентов с острым панкреатитом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):149–155. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-16>

Experience of biospecific hemosorbption by using «Hemoproteazosorb» sorbent in patients with acute pancreatitis

Halina A. Shautsova, Aliaksandr A. Shypulia, Andrei V. Denisenko

Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To provide a clinical assessment of the effectiveness of biospecific hemosorption using the sorbent “Hemoproteazosorb” in patients with severe acute pancreatitis; to substantiate the importance of this method in a comprehensive approach to the treatment of the disease.

Materials and methods. The analyses of clinical cases of 61 patients with acute pancreatitis over 2023, whose therapy was supplemented with biospecific hemosorption and other methods of extracorporeal detoxification, was conducted. Clinical aspects of the disease, the results of laboratory and instrumental research methods, as well as the survival, mortality indices and subsequent development of complications were compared.

Results. The analyses of obtained data demonstrated efficacy of the sorbition method in initial stages of the disease treatment, patients' survival growth and time shortening of stay in the anesthesiology, resuscitation and intensive care department, and a decrease in the percentage of development of purulent-septic complications in future.

Conclusion. Biospecific hemosorbition with the sorbent «Hemoproteazosorb» in acute pancreatitis as a part of a comprehensive treatment approach has proven to be an effective therapy method that significantly improves patients' chances of a favorable outcome.

Keywords: acute pancreatitis, acute destructive pancreatitis, inflammation of the pancreas, hemoperfusion, sorbition detoxication, hemosorbition

Author contributions. Shautsova H.A.: concept and design of the article, literature review on the topic of the article, collecting of the material, analysis, statistical processing and statement of results, approval of the final version of the article; Shypulia A.A., Denisenko A.V.: literature review on the topic of the article, collecting of the material, instrumental research, bibliography, approval of the final version of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was conducted without sponsorship.

For citation: Shautsova HA, Shypulia AA, Denisenko AV. Experience of biospecific hemosorbition by using «Hemoproteazosorb» sorbent in patients with acute pancreatitis. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):149–155. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-16>

Введение

Острый панкреатит на сегодняшний день является актуальной проблемой в экстренной хирургии и занимает третье место в структуре всех хирургических заболеваний, уступая острому холецистит и аппендициту [4], а по некоторым источникам — занимает лидирующие позиции [1]. Актуальность заболевания и его тяжесть обусловлены зачастую большим объемом поражения поджелудочной железы, быстрым прогрессированием нарушений со стороны органов и систем и, как следствие, высоким уровнем летальности. Научно-технический прогресс в медицинской сфере, улучшение качества диагностики заболевания и изменение принципов подхода к его лечению позволили снизить летальность от острого панкреатита с 25–30 % до 6–10 %, что было отражено в статье, посвященной острому панкреатиту, в Британском медицинском журнале еще в 2004 г. [3]. С тех пор общемировые показатели летальности по-прежнему остаются на данном уровне, однако существует ряд стран, где летальность достигает 21 %, что зависит от качества диагностики и своевременности оказания медицинской помощи, оснащенности материально-технической базы стационаров [1, 3, 5, 6], а послеоперационная летальность достигает 50 % [6]. Некоторые источники утверждают, что заболеваемость острым панкреатитом за последние 20 лет увеличилась в два раза и прогнозируют дальнейший ее рост в течение последующих пяти лет [4, 13]. Согласно некоторым европейским данным, заболеваемость острым панкреатитом в среднем составляет 28,93 случая на 100 000 населения [9], а по сборным данным из отечественных источников ежегодно регистрируется от 5 до 80 случаев на 100 000 населения

в зависимости от уровня экономического и социального развития региона [1].

В основе патогенеза острого панкреатита лежит эндогенная интоксикация, или «ферментативный взрыв», когда под влиянием триггера из ацинарных клеток поджелудочной железы происходит высвобождение активированных протеолитических ферментов, цитокинов, молекул адгезии, белков острой фазы воспаления и ряда других факторов [3, 11, 13, 15]. Выброс из клеток большого пула протеолитических ферментов (протеаза, амилаза, липаза, эластаза и др.) приводит сначала к воспалению, а в дальнейшем, при прогрессировании заболевания — к некрозу и разрушению поджелудочной железы, так называемому ее «самоперевариванию» [7].

Именно с целью элиминации из крови эндогенных протеиназ и погашения так называемого «ферментативного взрыва» еще в 70–80-х гг. прошлого столетия стали применяться у пациентов с тяжелой формой панкреатита сорбционные методы лечения, которые модифицировались и успешно применяются нами по сегодняшний день. В основе гемосорбции, как метода лечения, лежит поглощение веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента [2, 8]. В данном случае происходит связывание протеолитических ферментов из крови с активными центрами биоспецифического сорбента «Гемопротеазосорб», который мы успешно применяем в своей ежедневной практике на протяжении многих лет. Основная задача гемосорбции — предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания путем снижения уровня в крови повреждающих факторов и уменьшения «нагрузки» на поджелудочную железу.

К сожалению, на сегодняшний день не во всех больничных организациях применяют данный метод терапии в комплексном подходе к лечению заболевания.

Цель исследования

Оценить эффективность и обосновать значимость гемосорбции при лечении пациентов с тяжелой формой панкреатита в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а также у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой течения заболевания из хирургических отделений, проходивших биоспецифическое лечение на базе отделения экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Материалы и методы

Гемосорбция проводилась с помощью биоспецифического сорбента «Гемопротеазосорб», механизм действия которого состоит в селективном удалении из системы кровообращения активных форм протеиназ или их комплексов с ингибиторами. При проведении гемосорбции применялись аппарат экстракорпоральной детоксикации организма «АЭДО-07» и универсальный аппарат гемосорбции «УАГ-01». Антикоагуляция гепарином или другими антикоагулянтами во время проведения сеансов гемосорбции не проводилась, что никак не сказалось на длительности проведения процедуры. За один сеанс через сорбент перфузировалось примерно 1,5 объема циркулирующей крови, что по времени занимало около 1,5 часа. Всем пациентам с тяжелой формой острого панкреатита гемосорбция выполнялась два раза в сутки с первого дня поступления в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, пациентам из хирургических отделений проводились 1–2 сеанса в день в зависимости от клинической картины заболевания и лабораторных показателей. В среднем одному пациенту проводилось от 2 до 5 сеансов гемосорбции, в единичных случаях кратность увеличивалась до 7 раз. С целью обеспечения адекватного сосудистого доступа пациентам выполнялась катетеризация *v.subclavia dextra/sinistra* или *v.jugularis dextra/sinistra*. Отбор пациентов для проведения сеансов биоспецифической гемосорбции основывался на высоких показателях уровня амилазы крови и мочи (больше 1000 UЕ/l), а также на наличии ряда симптомов заболевания: выраженный или плохо купирующийся болевой синдром, отсутствие убедительной перистальтики кишечника, хилёз или гемолиз

крови, в некоторых случаях оценивался уровень С-реактивного протеина (более 100 мг/л).

Группу пациентов (61 человек) составили мужчины — 32 человека (52,5 %) и женщины — 29 человек (47,5 %) в возрастной категории от 23 до 85 лет, из них 77 % пациентов (47 человек) составили лица трудоспособного возраста — 23–65 лет.

Как правило, всем пациентам гемосорбция проводилась в первые 24–48 часов от начала заболевания или в 1-е сутки с момента поступления в отделение, в так называемую фазу токсемии, что является «золотым окном», когда идет активный выброс в кровоток цитокинов и протеолитических ферментов, на который еще можно повлиять. На 5–7-е сутки от начала заболевания гемосорбция пациентам практически уже не проводилась, поскольку положительный эффект от процедуры в этом периоде считается сомнительным. Эффективность гемосорбции оценивалась по активности альфа-амилазы мочи и крови, а также по динамике клинической картины заболевания. В некоторых случаях — при наличии у пациентов при поступлении признаков нарушения жирового обмена в виде хилёза крови или выраженных метаболических и органических дисфункциях — проводилось комплексное лечение в комбинации «гемосорбция плюс плазмаферез» или «гемосорбция плюс непрерывная вено-венозная гемодиализация» [10, 12, 14].

В последующем нами был проведен ретроспективный анализ 61 истории стационарных пациентов с целью оценки риска развития в дальнейшем гнойно-септических осложнений заболевания и оценки эффективности биоспецифической гемосорбции с использованием сорбента «Гемопротеазосорб» как метода лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой острого панкреатита.

Результаты и обсуждение

За 2023 г. отделением экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации было выполнено 199 сеансов биоспецифической гемосорбции у 61 пациента с острым панкреатитом, проходивших лечение в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии или в хирургических отделениях стационара. Из них в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии было пролечено 43 человека (70,5 %), в хирургических отделениях — 18 человек (29,5 %). Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковое и составило 52,5 % (32 человека) и 47,5 % (29 человек) соответственно. В качестве причин заболевания на первом месте находилось чрезмерное употребление алкоголя и вредные

пищевые привычки (алиментарное переедание), далее — желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, реактивный панкреатит на фоне токсического действия отравляющих веществ. На момент госпитализации у 98,5 % пациентов (60 человек) был выставлен диагноз «острый панкреатит, отечная форма, тяжелое или среднетяжелое течение», и 1 человек (1,5 %) поступал изначально с диагнозом «острый деструктивный панкреатит, тяжелое течение».

Всем пациентам сеансы биоспецифической гемосорбции выполнялись с 1-х суток с момента поступления в стационар. По структуре выполняемости 11 пациентам (18 %) гемосорбция проводилась в течение 1 дня, 16 пациентам (26,2 %) — в течение 2 дней, 24 пациентам (39,3 %) — в течение 3 дней, у 7 человек (11,5 %) гемосорбция выполнялась в течение 4 дней и у 3 человек (5 %) на это понадобилось 5 дней. По истечении 5-дневного срока гемосорбция с использованием сорбента «Гемопротеазосорб» не проводилась ввиду сомнительного положительного эффекта от проведения операции на этой стадии заболевания.

Из общего числа пациентов (61 человек) 6 пациентам (9,8 %) был проведен 1 сеанс гемосорбции, 15 (24,6 %) — 2 сеанса, еще 15 (24,6 %) — 3 сеанса, 4 сеанса гемосорбции понадобились 12 пациентам (19,8 %), по 5 сеансов было выполнено 11 пациентам (18 %), в единичных случаях — 2 пациентам (3,2 %) было проведено 6 и 7 сеансов гемосорбции.

В 44,2 % случаев (27 человек) гемосорбция проводилась в течение двух первых дней заболевания и еще 24 пациентам (39,3 %) она выполнялась 3 дня. В совокупности у 83,5 % пациентов (51 человек) улучшение клинической картины заболевания и лабораторных показателей наблюдалось в первые трое суток с момента поступления в стационар и включения в комплексную схему лечения биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб». Как правило, у пациентов купировался выраженный болевой синдром, появлялась или улучшалась перистальтика кишечника, стабилизировалась гемодинамика, в лабораторных показателях отмечалось уменьшение содержания амилазы крови и мочи, снижение уровня АЛТ и АСТ. В целом, все они отмечали улучшение общего самочувствия после проведения 1–2 сеансов гемосорбции.

В тяжелых случаях течения заболевания 12 из 61 пациента с клиническими симптомами полиорганной недостаточности, выраженными метаболическими нарушениями, или с признаками нарушения жирового обмена с первых дней поступления в стационар сеансы биоспецифи-

ческой гемосорбции комбинировались с другими методами экстракорпоральной детоксикации: у 7 пациентов (11,5 %) гемосорбция комбинировалась с продленной вено-венозной гемодиалитрацией (CVVHDF), 5 пациентам (8,2 %) проводились поэтапно гемосорбция и плазмаферез. Как правило, всем пациентам, поступившим с выраженным хилёзом или гемолизом плазмы, наряду с гемосорбцией выполнялся средне- или высокообъемный плазмаферез с предварительной гемодилуцией. Такая комбинация лечения была применена у 5 человек (8,2 %), которым в среднем выполнялись 1–2 сеанса плазмафереза; из них 1 пациент умер (20 %), 4 пациента (80 %) в дальнейшем были выписаны из стационара. Включение плазмафереза в комплексную схему лечения позволило убрать хилёз плазмы, снизить эндогенную интоксикацию за счет удаления вместе с плазмой наряду с жирами ряда протеолитических ферментов, а также добиться улучшения показателей лабораторных анализов. Во всех остальных случаях сеансы гемосорбции комбинировались с сеансами продленной вено-венозной гемодиалитрации (CVVHDF). Всего в такую схему лечения было включено 7 человек, которым было проведено от 1 до 3 сеансов CVVHDF. Из них 1 пациент умер (14,2 %), 5 человек были выписаны из стационара (71,6 %) и 1 пациент (14,2 %) продолжал лечение на момент написания статьи. Показаниями для включения наряду с гемосорбцией в комплексную схему лечения продленной вено-венозной гемодиалитрации являлись выраженные метаболические расстройства на момент поступления пациента в стационар, синдром полиорганной недостаточности, сепсис. Своевременная коррекция метаболических нарушений, фильтрация из крови эндогенных токсинов и сорбция протеиназа повышает выживаемость в данной группе пациентов.

В зависимости от тяжести течения заболевания и развития в дальнейшем осложнений все пациенты были разделены на две группы: пациенты без осложнений заболевания и признаков деструкции поджелудочной железы на момент выписки из больницы, их доля составила 51 % (31 человек); пациенты, которые были выписаны из стационара или продолжали лечение на момент написания статьи, и им всем был выставлен диагноз «острый деструктивный панкреатит», на них приходится 49 % (30 человек).

В группе пациентов с острым деструктивным панкреатитом у 46,7 % в последующем развились такие осложнения заболевания, как синдром полиорганной недостаточности — 5 человек (16,7 %), гнойные осложнения — 3 человека (10 %), сепсис — 1 человек (3,3 %), на долю

прооперированных пациентов пришлось 20 % (6 человек). Летальность в этой группе пациентов составила 16,7 % (5 человек), что значительно ниже статистических данных о смертности пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

Из общего количества пациентов двух групп синдром полиорганной недостаточности выявлен у 11,5 % (7 человек), гнойные осложнения — 5 % (3 пациента), сепсис — 1,5 % (1 пациент), доля прооперированных пациентов составила 9,9 % (6 человек). Общая летальность составила 9,8 % (6 человек): 5 человек умерли от тяжелой формы деструктивного панкреатита и 1 — от сопутствующей патологии.

Средняя длительность пребывания пациентов в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии составила 4,8 дня, при этом 18 пациентов (29,5 %) проходили лечение на базе отделения экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации и избежали тем самым перевода и дальнейшего лечения в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Длительность пребывания в стационаре у пациентов из хирургических отделений, получавших лечение в отделении экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации, была в целом на 7–9 и более дней короче, чем у пациентов, получавших лечение в условиях реанимационного отделения. Также отмечалось отсутствие каких-либо осложнений заболевания в данной группе пациентов на момент выписки из стационара, что говорит о необходимости тесного взаимодействия двух служб для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Отдельно нужно отметить, что всем пациентам биоспецифическая гемосорбция проводилась без применения антикоагулянтов, что никак

не повлияло на качество и срок действия службы сорбента. В связи с этим геморрагические осложнения во время и после проведения процедуры отсутствовали, пирогенные реакции и иные осложнения также не наблюдались.

Заключение

Биоспецифическая гемосорбция с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой острого панкреатита. Она повышает шансы на положительный исход заболевания. Как видно из полученных нами данных, своевременное включение гемосорбции в комплексную схему лечения пациентов с острым панкреатитом и применение данного вида лечения в комбинации с другими методами экстракорпоральной детоксикации позволило существенно снизить летальность пациентов, риски развития гнойно-септических осложнений в последующем и шансы попасть на операционный стол. Кроме того, в результате согласованной работы с хирургическими отделениями стационара ряду пациентов удалось избежать в дальнейшем перевода и последующего лечения в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Накопленный нами опыт работы на протяжении многих лет позволяет рекомендовать использование биоспецифической гемосорбции с помощью сорбента «Гемопротеазосорб» в комплексном лечении пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой острого панкреатита как эффективный, безопасный, относительно недорогой, а также технически легко выполнимый метод лечения в стационарах учреждений любого уровня.

Список литературы / References

1. Блахов Н.Ю., Бордаков В.Н., Пацай Д.И., Чуманевич О.А., Мазаник А.В. Общая характеристика клинических наблюдений острого панкреатита. *Военная медицина*. 2017;4(45):9-18. <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/17134>
1. Blakhov NY, Bordakov VN, Patsai DI, Chumanovich OA, Mazanik AV. General characteristics of clinical observations of the acute pancreatitis. *Military medicine*. 2017;4(45):9-18. (In Russ.). <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/17134>
2. Кирковский В.В., Колесникова И.Г., Лобачева Г.А., Седёлкина Е.Л. Биоспецифические гемосорбенты. Успехи и проблемы. *Неотложная медицинская помощь*. 2016;(2):16-19. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/271/328>
2. Kirkovsy VV, Kolesnikova IG, Lobacheva GA, Sedjolkina EL. Biospecific hemosorbents. The successes and problems. *Emergency Medical Care*. 2016;(2):16-19. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/271/328> (In Russ.).
3. Мартов В.Ю. Тяжелый панкреатит как реанимационная проблема [Электронный ресурс]. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://bsaer.org/tyazhelyy-pankreatit-kak-reanimacionn/>
3. Martov VYu. Severe pancreatitis as a resuscitation problem. Belarusian [Electronic resource]. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://bsaer.org/tyazhelyy-pankreatit-kak-reanimacionn/> (In Russ.).
4. Артыкбаев А.Ж., Исмаилов Ж.К., Джумабеков А.Т., Исмаилов Е.Л. Плазмаферез у больных с острым деструктивным панкреатитом, осложненных абдоминальным сепсисом. *Вестник Казахского государственного медицинского университета*. 2020;(1):299-301. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <http://rmebrk.kz/magazine/4336>
4. Artykbaev AZh, Ismailov JK, Zhumabekov AT, Ismailov EL. Plasmapheresis in patients with acute destructive pancreatitis complicated by abdominal sepsis. *Newsletter of Kaznmu*. 2020;(1):299-301. [date of access 2024 June 18]. Available from: <http://rmebrk.kz/magazine/4336> (In Russ.).
5. Калиев А.А. Анализ летальных исходов больных с деструктивными формами острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. *Хирургия*. 2013;(5). [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10270>

Kaliev AA. Fatal cases analysis of patients with destructive forms of acute pancreatitis. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2013;(5). [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10270> (In Russ.).

6. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Роголь М.Л., Омелянович Д.А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита. *Хирургия*. 2016;(10):11-15. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161011-15>

Ermolov AS, Blagovestnov DA, Rogal' ML, Omel'yanovich DA. Long-term results of severe acute pancreatitis management. *Surgery*. 2016;(10):11-15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161011-15>

7. Марухов А.В., Хорошилов С.Е., Захаров М.В., Никулин А.В., Чубченко Н.В. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(5):23-29. DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005123>

Marukhov AV, Khoroshilov SE, Zakharov MV, Nikulin AV, Chubchenko NV. Extracorporeal detoxification in complex treatment of severe acute pancreatitis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(5):23-29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005123>

8. Tomescu D, Popescu M, David C, Dima S. Clinical effects of hemoadsorption with CytoSorb® in patients with severe acute pancreatitis: A case series. *Int J Artif Organs*. 2019 Apr;42(4):190-193. DOI: <https://doi.org/10.1177/0391398818823762>

9. Rasch S, Sancak S, Erber J, Wiefßner J, Schulz D, Huberle C, et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: Results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artif Organs*. 2022;46(6):1019-1026. DOI: <https://doi.org/10.1111/aor.14195>

10. Родман Г.В., Шалаева Т.И., Александров М.И. Методы экстракорпоральной детоксикации при лечении пациентов с острым некротическим панкреатитом и развившимся ДВС-синдрома. *Хирург*. 2020;(7-8):9-21. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-15-2004-01>

Rodman G.V., Shalaeva T.I., Aleksandrov M.I. Methods of extracorporeal detoxification in the treatment of patients with acute necrotic pancreatitis and DIC. *Surgeon*. 2020;(7-8):9-21 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33920/med-15-2004-01>

11. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2013;9(6):53. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>

Khoroshilov SE, Nikulin AV, Marukhov AV. Use of Plasmapheresis in the Enzymatic Phase of Severe Acute Pancreatitis.

General Reanimatology. 2013;9(6):53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>

12. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. Под ред. Н.Н. Калинина. М.: Трекпор Технолджи. 2009. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <http://www.trackpore.ru/media/books/Kalinin%20eml.pdf>

Clinical application of extracorporeal treatment methods. Kalinin N.N., ed. M.: Trekpor Tekhnolodzhi. 2009. [date of access 2024 June 18]. Available from: <http://www.trackpore.ru/media/books/Kalinin%20eml.pdf> (In Russ.).

13. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрасулов Р.Б. методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 65-74. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74>

Ismailov EL, Eralina SN, Tekesbaev BB, Abdrasulov RB. Extracorporeal Detoxification Methods in the Treatment of Destructive Pancreatitis. *General Reanimatology*. 2015;11(3):65-74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74>

14. Кузнецов Н.А., Родман Г.В., Лаберко Л.А., Бронтвейн А.Т., Еоротаев А.Л., Шалаева Т.И., Шапошников М.В. Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом. *Хирургия*. 2005;(11):32-36. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: https://rezerv-group.ru/d/89188/d/ekstrakorporal%D1%8Cnaya_detoksikaciya_u_bol%D1%8Cnyh_destruktivnym_pankreatitom.pdf

Kuznetsov NA, Rodoman GV, Laberko LA, Brontvein AT, Korotaev AL, Shalaeva TI, Shaposhnikov MV. Extracorporeal detoxification in patients with destructive pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2005;(11):32-36. [date of access 2024 June 18]. Available from: https://rezerv-group.ru/d/89188/d/ekstrakorporal%D1%8Cnaya_detoksikaciya_u_bol%D1%8Cnyh_destruktivnym_pankreatitom.pdf

15. Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Ким Т.Г., Магомедов М.А., Гришина Л.А., Гельфанд Е.Б. и др. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023;(3):108-121. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>

Masolitin SV, Protsenko DN, Tyurin IN, Kim TG, Magomedov MA, Grishina LA, et al. Evaluation of the use of combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2023;(3):108-121. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>

Информация об авторах / Information about the authors

Шевцова Галина Анатольевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0693-6290>

e-mail: galina.shevtsova86@gmail.com

Шипуля Александр Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории отделения экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3110-5015>

e-mail: shipulya@mail.ru

Денисенко Андрей Викторович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения экстракорпоральных методов детоксикации и гипербарической оксигенации, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2550-7542>

e-mail: andrei152s@mail.ru

Halina A. Shautsova, Anesthesiologist-Resuscitator at the Department of Extracorporeal Methods of Detoxification and Hyperbaric Oxygenation, Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0693-6290>

e-mail: galina.shevtsova86@gmail.com

Aliaksandr A. Shypulya, Board Certified Anesthesiologist-Resuscitator at the Department of Extracorporeal Methods of Detoxification and Hyperbaric Oxygenation, Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3110-5015>

e-mail: shipulya@mail.ru

Andrei V. Denisenko, Anesthesiologist-Resuscitator at the Department of Extracorporeal Methods of Detoxification and Hyperbaric Oxygenation, Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2550-7542>

e-mail: andrei152s@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шевцова Галина Анатольевна
e-mail: galina.shevtsova86@gmail.com

Halina A. Shautsova
e-mail: galina.shevtsova86@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 12.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 13.09.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024



Роль неонатального скрининга в диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных

А. И. Зарянкина¹, Л. С. Сергейчик¹, Е. А. Козик², О. П. Целехович²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская областная детская клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Актуальной проблемой медицины является сохранение здоровья каждого новорожденного, каждого ребенка, всего детского населения. Вопросы диагностики, лечения, профилактики заболеваний в детском возрасте выходят на первый план, начиная с момента зачатия, внутриутробного развития, периода новорожденности. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) во многом определяют нормальное внутриутробное и постнатальное развитие ребенка, влияя на формирование, дифференцировку, развитие органов и систем, прежде всего центральной нервной системы. Своевременная диагностика и лечение врожденного гипотиреоза (ВГ) является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. Внедрение популяционного неонатального скрининга на ВГ позволило избежать раннего необратимого поражения головного мозга, ранней умственной отсталости и обеспечить тысячам детей нормальное физическое и психическое развитие.

В статье описан клинический случай ВГ у новорожденного, протекавшего с клиническими симптомами прогрессирующей полиорганной недостаточности, потребовавшей госпитализации в отделение интенсивной терапии, перевода на 3-й уровень респираторной поддержки, назначения кардиотонических лекарственных средств. Положительный результат неонатального скрининга на ВГ (результат получен на 17-й день жизни) позволил поставить правильный диагноз, назначить гормонозаместительную терапию, купировать тем самым клинические симптомы и предотвратить необратимые изменения головного мозга, тяжелую умственную отсталость и инвалидизацию ребенка.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, новорожденные

Вклад авторов. Зарянкина А.И.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Сергейчик Л.С.: описание клинического случая, подготовка текста статьи; Козик Е.А., Целехович О.П.: клиническое наблюдение за пациентом, анализ данных статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки

Для цитирования: Зарянкина АИ, Сергейчик ЛС, Козик ЕА, Целехович ОП. Роль неонатального скрининга в диагностике врожденного гипотиреоза у новорожденных. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):156–166. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-17>

Role of neonatal screening in the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns

Alla I. Zaryankina¹, Lilia S. Sergeychik¹, Elena A. Kozik², Olga P. Tselekhovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

A current problem of medicine is the preservation of the health of every newborn, every child, and the entire child population. The issues of diagnosis, treatment, and prevention of childhood diseases come to the fore, starting from the moment of conception, intrauterine development, and the newborn period.

Thyroid hormones (thyroid gland) largely determine the normal intrauterine and postnatal development of a child, affecting the formation, differentiation, development of organs and systems, especially the central nervous system. Timely diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism (CH) is an important social and medical problem worldwide. Introduction of population-based neonatal screening for CH has made it possible to avoid early irreversible brain damage, early mental retardation and to provide thousands of children with normal physical and mental development.

The article describes a clinical case of CH in a newborn with clinical symptoms of progressive multiorgan failure that required hospitalization in the intensive care unit, transfer to level 3 of respiratory support, and administration of cardio-

tonic drugs. The positive result of neonatal screening for CH (the result was obtained on the 17th day of life) allowed to make the correct diagnosis, prescribe hormone replacement therapy, thus controlling clinical symptoms and preventing irreversible brain changes, severe mental retardation, and disablement of the child.

Keywords: *congenital hypothyroidism, neonatal screening, newborns*

Author contributions. Zaryankina A.I.: review of the publication on the topic of the article, preparation of the text of the article; Sergeychik L.S.: description of the clinical case, preparation of the text of the article; Kozik E.A., Tselekhovich O.P.: clinical observation of the patient, analysis of the article data.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zaryankina AI, Sergeychik LS, Kozik EA, Tselekhovich OP. Role of neonatal screening in the diagnosis of congenital hypothyroidism in newborns. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):156–166. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-17>

Введение

Врожденный гипотиреоз — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов (ТГ), обусловленная морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, ЩЖ или их анатомическим повреждением во внутриутробном периоде [1], приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [2].

Частота ВГ различная в разных регионах мира: от 1:3000–4000 новорожденных в Европе до 1:6000–7000 новорожденных в Японии. Различная частота и у детей разных рас: у новорожденных негроидной расы заболевание встречается редко (1:30 000), у латиноамериканцев — часто (1:2000). Мировая статистика говорит о большей частоте ВГ у девочек (в 2–2,5 раза) по сравнению с мальчиками [3]. Распространенность ВГ в Российской Федерации, по результатам неонатального скрининга, составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997–2015) [4, 5].

В Республике Беларусь частота встречаемости ВГ (2014) — 1 случай на 4216 новорожденных [1].

С момента внедрения популяционного неонатального скрининга в Республике Беларусь (1991–2022) частота встречаемости ВГ составила 1 случай на 6064 новорожденных детей [6]. Снижение частоты встречаемости ВГ во многом связано с программой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации йодной недостаточности в Республике Беларусь. По данным ВОЗ и Международного чрезвычайного фонда помощи детям при Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) в 1990-е гг. Беларусь входила в число стран Содружества Независимых Государств с дефицитом йода [7]. Под эгидой ВОЗ было проведено масштабное национальное исследование, показавшее наличие существенного дефицита йода в питании и

высокую частоту встречаемости йододефицитных заболеваний, в частности эндемического зоба, среди населения Республики Беларусь. В регионах зобной эндемии существенно повышается риск рождения детей с ВГ по сравнению с общими показателями в популяции. В Республике Беларусь программа ликвидации йодной недостаточности была разработана и внедрена в период 2000–2010 гг.: освоен выпуск высококачественной пищевой йодированной соли, налажена система контроля ее качества и потребления, проведена работа по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита среди населения. В Гомельской области программа по преодолению йодного дефицита проводится с 1990 г. [8]

Результаты неонатального скрининга четко коррелируют с обеспеченностью населения, в том числе беременных женщин, йодом [9].

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)):

- **E03.0** Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом. Зоб (нетоксический) врожденный паренхиматозный.

- **E03.1** Врожденный гипотиреоз без зоба. Аплазия щитовидной железы (с микседемой). Врожденная атрофия щитовидной железы.

- **E07.1** Дисгормональный зоб. Семейный дисгормональный зоб. Синдром Пендреда.

- **E07.8** Другие уточненные болезни щитовидной железы. Дефект тироксинсвязывающего глобулина. Кровоизлияние в щитовидную железу. Инфаркт щитовидной железы. Синдром нарушения эутиреоза.

Этиология ВГ. В зависимости от уровня поражения выделяют первичный (тиреоидный) и вторичный (гипофизарный/гипоталамический или центральный) ВГ. В подавляющем большинстве случаев имеет место первичный врожденный гипотиреоз (ПВГ) с высоким уровнем тиротропного гормона (ТТГ).

Первичный врожденный гипотиреоз развивается вследствие недостаточной продукции ТГ при патологии самой ЩЖ.

Причины ПВГ [3]:

1. Дисгенезия ЩЖ (нарушение строения и закладки):

- агенезия;
- гипоплазия;
- гемиагенезия;
- дистопия (язычная, подъязычная, срединная, загрудинная).

2. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов):

— дефект транспорта йода (мутация гена *SLC5A5 (NIS)*);

— дефект пероксидазной системы (мутация генов *TPO, DUOX2, DUOX2*);

— дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*);

— синдром Пендреда (мутация гена *SLC26A4*);

— дефект дейодирования (мутация гена *IYD*).

В Беларуси, как и во всем мире, ПВГ представлен в большинстве случаев дисгенезией ЩЖ [1, 9]. Агенезия ЩЖ встречается в 22–42 % случаев, эктопия — в 35–42 % случаев. Частота встречаемости гипоплазии ЩЖ составляет от 24 до 77 % среди причин ПВГ у новорожденных [10], в Республике Беларусь — 70,9 % [9]. Причинами дисгенезии могут быть средовые и генетические факторы. В 85 % случаев ПВГ является спорадическим [1].

Идентифицированы гены, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, к дефектам синтеза ТГ, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ. Однако только в 2 % случаев доказано нарушение закладки ЩЖ, ассоциированное с мутациями генов, в остальных случаях причина остается неизвестной. Результаты молекулярно-генетического анализа показали, что дефекты генов дисгормоногенеза являются преобладающими в структуре наследственных форм ПВГ [11–17].

Врожденный гипотиреоз встречается значительно реже и развивается вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ.

Причины ВГ связаны с поражением гипоталамо-гипофизарной системы:

— сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (гипопитуитаризм);

— изолированный дефицит ТТГ.

Редкая форма гипотиреоза — периферическая резистентность тканей к ТГ в результате мутации гена ядерных тиреоидных рецепторов.

Может наследоваться по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу. Форма сложна для диагностики (не диагностируется неонатальным скринингом, так как уровень ТТГ и тироксина (Т4) находится в референсных значениях).

Транзиторный ВГ новорожденных — временная недостаточность ТГ, характерная для неонатального периода. Отмечается высокий ТТГ при низкой концентрации свободного тироксина (свТ4).

Данное состояние чаще встречается:

— у новорожденных в регионах, эндемичных по недостатку йода;

— у новорожденных с низкой массой тела при рождении (< 1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст < 36 недель);

— у новорожденных с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;

— у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипотиреоидных препаратов по поводу болезни Грейвса;

— у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями;

— у новорожденных, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможна трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ) [2, 3].

Патогенез. Гормоны ЩЖ играют важную роль в регуляции функционирования различных органов и систем организма, обеспечивают нормальный рост и психическое развитие ребенка.

Главным эффектом гормонов ЩЖ является активация транскрипции генов в ядре. Под их влиянием в клетках органа начинается синтез большого количества ферментов, структурных и транспортных белков. Они увеличивают активность митохондрий и ядерных рецепторов, стимулируя процесс транскрипции [18]. Именно они обеспечивают синтез большого количества различных информационных рибонуклеиновых кислот, запускающих процесс образования множества внутриклеточных белков, необходимых для работы клеток. Важное место гормоны ЩЖ занимают в регуляции синтеза и секреции гормона роста. ТГ ускоряют продольный рост костей и участвуют в созревании гипертрофической зоны ростовой пластинки. Именно ТГ (независимо от гормона роста) в первые годы жизни обеспечивают нормальную длину и рост ребенка. ТГ являются важными регуляторами сердечной деятельности. Они увеличивают чувствительность рецепторов сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, учащая ритм сердечных сокращений, и косвенно регулируют тонус сосудов, активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [18].

Гипотироксинемия приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена, нарушению дифференцировки всех тканей и систем, что служит причиной функциональных и органических нарушений различных систем организма.

Основным патогенетическим механизмом многих симптомов ВГ является нарушение метаболизма белка, замедление его синтеза и распада, накопление в тканях муцина, который обладает способностью задерживать воду и вызывать слизистый отек органов и тканей. У пациентов снижается основной обмен. Нарушается терморегуляция. В период активного нейрогенеза (у детей первого полугодия-года жизни) дефицит ТГ нарушает процессы миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что вызывает морфофункциональные изменения в мембранах нейронов проводящих путей мозга. Недостаточность функции ЦЖ в первые месяцы жизни приводит к грубым и необратимым повреждениям центральной нервной системы, умственной отсталости [6].

Клиническая картина. ВГ — заболевание, которое может быть длительное время не диагностировано, протекать под масками различных состояний и заболеваний. В связи с этим (при отсутствии скрининга) ВГ нередко диагностируется поздно (часто после 3 месяцев жизни), что приводит к необратимым изменениям в организме, определяя неблагоприятный прогноз.

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста [2, 3, 19–23].

Основные клинические проявления ВГ у новорожденных:

- переносимая беременность (более 40 недель);
- большая масса тела при рождении (более 3500 г);
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика;
- плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянущаяся желтуха.

Для детей второго полугодия первого года жизни, при отсутствии лечения, на первый план

выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем, в пубертатном периоде, и полового развития.

Для детей с ВГ характерно:

- отставание в развитии моторики: дети вялые, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при голоде; не интересуются игрушками; поздно начинают сидеть, ходить;
- со стороны кожи и придатков кожи: кожные покровы сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь;
- волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают, характерна себорея волосистой части головы, лба, век;
- ногти ломкие, с трещинами; отмечается медленный рост волос и ногтей;
- комплекс респираторных симптомов: затрудненное носовое дыхание, стридор, цианоз носогубного треугольника, низкий, грубый голос, частые простудные заболевания;
- гипотония мышц: большой живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота, частые запоры, метеоризм;
- осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями;
- постнатальное отставание в росте: прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года)) для соответствующего хронологического возраста и пола; выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (< -2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола); пропорции тела близки к хондродистрофическим (коэффициент «верхний / нижний сегмент» больше нормальных значений);
- недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа;
- широкая запавшая переносица;
- гипертелоризм;
- позднее закрытие большого и малого родничков;
- позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенные тоны сердца, брадикардия, функциональный шум, расширенные границы сердца, пониженное артериальное и пульсовое давление;
- задержка полового созревания.

Учитывая вышеописанное разнообразие неспецифических клинических проявлений, трудности ранней диагностики ВГ, во многих странах мира проводится популяционный скрининг на ВГ.

Ранняя диагностика (до 21 дня жизни) и назначение гормонозаместительной терапии ВГ (в первые 2–3 недели жизни) предупреждает необратимые изменения в головном мозге и обеспечивает нормальное развитие ребенка.

Впервые неонатальный скрининг на ВГ был внедрен в Канаде в 1974 г. и показал важность данного диагностического метода [24].

В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг проводится с 1991 г.

Согласно клиническому протоколу диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детского населения с заболеванием ПВГ (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781. Дополнение: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.01.2011 № 69. «Об утверждении некоторых клинических протоколов») обследованию на ПВГ подлежат все новорожденные (материалом для исследования является капиллярная кровь, взятая из пальца традиционным способом). Взятие

крови у новорожденных осуществляется в организации здравоохранения: у доношенных — на 3-й день жизни, у недоношенных — на 7–10-й день жизни. Тестирование проводится в клинко-диагностической генетической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» (ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”») в сухих пробах крови. Первичным скринирующим тестом на ПВГ является определение концентрации ТТГ автоматизированным высокочувствительным иммунофлуоресцентным методом. Для новорожденных установлена граница нормальных значений ТТГ, равная 15 мкЕд/мл. При превышении этих значений проводят повторное тестирование, госпитализацию, обследование.

В 2023 г. Е.А. Калинина и соавт. опубликовали результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг., показав частоту встречаемости ВГ в Республике Беларусь и по регионам нашей страны [6] (таблица 1).

Таблица 1. Результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.
Table 1. Results of neonatal screening in the Republic of Belarus over a period of 1991–2022

Регион	Количество обследованных	Количество выявленных ПВГ по скринингу	Частота
г. Минск	556 691	98	1:5680
Минская обл.	380 128	59	1:6443
Бресткая обл.	420 518	75	1:5607
Гродненская обл.	295 376	48	1:6154
Витебская обл.	295 678	40	1:7392
Гомельская обл.	396 831	64	1:6200
Могилевская обл.	292 803	51	1:5741
Итого	2 638 025	435	1:6064

На сегодняшний день программа популяционного скрининга на ВГ характеризуется высоким процентом охвата новорожденных (более 99 %) [6], что позволяет проводить своевременную гормонозаместительную терапию.

Лечение. Главная задача лечения ВГ — максимально быстро нормализовать тиреоидный статус ребенка для восстановления нормальных физиологических функций всех органов и систем.

Основное лекарственное средство заместительного лечения — левотироксин натрия. Его преимущество в том, что он идентичен естественному гормону Т4. Лечение следует начинать максимально рано после установления диагноза ВГ (в первые 2–3 недели жизни).

Доза препарата зависит от возраста, морфофункционального развития и сопутствующих заболеваний [25].

Согласно Консенсусу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism, 2014) [26] начало лечения определяется по биохимическим критериям:

- при ТТГ ≥ 40 мМЕ/л терапию следует начинать немедленно;
- при ТТГ < 40 мМЕ/л можно отсрочить терапию на 1–2 суток до получения сыровоточных результатов ТТГ;
- при сыровоточной концентрации свТ4 ниже возрастных норм вне зависимости от уровня ТТГ терапию следует начинать немедленно;
- при сыровоточном уровне ТТГ > 20 мМЕ/л, даже при нормальном показателе сыровоточного свТ4, терапия должна быть назначена;
- при сыровоточном уровне ТТГ 6–20 мМЕ/л и нормальном показателе свТ4 необходимо про-

вести диагностический поиск для уточнения диагноза.

Контроль адекватности заместительной терапии левотиноксином — нормализация лабораторных показателей (сывороточных или плазменных концентраций свТ4 (или общего Т4) и ТТГ), исчезновение клинических проявлений. Доказано, что быстрая нормализация уровня ТГ (в течение первых 2 недель после начала лечения) и поддержание высоких показателей свТ4 на протяжении первого года жизни приводит к лучшему результату в интеллектуальном развитии ребенка [1]. Заместительная терапия гормонами ЩЖ проводится пожизненно.

Случай из клинической практики

Пациент М. переведен в педиатрическое отделение для новорожденных учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница» (У «ГОДКБ») в возрасте 4 суток из учреждения «Мозырский городской родильный дом».

Анамнез: ребенок родился от молодых родителей, от первой беременности, которая протекала на фоне эрозии шейки матки, кариеса, угрозы прерывания беременности, многоводия в третьем триместре. Роды первые, через естественные родовые пути, в сроке 40,1 недели гестации (281 день). Безводный промежуток составил 5 ч 51 мин, околоплодные воды — светлые, прозрачные. При рождении ребенок закричал сразу; оценка по шкале Апгар на 1-й мин — 8 баллов, на 5-й мин — 9 баллов; антропометрические показатели: масса — 3390 г, длина — 51 см, окружность головы — 34 см, окружность груди — 35 см. Состояние при рождении расценено как удовлетворительное, после рождения ребенок находился на совместном пребывании с матерью. Ребенок привит против гепатита В, реакции на вакцинацию не было. На 3-и сутки взята кровь для скринингового обследования на наследственные болезни (фенилкетонурия, гипотиреоз, муковисцидоз, адреногенитальный синдром). К концу 3-х суток жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой: появились частые обильные срыгивания с примесью зелени, рвота фонтаном через 15–20 мин после кормления несколько раз в сутки, иктеричность кожных покровов. Учитывая клиническую картину, тяжесть состояния, необходимость постоянного динамического мониторинга, ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации. После перевода в течение суток сохранялись срыгивания полным объемом кормления. Выставлен диагноз: «Срыгивание и руминация новорожденного. Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная». Мальчик обследован согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской

помощи в неонатологии», утвержденному Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 № 34. Ребенку назначена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме жидкости поддержания 110 мл/кг/сут, антибактериальная терапия сульфасидом 150 мг/кг/сут, с целью профилактики дефицита витамина К₁ вводился канакион.

Состояние ребенка сохранялось тяжелым, стабильным, без существенной динамики, что послужило поводом для перевода новорожденного на 4-е сутки жизни выездной реанимационной бригадой в У «ГОДКБ». Ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение для новорожденных. Состояние при переводе расценивалось как тяжелое за счет нарушения энтерального питания и усвоения пищи, неврологической симптоматики. При поступлении ребенок срыгивал желто-зеленым содержимым, резидуальный объем составил 2 мл желто-зеленого цвета. Спонтанная двигательная активность сохранена, мышечный тонус незначительно снижен. Рефлексы новорожденного вызываются, быстро истощаются. При осмотре кожные покровы иктеричные, наличие многочисленных пустул на коже лба и волосистой части головы. Температура тела — 36,8 °С. Дыхание спонтанное, без участия вспомогательной мускулатуры. Аускультативно — пуэрильное, проводится во всех отделах, хрипов нет, ЧД — 46 в минуту. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке, ЧСС — 144 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, вздут. Печень выступает на 1,5 см ниже края реберной дуги, плотноэластической консистенции, селезенка не пальпируется. Мочится самостоятельно, достаточно. Со слов сопровождающего врача анестезиолога-реаниматолога, во время транспортировки стул отходил 3 раза, мекониальный.

Выставлен предварительный диагноз: «Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника, кожи. Некротический энтероколит 1а стадии».

Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Учитывая наличие признаков некротического энтероколита, назначена энтеральная пауза, мальчик переведен на полное парентеральное питание. Ребенок консультирован детским хирургом. Проведена смена антибактериальной терапии, назначена комбинированная терапия цефотаксимом 100 мг/кг/сут с амикацином 15 мг/кг/сут. С целью профилактики грибковых осложнений вводился флуконазол 6 мг/кг/сут каждые 72 ч.

С 1-х суток пребывания в У «ГОДКБ» (4-х суток жизни) у ребенка отмечается тенденция к брадикардии (ЧСС — 80–125 в минуту).

С 6-х по 10-е сутки жизни состояние ребенка сохраняется стабильно тяжелым за счет нарушения энтерального питания, снижения мышечного тонуса. Сохраняется тенденция к брадикардии: ЧСС — 95–120 в минуту. Начато энтеральное кормление: усваивает по 15 мл смеси на основе высокого гидролиза белка каждые 3 ч. Срыгиваний и рвоты не было, резидуальных объемов в желудке нет. Сохраняется плоская весовая кривая. Мышечный тонус сохраняется переменным, рефлекс новорожденного снижены.

С 11-х суток жизни отмечается резкое ухудшение состояния за счет нарастания признаков дыхательной недостаточности. Дыхание редкое с участием вспомогательной мускулатуры: западение грудины, межреберий. В связи с развившимся эпизодом апноэ (SpO₂ — до 78 %, ЧСС — 80 в минуту) с акроцианозом, мраморностью кожных покровов проведены реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей, тактильная стимуляция, налажена подача кислорода через лицевую маску с потоком до 2 л/мин. Апноэ купировано. Дыхание сохранялось стридорозное. Ребенок переведен для дальнейшего лечения в отделение анестезиологии и реанимации. Учитывая тяжесть состояния, нарастание признаков синдрома системного воспалительного ответа, проведена смена лекарственных средств антибактериального действия на меропенем из расчета 60 мг/кг/сут. Ребенок получал респираторную помощь 3-го уровня, назначена кардиотоническая поддержка добутамином из

расчета 5 мкг/кг/мин, энтеральная пауза с целью стабилизации состояния. С целью стимуляции диуреза проводилось титрование фуросемида.

Выставлен клинический диагноз.

Основной: «Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника (некротизирующий энтероколит новорожденного 1а стадии), легких (пневмония), кожи».

Осложнения: «Синдром полиорганной недостаточности — острый респираторный дистресс-синдром в стадии острого повреждения легкого, вентиляционно-паренхиматозная дыхательная недостаточность 3-й степени, нарушение кровообращения 2А степени, органная гипоперфузия, острое почечное повреждение в стадии R по RIFLE 2004».

Сопутствующий: «Энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, синдром угнетения. Нарушение ритма сердца: синусовая брадикардия, НК 1-й степени. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

За время пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (с 11-х по 17-е сутки жизни) состояние ребенка сохранялось тяжелым, без существенной динамики. Проводился полный клинико-лабораторно-инструментальный мониторинг. С 14-х суток ребенок переведен на спонтанное дыхание с дотацией кислорода 25–30 % через лицевую маску. Динамика лабораторных показателей представлена в таблицах 2–5.

Таблица 2. Динамика общего анализа крови

Table 2. Dynamics of the general blood analysis

Дата	RBC ×10 ¹² /л	Hb, г/л	Ht, %	WBC ×10 ⁹ /л	Band, %	Segm, %	Lymph, %	Mono, %	Ео, %	Baso, %	PLT ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
21.09	6,27	214	62,4	12,28	1	61	35	2	1	—	383	—
23.09	5,22	181	51,1	6,71	2	28	40	20	10	—	373	2
27.09	6,02	209	57,8	11,59	1	32	38	16	11	1	600	1
30.09	4,81	165	44,2	13,8	2	50	39	6	3	—	606	3
07.10	4,75	157	43,9	14,83	3	38	28	20	10	1	476	3
13.10	4,52	151	41,8	9,87	1	27	42	19	10	1	652	2
21.10	3,46	136	41,5	5,79	1	24	49	19	7	—	340	2

Таблица 3. Динамика биохимических показателей и маркеров воспаления

Table 3. Dynamics of biochemical indices and inflammatory markers

Дата	Общ. белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	CRP, г/л	ПКТ, нг/мл
21.09	55,2	2,8	64	28	29	отр	—
23.09	66	3,0	34,1	86,7	22,1	0,4	0,16

Окончание таблицы 3

End of Table 3

Дата	Общ. белок, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	CRP, г/л	ПКТ, нг/мл
30.09	64,4	5,65	28,8	59,9	16,1	0,3	1,1
02.10	62,8	14,9	57,8	42,2	15,5	0,8	1,05
09.10	58,5	4,32	—	—	—	1,0	< 0,05
19.10	53,7	2,0	—	—	—	0,2	—

Таблица 4. Иммуноферментный анализ на TORCH

Table 4: Immunoenzyme analysis for TORCH

TORCH	IgM	IgG
Toxoplasma	Отрицательный	Положительный
Rubella	Нет реактива	Нет реактива
Cytomegalovirus	Отрицательный	Положительный
Herpes virus I type	Отрицательный	Положительный
Herpes virus I type	Отрицательный	Положительный

Таблица 5. ПЦР на герпесвирусную, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию, вызываемую вирусом Эпштейна – Барр

Table 5. PCR for herpesvirus, cytomegalovirus, and Epstein – Barr virus infection

Показатель	Результат
Cytomegalovirus	ДНК не обнаружены
Herpes virus	ДНК не обнаружены
Epstein-Barr virus	ДНК не обнаружены

Данные рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости:

- 23.09.23 — данных о наличии пневмонии и свободного газа под куполом диафрагмы, горизонтальных уровней в петлях кишечника нет.

- 30.09.23 — рентгенологические признаки могут соответствовать правосторонней сегментарной пневмонии.

- 17.10.23 — легкие без видимых очаговых и инфильтративных теней.

Динамика изменений по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства:

- 23.09.23 — увеличение печени. Малый гидроперитонеум. Повышенное содержание газа в петлях кишечника.

- 27.09.23 — гепатомегалия. Газ в системе воротной вены. Нарушение реологических свойств желчи. Диффузные изменения паренхимы обеих почек. Пиелозктазия слева.

- 18.10.23 — минимальная пиелозктазия слева. Пограничные размеры лоханки.

На 17-е сутки жизни получен результат скрининга на врожденный гипотиреоз. Тиреотропный гормон — более 183 мМЕ/л (норма до 15 мМЕ/л). Ребенку назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 25 мкг в сутки. После начала заместительной терапии отмечается стойкая положительная динамика в состоянии пациента: купированы проявления синдрома системного воспалительного ответа, нормализовался ритм дыхания и сердечной деятельности. С 23-х суток жизни доза L-тироксина увеличена до 50 мкг/сут (коррекция проведена после получения повторного анализа на гормоны ЩЖ). Проведено ультразвуковое исследование ЩЖ, выявлена гипоплазия ЩЖ.

Динамика уровня гормонов ЩЖ представлена в таблице 6.

Таблица 6. Уровень гормонов щитовидной железы
Table 6. Thyroid hormone level

Дата	ТТГ, мМЕ/л	FT ₄ , пмоль/л
22.09	> 183	—
06.10	> 15,7	0,31
17.10	> 15,7	15,37

Пациент консультирован эндокринологом ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”», генетиком, офтальмологом, реабилитологом.

Выставлен заключительный клинический диагноз.

Основной: «1. Врожденный гипотиреоз. 2. Внутриутробная инфекция с преимущественным поражением кишечника (некротизирующий энтероколит новорожденного 1а стадии), легких (пневмония), кожи».

Осложнения: «Синдром полиорганной недостаточности: острый респираторный дистресс-синдром в стадии острого повреждения легкого, вентиляционно-паренхиматозная дыхательная недостаточность 3-й степени, нарушение кровообращения 2А степени, органная гипоперфузия, острое почечное повреждение в стадии R по RIFLE 2004».

Сопутствующий: «Энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, синдром угнетения. Нарушение ритма сердца: синусовая брадикардия, НК 1-й степени. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

Длительность пребывания ребенка в стацио-

наре составила 1 месяц. Ребенок выписан домой в возрасте 1 месяц 5 дней в удовлетворительном состоянии с рекомендацией пожизненного приема левотироксина натрия, наблюдения согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.09.2022 №1201 «О порядке медицинского наблюдения в амбулаторных условиях».

Заключение

Данный случай продемонстрировал важность и нужность стопроцентного охвата новорожденных популяционным неонатальным скринингом на гипотиреоз и другие частые рецессивные заболевания, не имеющие типичной клинической картины в периоде новорожденности, приводящие к необратимым изменениям в организме и инвалидности.

Учитывая высокую частоту встречаемости ВГ в Республике Беларусь, перед учеными-генетиками стоит вопрос о необходимости внедрения молекулярно-генетической верификации диагноза, что позволит уточнять спектр мутаций и наследственных форм ВГ в белорусской популяции.

Список литературы / References

1. Солнцева А.В. Врожденный гипотиреоз у детей. Учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ; 2016. 16 с.

Solntseva, AV. Congenital hypothyroidism in children. Educational method. Manual. Minsk: BSMU; 2016. 16 p. (In Russ.).

2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. Москва: ЛитТерра; 2020. 496 с.

Dedov II, Peterkova VA. Handbook of a pediatric endocrinologist. Moscow: LitTerra; 2020. 496 p.

3. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., Вагина Т.А., Нагаева Е.В., Чикולהва О.А. и др. «Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryaeva Tyu, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikולהva OA, et al. “Clinical recommendations “Congenital hypothyroidism” *Problems of endocrinology*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

4. Вагина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация: дисс. ... кандидата мед. наук. Москва; 2011. 26 с. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/vrozhdennyi-gipotireoz-epidemiologiya-struktura-i-sotsialnaya-adaptatsiya>

Vadina TA. Congenital hypothyroidism: epidemiology, structure and social adaptation: diss. ... of a candidate of medical

sciences. Moscow; 2011. 26 p. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/vrozhdennyi-gipotireoz-epidemiologiya-struktura-i-sotsialnaya-adaptatsiya>

5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):14-20.

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201864114-20>

Dedov II, Bezlepkina OB, Vadina TA, Baibarina EN, Chumakova OV, Karavaeva LV, et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14-20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201864114-20>

6. Калинина Е.А., Солнцева А.В., Гусина Н.Б., Зиновик А.В. Врожденный гипотиреоз: результаты неонатального скрининга в Республике Беларусь. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. Минск: ИВЦ Минфина; 2023;13(1):93-99.

Kalinina EA, Solntseva AV, Gusina NB, Zinovik AV. Congenital hypothyroidism: results of neonatal screening in the Republic of Belarus. *BSMU is at the forefront of medical science and practice*. Minsk: Information Center of the Ministry of Finance; 2023;13(1):93-99. (In Russ.).

7. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT; 1999:1-33.

8. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., Федоренко Е.В., Мохорт А.Г. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(3):170-179. DOI: <https://doi.org/10.14341/prob18686>
- Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mokhort AG. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):170-179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/prob18686>
9. Гусина Н.Б., Зиновик А.В., Колкова Т.В. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010;6(2):40-45.
- Gusina NB, Zinovik AV, Kolkova TV. The results of population neonatal screening for congenital hypothyroidism reflect the effect of iodine prophylaxes in Belarus. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(2):40-45. (In Russ.).
10. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005 May;42(5):379-389. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024158>
11. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2959-2967. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175>
12. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:104-113. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460.0.1038/nrendo.2011.160>
13. Макрецкая Н.А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования: диссертация кандидата мед. наук. Москва; 2018. 28 с. [дата обращения 2024 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-vrozhdennogo-gipotireoza-analiz-s>
- Makretskaya N.A. Molecular genetic basis of congenital hypothyroidism: analysis using high-throughput parallel sequencing methods: dissertation of a candidate of medical sciences. Moscow; 2018. 28 p. [date of access 2024 June 18]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/molekulyarno-geneticheskie-osnovy-vrozhdennogo-gipotireoza-analiz-s>
14. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(10):588-598. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>
15. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23:421-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
16. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:29-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>
17. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297-317. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>
18. Смирнов В.В., Ушаков А.И. Своевременная диагностика и лечение гипотиреоза — основа здорового психического и физического развития детей. *Лечащий врач*. 2020;(1):10-16.
- Smirnov VV, Ushakov AI. Timely diagnosis and treatment of hypothyroidism is the basis for healthy mental and physical development of children. *Attending doctor*. 2020;(1):10-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.77.67.002>
19. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23:421-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
20. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:29-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>
21. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297-317. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>
22. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development*. 2014;26:60-78. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363156>
23. Park IS, Yoon, JS, So CH, et al. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017;22(2):115. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
24. Ford, G, Lafranchi S. HScreening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;28(2):175-187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
25. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
26. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):363-84. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>

Информация об авторах / Information about the authors

Зарянкина Алла Ивановна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>
e-mail: zaryalla@yandex.by

Сергейчик Лилия Сергеевна, старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Козик Елена Александровна, врач-неонатолог педиатрического отделения для новорожденных, У «Гомельская областная детская клиническая больница», Гомель, Беларусь
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Alla I. Zaryankina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics with a course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>
e-mail: zaryalla@yandex.by

Lilija S. Sergeychik, Senior Lecturer at the Department of Pediatrics with a course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Elena A. Kozik, Neonatologist at the Pediatric Neonatal Department, Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Целехович Ольга Петровна, заведующий педиатрическим отделением для новорожденных, У «Гомельская областная детская клиническая больница», Гомель, Беларусь
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Olga P. Tselekhovich, Head of the Pediatric Department for Newborns, Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Сергейчик Лилия Сергеевна
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Lilia S. Sergeychik
e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 05.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 13.09.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024

УДК 617.741:616.741-077.21]:004.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-18>

Выбор современного метода обработки цифровых и текстовых данных в области медицины, в частности патологии хрусталика и афакии

В. Л. Красильникова¹, О. Н. Дудич¹, С. М. Гридюшко²

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Беларусь

²Гомельская областная специализированная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье приводятся основные данные о возможности использования искусственного интеллекта при хирургии катаракты. В основу анализа положено более 150 источников, опубликованных за последние 10 лет, относящихся к теме катарактальной хирургии и искусственного интеллекта в медицине, в частности хирургии афакии. Использованы научно-медицинские базы данных PubMed, Google Scholar, Springer и eLibrary.ru. Для углубленного изучения были отобраны 24 статьи.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, нейронные сети, машина опорных векторов, катаракта, афакия, макула

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Красильникова ВЛ, Дудич ОН, Гридюшко СМ. Выбор современного метода обработки цифровых и текстовых данных в области медицины, в частности патологии хрусталика и афакии. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(4):167–174. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-18>

The choice of modern methods for processing digital and text data in the field of medicine, particularly in lens pathology and aphakia

Viktoria L. Krasilnikova¹, Oksana N. Dudich¹, Sergey M. Gridjushko²

¹Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Gomel Regional Specialized Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

This article provides key data on potential use of artificial intelligence in cataract surgery. The analysis is based on more than 150 sources published over the last 10 years, related to cataract surgery and the use of artificial intelligence in medicine, particularly in the surgery of aphakia. Scientific and medical databases such as PubMed, Google Scholar, Springer, and eLibrary.ru were used. A total of 25 articles were selected for in-depth study.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, neural networks, support vector machine, cataract, aphakia, macula

Author contributions. All authors made significant contributions to the research and analytical work and the preparation of the article, and have read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Krasilnikova VL, Dudich ON, Gridjushko SM. The choice of modern methods for processing digital and text data in the field of medicine, particularly in lens pathology and aphakia. Health and Ecology Issues. 2024;21(4):167–174. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-18>

Введение

Катаракта — наиболее часто встречающееся глазное заболевание, которое является одной из ведущих причин слабости зрения и слепоты в мире, важной медико-социальной проблемой в большинстве стран [1]. Катаракта существенно снижает трудоспособность и качество жизни. Единственным эффективным лечением катаракты является операция экстракции хрусталика, а современным стандартом коррекции афакии — имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ). Афакия — это патологическое состояние глаза, которое характеризуется отсутствием хрусталика. Главной причиной приобретенной афакии являются хирургические операции, в частности экстракция катаракты.

В настоящее время методика определения оптической силы ИОЛ осуществляется с помощью встроенных калькуляторов расчета интраокулярных линз в офтальмологических бесконтактных биометрах. Метод оптической биометрии признан наиболее точным для проведения диагностических исследований и расчета интраокулярных линз, в том числе у пациентов с различными аномалиями рефракции [2].

Погрешность при расчетах ИОЛ напрямую коррелирует с погрешностью измерения основных параметров глаза: переднезадней оси, глубины передней камеры, кривизны роговицы [3].

Важнейшей анатомической характеристикой глазного яблока является его сагиттальный размер, который у миопического глаза больше, а у гиперметрического меньше, чем у эметропического, и коррелирует со степенью аметропии. У взрослых эметропов он колеблется по разным данным от 22,6 до 24,2 мм, что связано с изменчивостью преломляющей силы роговицы [4].

Определение величины отклонения зрительной и анатомической осей глаза является важным при выборе типа оптической силы ИОЛ. Отсутствие учета данного фактора в предоперационном периоде может привести к погрешностям, что в результате обусловит недостаточную эффективность операции.

Таким образом, при расчете ИОЛ необходимо руководствоваться не только данными биометрических параметров глаза, но и следует учитывать положение зрительных осей.

Разработка метода математического моделирования прогноза удовлетворенности пациентов при коррекции афакии с помощью ИОЛ позволит значительно улучшить и упростить прогнозирование рефракционного результата и выявить основные корреляционные связи между удовлетворенностью пациента результатом хирургической операции, выбором ИОЛ и анато-

мо-топографическими параметрами макулярной зоны глазного дна.

Цель исследования

Проанализировать возможности доступных систем искусственного интеллекта (ИИ) (по данным доступной литературы) для вычисления вероятности удовлетворения пациента достигнутым целевым результатом коррекции афакии и выбрать вариант ИИ для дальнейшего усовершенствования в рамках развития представлений об удовлетворенности пациентов результатом хирургического лечения.

Материалы и методы

Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по проблеме использования искусственного интеллекта в медицине, в частности в офтальмологической практике. Использовались научно-медицинские базы данных PubMed, Google Scholar, Springer и eLibrary.ru. Проведена оценка более 150 статей, опубликованных за последние 10 лет. Для более детального научного анализа отобраны 24 публикации.

Результаты и обсуждение

История развития ИИ

Искусственный интеллект — это отрасль информатики, целью которой является создание интеллектуальных машин. Термин «искусственный интеллект» был придуман Джоном Маккарти, который впервые организовал семинар в 1956 г. с целью доказать следующий постулат: «действовать исходя из предположения о том, что каждый аспект обучения или любая другая особенность интеллекта в принципе может быть так точно описана, что машина может имитировать эту работу мозга» [5, 7]. Эта так называемая мастерская Дартмута теперь считается местом рождения ИИ.

Ветвь ИИ, называемая «машинное обучение», создана Артуром Самуэлем в 1959 г., основное внимание в нем уделяется изучению интеллекта путем разработки алгоритмов, извлекающих обобщенные принципы из данных. Эти принципы представлены в виде математических моделей, которые содержат описательные правила данных. Таким образом, подходы машинного обучения формировали контраст по сравнению с другими автоматизированными подходами, которые требовали, чтобы описательные правила данных были определены специалистами в данной области, а затем реализованы в автоматизированной системе программистами.

Классический подход к машинному обучению требует, чтобы набор биомаркеров или призна-

ков был непосредственно измерен по имеющимся данным (например, глубина передней камеры, толщина хрусталика, диаметр роговицы и т. д., измеренные по данным эхобиометрии в 2D-редакторе). Затем на основе обучающего набора примеров признаков с известными метками классификатор учится распознавать правильную метку по вновь увиденным признакам. После того как было разработано несколько мощных классификаторов, эффективность таких классических моделей машинного обучения резко возросла. Данная модель машинного обучения в основном опирается на дискриминационную силу выбранных функций, которые лежат в основе работы классификатора. Таким образом, в классическом машинном обучении задача инженера заменяется задачей ручной разработки эффективных предметно-ориентированных функций (врача-консультанта) [6].

Основной задачей в исследованиях в области машинного обучения является имитация нейронной структуры центральной нервной системы человека путем создания искусственных нейронных сетей (ИНС), учитывая что мозг является единственным существующим рабочим примером высокоэффективного распознавания образов. Система ИНС — это вычислительная система, основанная на сети единиц, называемых искусственными нейронами, организованными в слои. Слои нейронов выполняют преобразования сигнала, когда он проходит от входного (первого) слоя к выходному (последнему) слою.

Ранние ИНС 90-х гг. быстро нашли свое применение в медицинских приложениях, поскольку они были признаны хорошими классификаторами, где, например, входными данными будет набор соответствующих характеристик пациента, а выходными данными будет диагноз. Было показано, что они способны на том же уровне, что и опытный клиницист, обнаруживать инфаркт миокарда у пациентов с грудной болью в отделении неотложной помощи [8]. Возможности ИНС распространялись от ультразвуковой диагностики рака почки до скрининга [9] диабетической ретинопатии на основе признаков, извлеченных из изображения глазного дна [10].

Эти ранние формы ИНС проигрывали другим статистическим методам обучения в течение определенного периода времени, однако с 2012 г. они приобрели новое «рождение», когда были разработаны новые ветви ИИ, основанные на глубоких нейронных сетях (DNN). DNN — это ИНС с несколькими промежуточными слоями, расположенными между входным и выходным слоями, что позволяет каждому уровню учиться преобразовывать свой входной сигнал в постепенно более абстрактное и более высокое представление уровня, используя меньше искусственных

нейронов, чем сопоставимый неглубокий ИНС, что делает их более эффективными в обучении. Ключевым преимуществом DNN является то, что их производительность постоянно улучшается с размером набора обучающих данных. Кроме того, существенный прогресс в вычислительной мощности неожиданно позволил таким DNN обучаться и применяться в разумные сроки. Таким образом, при наличии достаточного количества примеров данных и вычислительной мощности DNN легко превзошел классические методы машинного обучения в стандартных тестах ИИ. Эта эволюция открыла новые возможности искусственного интеллекта и машинного обучения под названием «глубокое обучение» [11]. Основная идея заключается в том, что нейронная сеть вместо того, чтобы просто выступать в качестве классификатора, также может служить в качестве экстрактора признаков. Следовательно, одна глубокая нейронная сеть выполняет обе задачи и может научиться совместно извлекать признаки, которые подходят для данной задачи классификации, и классифицировать их. Такие глубокие сети позволяют проводить обучение полностью от начала до конца, потому что вместо того, чтобы учиться распознавать выходную категорию по функциям, созданным вручную, они учатся распознавать ее непосредственно из входного сигнала. Таким образом, в глубоком обучении задача ручного инжиниринга предметно-ориентированных функций заменяется на разработку надежных глубоких нейронных архитектур.

Варианты ИИ

Можно рассмотреть следующие варианты ИИ:

1. Методы машинного обучения (ML), анализирующие структурированные данные, такие как изображения, генетические и EP-данные (о которых изложено выше).

2. Методы обработки естественного языка (Natural Language Processing, NLP), которые играют важную роль в анализе и извлечении информации из неструктурированных медицинских данных [12].

Методы обработки естественного языка включают:

- токенизацию — разбиение текста на отдельные слова или токены для дальнейшей обработки;
- лемматизацию и стемминг — приведение слов к их базовым формам (леммам) или усечение слов до их основы (стемминг) для уменьшения размерности и улучшения анализа;
- извлечение ключевых фраз и терминов — выделение наиболее важных слов или фраз, которые могут содержать информацию о диагнозах, симптомах, лечении и других меди-

цинских концепциях;

- синтаксический анализ — построение деревьев зависимостей или грамматических структур для понимания синтаксической структуры предложений и выделения важных отношений между словами;

- семантический анализ — анализ значения слов и фраз для понимания их контекста и смысла в конкретной медицинской области;

- извлечение информации — автоматическое извлечение структурированной информации из текста, такой как диагнозы, лечение, возраст и другие медицинские параметры;

- классификацию текста — определение категорий или тегирование текста для его последующей обработки и анализа;

- именованные сущности — распознавание и классификация именованных сущностей, таких как имена пациентов, медицинские термины, лекарственные препараты и т. д.

Эти методы могут быть применены в различных задачах, таких как извлечение информации из клинических записей, автоматическое заполнение электронных медицинских карт, анализ научных статей и медицинских журналов, а также для создания интеллектуальных систем поддержки принятия решений в медицине [1, 3].

Выбор конкретной модели ИИ зависит от специфики данных, целей задачи, объема доступных данных для обучения, а также от требуемой интерпретируемости модели. Также важно учитывать, что для построения эффективной модели может потребоваться тщательная предварительная обработка данных, включая нормализацию, обработку пропущенных значений и выбор значимых признаков.

Применение ИИ в медицине

В наши дни ИИ становится весьма популярным в здравоохранении, в том числе в офтальмологии.

Основные области применения ИИ в здравоохранении включают [1, 2]:

- диспансерное наблюдение и массовые осмотры;

- диагностическую визуализацию для анализа медицинских изображений;

- обработку и анализ лабораторных данных;

- электродиагностику для оценки электрической активности организма;

- генетическую диагностику и анализ генетической информации;

- использование клинических данных для прогнозирования и диагностики заболеваний;

- создание и анализ примечаний при эксплуатации медицинских устройств и оборудования;

- управление и обработку электронных ме-

дицинских карт для хранения и доступа к медицинской информации пациентов.

В рамках данного исследования рассмотрены возможности использования следующих вариантов ИИ:

1. Математические модели.

2. Рекуррентные нейронные сети.

Примеры использования ИИ в офтальмологии

Использование ИИ в офтальмологии можно показать на примере модели «скрытый Марков» [13, 14]. Статистические модели, такие как скрытые марковские модели (СММ), позволяют извлекать скрытую информацию из наблюдаемых последовательных атрибутов или символов. Названные в честь русского математика Андрея Андреевича Маркова, эти модели нашли применение в различных областях, включая распознавание речи, анализ биологических нуклеотидных последовательностей, предсказание экзонов и интронов в ДНК, идентификацию функциональных мотивов (доменов) в белках и выравнивание двух последовательностей. Эффективная модель СММ имитирует источник реального мира, преобразуя наблюдаемые данные в символы. Методы машинного обучения, основанные на СММ, успешно решают различные задачи, включая распознавание речи, оптическое распознавание символов, биоинформационные задачи, такие как генетический анализ, и проблемы вычислительной биологии. В рамках скрытых марковских моделей дискретный случайный процесс проходит через серию «скрытых» от наблюдателя состояний, генерируя выходные данные, которые представляют собой решение проблемы. Каждое скрытое состояние генерирует символ, представляющий элементарную единицу моделируемых данных. Это мощный метод, используемый в случаях, когда можно вычислить вероятность последовательности наблюдаемых событий. Некоторые интересующие события скрыты и не наблюдаются непосредственно. СММ позволяют нам говорить как о наблюдаемых, так и о скрытых событиях, что аналогично скрытым слоям в нейронных сетях. Первым шагом в построении СММ является создание матрицы вероятности перехода, представляющей вероятность перехода из одного состояния в другое [13, 14]. В рамках скрытых марковских моделей интересующие переменные и вычисления включают в себя последовательность наблюдений, взятых из словаря, и последовательность вероятностей наблюдения, называемую вероятностями выбросов. Каждая вероятность выброса выражает вероятность того, что наблюдение будет сгенерировано из данного состояния из начальных распределений вероят-

ностей по обоим состояниям. В частности, СММ первого порядка предполагает, что вероятность конкретного состояния зависит только от предыдущего состояния и не зависит от какого-либо другого состояния. Это позволяет моделировать простые зависимости между состояниями. Однако другие методы могут быть смоделированы для более сложных сценариев, где зависимости между состояниями более сложны.

Алгоритм искусственного интеллекта IDx-DR, предназначенный для анализа изображений сетчатки, полученных с помощью камеры Topcon NW400 и загруженных в «облако», стал первым медицинским устройством, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для применения искусственного интеллекта в диагностике диабетической ретинопатии легкой степени у взрослых с диабетом в апреле 2018 г. [13, 14].

Кроме того, была разработана «суперформула» ИОЛ, представляющая собой трехмерную структуру, основанную на сходстве формул ИОЛ. Она была создана путем объединения современных формул, таких как Хоффер К., Холладей I, Холладей I с поправкой Коха, с формулой Хейгиса. Данная «суперформула» позволяет рассчитывать силу ИОЛ для всех типов глаз [18].

В настоящее время ведется активная разработка алгоритмов для диагностики экстремических состояний роговицы и глаукомы. Литман Т. и соавторы применили искусственные нейронные сети для диагностики глаукомы на основе полей зрения у 106 пациентов с глаукомой и 249 человек в контрольных группах и сообщили, что алгоритм превзошел глобальные индексы при высокой специфичности (90–95 %) [18].

Кроме того, Li F. и соавторы использовали алгоритм глубокого обучения для функциональной диагностики глаукомы на основе 4012 изображений отклонений шаблона и заявили о точности 87,60 % (чувствительность — 93,20 %, специфичность — 82,60 %) [19].

Оба этих исследования демонстрируют высокую эффективность алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике глаукомы и других заболеваний глаз.

В настоящее время ведется активная разработка алгоритмов для диагностики глаукомы и прогнозирования ее прогрессирования. Yousefi S. et al. провели поперечное исследование 677 пациентов и 1146 человек из контрольной группы, используя методы обучения полей зрения без учителя для прогнозирования прогрессирования глаукомы с чувствительностью 87 % и специфичностью 96 % [20]. Было показано, что машинное обучение без учителя последовательно выявляло прогрессирование

глаукомы намного раньше, чем традиционные методы.

Кроме того, прогнозирование прогрессирования с использованием поля зрения Хамфри, даже алгоритма 24–2 с глубоким обучением, может быть сделано на пять с половиной лет раньше, чем традиционные методы [21]. Mardin S. et al. комбинировали изображения конфокального лазерного сканирующего офтальмоскопа с полями зрения с использованием классификатора машинного обучения, получив площадь под кривой (AUROC) 0,977 (чувствительность — 95 %, специфичность — 91 %) [22].

Преимущество искусственного интеллекта (ИИ) заключается в том, что он может использовать данные большого разнообразия и изменчивости для моделирования результатов и их прогнозирования. Даже генетические данные можно будет использовать для стратификации риска после завершения картирования [23, 24].

Выбор архитектуры ИИ для обеспечения прогноза удовлетворенности пациентов результатом коррекции афакии

Математические модели ИИ. Искусственный интеллект может быть представлен следующими математическими моделями:

1. Линейная регрессия — это метод моделирования линейной зависимости между одной или несколькими объясняющими переменными и зависимой переменной или скалярным откликом. Простая линейная регрессия исследует связь между зависимой переменной и одной объясняющей переменной, тогда как в множественной линейной регрессии рассматривается влияние более чем одной объясняющей переменной на зависимую переменную. В случае многомерной линейной регрессии несколько зависимых переменных могут быть прогнозированы с использованием различных объясняющих переменных, которые могут коррелировать между собой. Это уравнение можно использовать для прогнозирования в узком смысле статистики, и оно является одним из самых простых инструментов, используемых для построения функций или уравнений, объясняющих результаты или зависимую переменную на основе независимых переменных. Результат можно представить в виде уравнения:

Зависимая переменная = Константа + (Наклон × Независимая переменная) + Ошибка.

«Константа» представляет собой значение зависимой переменной, когда все независимые переменные равны нулю, «Наклон» показывает, как изменяется зависимая переменная при изменении независимой переменной, а «Ошибка» от-

ражает разницу между реальными значениями и значениями, предсказанными моделью [1, 4]. Позволяет изучить любое количество независимых переменных, попытаться уменьшить ошибку.

2. Логистическая регрессия. Логистическая модель, или логит-модель, используется в случаях, когда зависимая переменная имеет биномиальное распределение, что означает, что она может принимать только два значения, например «да» или «нет», « пройден » или « не пройден », « жив » или « мертв », « здоров » или « болен ». Логистическая модель прогнозирует вероятность того, что наблюдение относится к определенной категории (например, « да » или « пройден ») на основе значений независимых переменных. Вероятности, предсказываемые логистической моделью, находятся в диапазоне от 0 до 1, и их сумма для каждого наблюдения равна 1. Это делает логистическую модель особенно полезной для моделирования бинарных и категориальных данных. Логистическая регрессия представляет собой статистическую модель, которая использует логистическую функцию для моделирования вероятности бинарной зависимой переменной. Логарифм шансов (логит) для зависимой переменной обычно выражается как линейная комбинация одной или нескольких независимых переменных или предсказателей [15].

Нейронная сеть как вариант ИИ. Нейронные сети являются мощным инструментом для распознавания и обработки шаблонов. Их архитектура действительно напоминает сеть нейронов или цепь нейронов, где каждый нейрон или узел обрабатывает информацию и передает ее дальше по сети. Нейронные сети состоят из искусственных нейронов, или узлов, которые объединены в слои: входной, скрытые и выходной.

Скрытые слои имеют веса, которые являются параметрами модели, присваиваемыми каждому связанному с узлом входному сигналу. Эти веса позволяют моделировать сложные математические функции, приспосабливаясь к данным. Положительные и отрицательные веса влияют на силу связи между нейронами: положительный вес усиливает связь (возбуждение), а отрицательный — ослабляет (торможение).

Входные данные, передаваемые через нейронную сеть, подвергаются линейной комбинации с весами, прикрепленными к скрытым слоям, после чего происходит активация функции активации. Это позволяет сети изучать сложные зависимости и распознавать шаблоны в данных.

Нейронные сети широко используются как инструменты для кластеризации и классификации данных. В кластеризации они могут помочь группировать немаркированные данные, определяя сходство между ними на основе входных ха-

рактеристик. Например, методы кластеризации, такие как самоорганизующиеся карты Кохонена, могут использовать нейронные сети для создания топологических карт, отображающих сходство между различными кластерами данных.

В классификации нейронные сети также играют важную роль. Они могут быть обучены на маркированных данных, чтобы выявлять закономерности и паттерны, которые помогут классифицировать новые, неизвестные данные. Примером может быть использование сверточных нейронных сетей для классификации изображений, где сеть обучается распознавать определенные признаки и объекты на изображениях [17].

Примерами общедоступных глубоких нейронных сетей, таких как сверточные нейронные сети, являются GoogleNet, AlexNet и VGGNet. Также можно использовать такое программное обеспечение, как Caffe и Tensorflow.

Таким образом, для построения прогноза лечения пациента на основе анализа количественных и качественных показателей можно рассмотреть несколько типов нейронных сетей в зависимости от конкретных требований задачи:

1. Многослойный перцептрон (MLP). Это классическая нейронная сеть прямого распространения, которая хорошо подходит для задач классификации и регрессии. Она может быть эффективна при прогнозировании результатов лечения на основе множества входных признаков.

2. Рекуррентные нейронные сети (RNN). Если имеется временная зависимость между данными или последовательностью событий, например, в случае анализа динамики заболевания или протекания лечения во времени, то RNN могут быть эффективными инструментами.

3. Глубокие нейронные сети (DNN). Если задача требует анализа сложных взаимосвязей между множеством признаков, глубокие нейронные сети с множеством слоев могут быть эффективны.

4. Гибридные модели. Можно использовать комбинацию различных типов нейронных сетей или добавить дополнительные компоненты, такие как attention-механизмы или автоэнкодеры, чтобы улучшить производительность модели [16].

Заключение

Искусственный интеллект представляет собой процесс применения вычислительных мощностей компьютерных систем для выполнения разнообразных задач. В последние годы ИИ, обладая потенциалом значительно улучшить качество медицинской помощи, активно внедряется в практику для обеспечения высокой точности диагностических процедур.

Применение искусственного интеллекта в здравоохранении обладает значительным потенциалом для улучшения качества медицинских услуг и оптимизации процессов диагностики и лечения. Тем не менее эффективность внедрения технологий ИИ в данной области в значительной степени зависит от доступности и качества медицинских данных. Высококачественные и хорошо структурированные данные являются основой для обучения алгоритмов машинного обучения и повышения их предсказательной способности.

Ключевыми аспектами, способствующими успешной интеграции ИИ в медицинскую практику, являются процессы сбора, хранения, подготовки и анализа данных. Необходимо разработать и внедрить стандарты, обеспечивающие унификацию клинической терминологии. Это позволит обеспечить совместимость и интероперабельность данных, что, в свою очередь, будет способствовать эффективному обмену информацией между различными информационными системами и платформами здравоохранения.

Также критически важно обеспечить соблюдение биоэтических норм и стандартов при об-

работке и использовании медицинских данных. Этические и правовые аспекты применения ИИ должны быть учтены на всех этапах — от первоначального сбора данных до их анализа и применения для клинических решений. Это включает в себя прозрачность процессов, информированное согласие пациентов, а также защиту конфиденциальности и персональных данных.

Таким образом, для реализации полного потенциала ИИ в здравоохранении необходим комплексный подход, включающий как технологические, так и этические аспекты, что позволит создать надежную и эффективную экосистему для применения инновационных решений в области медицины.

Для определения вероятности удовлетворения пациентов от хирургического устранения афакии и прогнозирования результата получения таргетной рефракции можно использовать математические модели прогноза, но наиболее актуальным представляется использование (создание) авторских программных средств на базе нейронных сетей.

Список литературы / References

- Петров С.Ю., Козлова И.В., Полева Р.П. Катаракта: современный взгляд на консервативные подходы к лечению. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(4):206-210.
Petrov SY, Kozlova IV, Poleva RP. Cataract: a modern view on conservative approaches to treatment. *Clin Ophthalmol*. 2019;19(4):206-210. (In Russ.).
- Киселева Т.Н., Оганесян О.Г., Романова Л.И. и др. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(1):35-42.
DOI: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42>
Kiseleva TN, Oganesyanyan OG, Romanova LI, et al. Optical biometry of the eye: principle and diagnostic capabilities of the method. *Russ Pediatr Ophthalmol*. 2017;12(1):35-42. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42>
- Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н.А. Сравнение результатов биометрии глаза при использовании различных приборов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;2(68):53-54.
DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ16091175.2017.2.53-55>
Kulikov AN, Kokareva EV, Kotova NA. Comparison of eye biometry results using different instruments. *Pacific Med J*. 2017;2(68):53-54. (In Russ.).
- Маковкин Е.М. Клиническое значение величины отклонения зрительной оси глазного яблока от его анатомической оси. *Вестник ВолГМУ*. 2008;1(25):77-79.
Makovkin EM. Clinical significance of the deviation of the visual axis of the eyeball from its anatomical axis. *Vestn VolGМУ*. 2008;1(25):77-79. (In Russ.).
- Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):1-18.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>
- Guidance for industry: Electronic source data in clinical investigations, 2013. [Electronic resource]. [accessed 2024 Sep 2]. Available from: https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/Guidance-Electronic-Source-Data-in-Clinical-Investigations_2013.pdf
- Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.393>
- Baxt WG. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115(11):843-848.
DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-11-843>
- Maclin PS, Dempsey J, Brooks J, Rand J. Using neural networks to diagnose cancer. *J Med Syst*. 1991;15(1):11-19.
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00993877>
- Gardner GG, Keating D, Williamson TH, Elliott AT. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. *Br J Ophthalmol*. 1996;11:940-944.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.80.11.940>
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444.
DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- Bali J, Kant A, editors. *Basics of Biostatistics: A Manual for the Medical Practitioners*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. 556 p.
- Parsian M, editor. *Data Algorithms*. Sebastopol, CA: O'Reilly Media, Inc.; 2015. 778 p.
- Ma Y, Guo G, editors. *Support Vector Machines Applications*. New York: Springer; 2014. 302 p.
- Patel V, Shortliffe E, Stefanelli M, Szolovits P, Berthold M, Bellazzi R, et al. The coming of age of artificial intelligence in medicine. *Artif Intell Med*. 2009;46:5-17.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.07.017>
- Shahid N, Rappon T, Berta W. Applications of artificial neural networks in health care organizational decision-making: A scoping review. *PLoS One*. 2019;14(2):1-22.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212356>
- Ladas JG, Siddiqui AA, Devgan U, Jun AS. A 3-D 'Super Surface' combining modern intraocular lens formulas to generate a 'super formula' and maximize accuracy. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1431-6.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3832>

18. Lietman T, Eng J, Katz J, Quigley HA. Neural networks for visual field analysis: How do they compare with other algorithms. *J Glaucoma*. 1999;8:77-80.

19. Li F, Wang Z, Qu G, Song D, Yuan Y, Xu Y, et al. Automatic differentiation of glaucoma visual field from nonglaucoma visual field using deep convolutional neural network. *BMC Med Imaging*. 2018;35(18):1-7.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12880-018-0273-5>

20. Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y, Sugiura H, Asaoka R, Murata H, et al. Detection of longitudinal visual field progression in glaucoma using machine learning. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:71-79.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.06.007>

21. Wen JC, Lee CS, Keane PA, Xiao S, Rokem AS, Chen PP, et al. Forecasting future Humphrey visual fields using deep learning. *PLoS One*. 2019;14(2):1-14.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214875>

22. Mardin CY, Peters A, Horn F, Jünemann AG, Lausen B. Improving glaucoma diagnosis by the combination of perimetry and HRT measurements. *J Glaucoma*. 2006;15(4):299-305.

DOI: <https://doi.org/10.1097/01.iig.0000212232.03664.ee>

23. Burdon KP, Mitchell P, Lee A, Healey PR, White AJ, Rochtchina E, et al. Association of open-angle glaucoma loci with incident glaucoma in the Blue Mountains eye study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:31-36.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.020>

24. Bali J, Garg R, Bali R. Artificial intelligence (AI) in healthcare and biomedical research: Why a strong computational/ AI bioethics framework is required. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:3-6.

DOI: https://doi.org/10.4103/ij.o.IJO_1292_18

Информация об авторах / Information about authors

Красильникова Виктория Леонидовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-2616>

e-mail: Krasilnikova_vik@mail.ru

Дудич Оксана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6554-3230>

e-mail: Oksana_s20@mail.ru

Гридюшко Сергей Михайлович, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза № 2, У «Гомельская областная специализированная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9013-6616>

e-mail: Grd.sergey8@gmail.com

Viktoria L. Krasilnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Ophthalmology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-2616>

e-mail: Krasilnikova_vik@mail.ru

Oksana N. Dudich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6554-3230>

e-mail: Oksana_s20@mail.ru

Sergey M. Gridjushko, Ophthalmologist at the Department of Eye Microsurgery No. 2, Gomel Regional Specialized Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9013-6616>

e-mail: Grd.sergey8@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гридюшко Сергей Михайлович

e-mail: Grd.sergey8@gmail.com

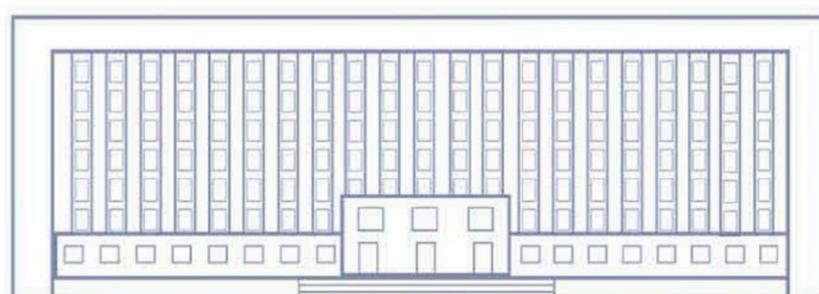
Sergey M. Gridjushko

e-mail: Grd.sergey8@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 09.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 10.09.2024

Принята к публикации / Revised 13.12.2024



GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY

ISSN 2220-0967

