



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

2
2021

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 2 (2021)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Маринкин И.О., проф. (Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., проф. (Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., проф. (Россия)

Савченко С.В., проф. (Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Максимова Е.А. (Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Афтанас Л.И., акад. РАН (Россия)

Вагенленер Ф., проф. (Германия)

Власов В.В., акад. РАН (Россия)

Воевода М.И., акад. РАН (Россия)

Громб С., проф. (Франция)

Дорофеев С.Б., канд. мед. наук (Россия)

Дыгай А.М., акад. РАН (Россия)

Жданов В.В., проф. (Россия)

Мюир Х.А., проф. (США)

Нильсон П.М., проф. (Швеция)

Ружичка Т., проф. (Германия)

Семенов В.М., проф. (Беларусь)

Федерико М., проф. (Италия)

Черных Е.Р., акад. РАН (Россия)

Шайдаров М.З., проф., чл.-кор. НАН РК
(Казахстан)

Шкурупий В.А., акад. РАН (Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Биттер И., проф. (Венгрия)

Бьерклунд Йохансен Т.Е., проф. (Норвегия)

Галицкий Ф.А., проф. (Казахстан)

Генералов И.И., проф. (Беларусь)

Зонова Е.В., проф. (Россия)

Карабинцева Н.О., проф. (Россия)

Климонтон В.В., проф. (Россия)

Ковынев И.Б., проф. (Россия)

Кондюрина Е.Г., проф. (Россия)

Кохно В.Н., проф. (Россия)

Краснов В.А., проф. (Россия)

CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL

Marinkin I.O., Prof. (Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., Prof. (Russia)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Kuznetsova V.G., Prof. (Russia)

Savchenko S.V., Prof. (Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Maksimova E.A. (Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aftanas L.I., Academician of RAS (Russia)

Wagenlehner F., Prof. (Germany)

Vlasov V.V., Academician of RAS (Russia)

Voevoda M.I., Academician of RAS (Russia)

Gromb S., Prof. (France)

Dorofeev S.B., Cand. Sci. (Med.) (Russia)

Dygay A.M., Academician of RAS (Russia)

Zhdanov V.V., Prof. (Russia)

Muir H.A., Prof. (USA)

Nilsson P.M., Prof. (Sweden)

Ruzicka T., Prof. (Germany)

Semenov V.M., Prof. (Belarus)

Federico M., Prof. (Italy)

Chernykh E.R., Academician of RAS (Russia)

Shaydarov M.Z., Prof., Corresponding Member of NAS RK
(Kazakhstan)

Shkurupiy V.A., Academician of RAS (Russia)

EDITORIAL BOARD

Bitter I., Prof. (Hungary)

Bjerkklund Johansen T.E., Prof. (Norway)

Galitsky F.A., Prof. (Kazakhstan)

Generalov I.I., Prof. (Belarus)

Zonova E.V., Prof. (Russia)

Karabinceva N.O., Prof. (Russia)

Klimontov V.V., Prof. (Russia)

Kovynev I.B., Prof. (Russia)

Kondyurina E.G., Prof. (Russia)

Kohno V.N., Prof. (Russia)

Krasnov V.A., Prof. (Russia)

Кривцова Л.А., проф. (Россия)
Кульчавеня Е.В., проф. (Россия)
Логвинов С.В., проф. (Россия)
Мадонов П.Г., проф. (Россия)
Надеев А.П., проф. (Россия)
Новоселов В.П., проф. (Россия)
Овчинников А.А., проф. (Россия)
Осипенко М.Ф., проф. (Россия)
Петрек М., проф. (Чехия)
Потеряева Е.Л., проф. (Россия)
Соколова Т.М., проф. (Россия)
Хрянин А.А., проф. (Россия)
Чернов М.Ф., проф. (Япония)
Черных В.В., проф. (Россия)
Чикинев Ю.В., проф. (Россия)
Шпагина Л.А., проф. (Россия)
Яхонтов Д.А., проф. (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: http://jsms.ngmu.ru

Krivtsova L.A., Prof. (Russia)
Kulchavenya E.V., Prof. (Russia)
Logvinov S.V., Prof. (Russia)
Madonov P.G., Prof. (Russia)
Nadeev A.P., Prof. (Russia)
Novoselov V.P., Prof. (Russia)
Ovchinnikov A.A., Prof. (Russia)
Osipenko M.F., Prof. (Russia)
Petrek M., Prof. (Czechia)
Poteryaeva E.L., Prof. (Russia)
Sokolova T.M., Prof. (Russia)
Hryanin A.A., Prof. (Russia)
Chernov M.F., Prof. (Japan)
Chernykh V.V., Prof. (Russia)
Chikinev Yu.V., Prof. (Russia)
Shpagina L.A., Prof. (Russia)
Yahontov D.A., Prof. (Russia)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: http://jsms.ngmu.ru



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCHES

- Атопический дерматит у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела: клинические, антропометрические данные, психоэмоциональный статус и предикторы эффективного лечения**
Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю., Решетникова Т.Б.
- Влияние интоксикации сероуглеродом на биохимические показатели крови и их коррекция растительными фенольными соединениями в эксперименте**
Другова Е.С., Кушнерова Н.Ф., Мерзляков В.Ю., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Момот Т.В.
- Особенности показателей эффективности оздоровления детей в стационарных организациях отдыха и оздоровления в период пандемии COVID-19**
Новикова И.И., Юрк Д.Е., Михеев В.Н., Сорокина А.В., Ивлева Г.П.
- Комплексный анализ ассортимента серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в России**
Нягматуллина В.Р., Егорова С.Н., Чувашова Д.П., Филиппов Ю.В.
- Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**
Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В.
- Морфологическая оценка слизистых мочевого пузыря и влагалища при хроническом цистите у женщин**
Титяев И.И., Удалов К.В., Айзикович Б.И., Савченко С.В., Морозов Д.В.
- Гранулематоз как компонент пролиферативных реакций в печени и поджелудочной железе после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза**
Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Куликова С.В., Косикина А.В., Вихарева Л.В., Бычков В.Г.
- Atopic dermatitis in children and adolescents with obesity and overweight: clinical, anthropometric data, psycho-emotional status and predictors of effective treatment**
Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu., Reshetnikova T.B.
- Influence of carbon disulfide intoxication on blood biochemical parameters and their correction by plant phenolic compounds in experiment**
Drugova E.S., Kushnerova N.F., Merzlyakov V.Yu., Fomenko S.E., Sprygina V.G., Momot T.V.
- Features of the efficiency indicators of children's health improvement in stationary recreation and health promotion organizations during the COVID-19 pandemic**
Novikova I.I., Yurk D.E., Mikheev V.N., Sorokina A.V., Ivleva G.P.
- Comprehensive analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in Russia**
Niagmatullina V.R., Egorova S.N., Chuvashova D.P., Filippov Yu.V.
- Predictive capabilities of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus**
Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V.
- Morphological assessment of the mucous membranes of the bladder and vagina in chronic cystitis in women**
Tityaev I.I., Udalov K.V., Aizikovich B.I., Savchenko S.V., Morozov D.V.
- Granulomatosis as a component of proliferative reactions in the liver and pancreas after partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis**
Lazarev S.D., Uruzbaev R.M., Khadiyeva E.D., Kulikova S.V., Kosikina A.V., Vikhareva L.V., Bychkov V.G.

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Рак (краткий обзор)**
Мимун Н., Баху М.В., Букхекем С., Маруф Н.У., Келеф Д., Каиди Р.
- Параметры спермограммы и генетические аномалии**
Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Максимова Ю.В., Кноль С.А.
- Исследование ISCHEMIA. Взаимоотношение консервативного и интервенционного подходов к лечению стабильной ишемической болезни сердца. Ишемия миокарда при неструктурном поражении коронарных артерий (INOCA)**
Яхонтов Д.А., Останина Ю.О.
- Возможности применения нейросетей в оценке результатов внутрисосудистого ультразвукового исследования (обзор литературы)**
Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Ковалёв Е.А.
- Cancer at a glance**
Mimoun N., Bahouh M.W., Boukhechem S., Marouf N.O., Khelef D., Kaïdi R.
- Spermogram parameters and genetic abnormalities**
Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Maksimova Yu.V., Knol' S.A.
- ISCHEMIA trial. The relationship between medical and interventional approach to stable ischemic heart disease treatment. Myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA)**
Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O.
- Possibilities of neural networks application in assessing the results of intravascular ultrasound (literature review)**
Madonov P.G., Khidirova L.D., Kovalev E.A.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

POINT OF VIEW

- Аптечный бизнес и его социальная ответственность**
Карева Н.Н., Швецова В.Д.
- Pharmacy business and its social responsibility**
Kareva N.N., Shvetsova V.D.

Атопический дерматит у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела: клинические, антропометрические данные, психоэмоциональный статус и предикторы эффективного лечения

Немчанинова О.Б.¹, Долгих М.Ю.², Решетникова Т.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус» (Новосибирск)

Atopic dermatitis in children and adolescents with obesity and overweight: clinical, anthropometric data, psycho-emotional status and predictors of effective treatment

Nemchaninova O.B.¹, Dolgikh M.Yu.², Reshetnikova T.B.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Juventus, Center for Reproductive Health of Adolescents (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты комплексного анализа клинических, антропометрических данных и оценки психоэмоционального статуса 62 детей и подростков (средний возраст 11.8 ± 3.0 года) с атопическим дерматитом и избыточной массой тела или ожирением различной степени (основная группа). В контрольную группу вошли 60 пациентов (средний возраст 10.1 ± 3.6 года) с атопическим дерматитом и массой тела, соответствующей возрастным и половым нормам.

В основной группе 45.2 % составили дети и подростки с избыточной массой тела, а с ожирением 1, 2 и 3-й степени — 25.8, 11.3 и 17.7 % соответственно. Тяжелое течение дерматоза в основной группе регистрировалось чаще, чем в группе контроля, в 1.4 раза. С помощью однофакторного анализа предикторов эффективности лечения выявлено, что снижение массы тела и улучшение психоэмоционального состояния позволяют значительно повысить эффективность лечения атопического дерматита у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, что свидетельствует о целесообразности взаимодействия дерматолога, эндокринолога и психотерапевта в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: атопический дерматит, ожирение, избыточная масса тела, дети, подростки, тест Люшера, отношение шансов.

ABSTRACT

The results of a comprehensive analysis of clinical, anthropometric data and an assessment of the psycho-emotional status of 62 children and adolescents (mean age 11.8 ± 3.0 years) with atopic dermatitis and overweight or varying degrees of obesity (the main group) are presented. The control group included 60 patients (mean age 10.1 ± 3.6 years) with atopic dermatitis and body weight corresponding to age and gender standards.

In the main group, 45.2% were children and adolescents with overweight, and with first-, second- and third-degree obesity were 25.8, 11.3 and 17.7% respectively. The severe course of dermatosis in the main group was recorded 1.4 times more often than in the control group. With the aid of univariate analysis of the treatment efficacy predictors, it was revealed that weight loss and improvement in psycho-emotional state can significantly increase the treatment efficacy of

Поступила 26.03.2021
Принята 15.04.2021

Автор, ответственный за переписку
Долгих Мария Юрьевна: ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус». 630004, г. Новосибирск, ул. Ленина, 55.
E-mail: dolgikhmari@mail.ru

Received 26.03.2021
Accepted 15.04.2021

Corresponding author
Dolgikh Mariya Yurevna: Juventus, Center for Reproductive Health of Adolescents, 55, Lenina str., Novosibirsk, 630004, Russia.
E-mail: dolgikhmari@mail.ru

atopic dermatitis in children and adolescents with overweight and obesity, which indicates the advisability of interaction between a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist in the treatment of this category of patients.

Keywords: atopic dermatitis, obesity, overweight, children, adolescents, the Lüscher Color Test, odds ratio.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется зудом, хроническим рецидивирующим течением, а также возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Атопический дерматит занимает от 20 до 40 % в структуре кожных заболеваний, его распространенность среди детского населения составляет до 20 % [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 1 млрд чел. на планете имеют избыточную массу тела, в 2014 г. зарегистрировано более 500 млн больных ожирением, из них 30 млн — дети и подростки. По оценке ВОЗ к 2025 г. ожирение может наблюдаться у 70 млн детей до 5 лет [2]. Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков школьного возраста в настоящее время достигает 25–30 %. Среди основных факторов риска развития ожирения у детей имеют значение несбалансированное питание, низкая физическая активность, эмоциональные нагрузки, семейные традиции, изменения микрофлоры кишечника, внешние влияния (например, реклама нездорового питания) [3]. Кроме того, вес тела человека зависит и от генетических факторов [4]. Механизмы патогенетических взаимосвязей между кожной патологией и ожирением многообразны. Один из них заключается в нарушении у людей с ожирением водно-липидной мантии, что, в свою очередь, приводит к избыточной трансэпидермальной потере воды и нарушению барьерной функции кожи [5]. Эти же нарушения способствуют и развитию атопического дерматита.

Известно, что как заболевания кожи, особенно зудящие дерматозы, так и ожирение влияют не только на физическое состояние пациента, но и снижают качество жизни в любом возрасте. Это часто меняет психологию поведения человека, особенно ребенка и подростка, его эмоциональные реакции и роль в социальной жизни [6–9].

К настоящему времени проведено достаточное количество исследований, посвященных изучению связи поражений кожи и ожирения, но большинство из них касаются взрослых пациентов [10–13]. Исследований же, направленных на

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial genetically determined inflammatory skin disease characterized by itching, chronic recurrent course, as well as age-related features of localization and morphology of lesions. Atopic dermatitis occupies from 20 to 40% in the structure of skin diseases, its prevalence among the child population is up to 20% [1].

According to the World Health Organization (WHO), more than 1 billion people across the globe have overweight, in 2014 more than 500 million obese patients were registered, of which 30 million were children and adolescents. According to the WHO, by 2025, obesity can be observed in 70 million children under 5 years [2]. The prevalence of overweight and obesity among school-aged children and adolescents currently reaches 25–30%. Among the main risk factors for the development of obesity in children are unbalanced nutrition, low physical activity, emotional stress, family traditions, changes in the intestinal microflora, external influences (for example, advertising of unhealthy food) [3]. In addition, a person's body weight also depends on genetic factors [4]. The mechanisms of pathogenetic relationships between skin pathology and obesity are manifold. One of them is the disorder of the hydrolipidic mantle in obese people, which, in turn, leads to excessive transepidermal water loss and impaired skin barrier function [5]. These same disorders contribute to the development of atopic dermatitis.

It is known that both skin diseases, especially itching dermatoses, and obesity affect not only the physical condition of the patient, but also reduce the quality of life at any age. This often changes the psychology of human behavior, especially that of a child and adolescent, his emotional reactions and role in social life [6–9].

To date, a sufficient number of studies have been conducted to reveal the relationship between skin lesions and obesity, but most of them concern adult patients [10–13]. There are not many works aimed at studying skin pathology in obese or overweight children [14–16]. The psycho-emotional aspects of this problem, as well as the patterns of comprehensive treatment of dermatoses in obese and overweight

изучение патологии кожи у детей с ожирением или избыточной массой тела, не много [14–16]. Остаются неразработанными психоэмоциональные аспекты данной проблемы, а также технологии комплексного лечения дерматозов у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением с участием не только дерматолога, но и эндокринолога и психотерапевта. Таким образом, изложенные данные свидетельствуют об актуальности детализации клинических характеристик атопического дерматита у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, оценки их психоэмоционального состояния и поиска предикторов эффективного лечения данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе комплексного анализа клинических, антропометрических данных и оценки психоэмоционального статуса детализировать характер течения атопического дерматита у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением; определить предикторы эффективного лечения данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус» (Новосибирск), для оценки взаимосвязи дерматологической патологии и избыточной массы тела и ожирения была сформирована когорта из 270 чел. в возрасте 5–17 лет, имевших дерматологическую патологию и избыточную массу тела или конституционально-экзогенное ожирение 1–3-й степени (ст.), связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенностью (диагностировалось эндокринологом). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании (если пациент не достиг 15-летнего возраста, согласие на участие в исследовании подписывал его законный представитель). Критерии исключения из исследования: возраст младше 5 лет и старше 17 лет; нарушения режима лечения; беременность; лактация; алкогольная, наркотическая зависимость; прием лекарственных препаратов, которые могут влиять на течение основного заболевания; сопутствующие или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов); желание пациента выйти из исследования.

children and adolescents, with the participation of not only a dermatologist, but also an endocrinologist and a psychotherapist, remain undeveloped. Thus, the presented data indicate the relevance of the atopic dermatitis clinical characteristics detailing in obese and overweight children and adolescents, their psycho-emotional state assessment and searching for predictors of treatment efficacy in this category of patients.

AIM OF THE RESEARCH

On the basis of a comprehensive analysis of clinical, anthropometric data and assessment of the psycho-emotional status, to detail the course of atopic dermatitis in children and adolescents with overweight and obesity; identify predictors of the treatment efficacy for this category of patients.

MATERIALS AND METHODS

In order to assess the relationship between dermatological pathology and overweight and obesity, a cohort of 270 individuals aged 5–17 years was formed from patients with dermatological pathology and overweight or diet-induced obesity of the 1st to 3rd degree, associated with excess calorie intake under the conditions of hypodynamia and hereditary predisposition (diagnosed by an endocrinologist), who sought medical attention at the Juventus, Center for Reproductive Health of Adolescents (Novosibirsk). All study participants signed an informed consent to participate in the study (if the patient has not turned the age of 15, the consent to participate in the study was signed by his legal representative). Exclusion criteria from the study are age under 5 and over 17 years old; noncompliance with the treatment regimen; pregnancy; lactation; alcohol, drug addiction; medications that can affect the course of the underlying disease; concomitant or unstable general medical conditions (any diseases or conditions that, in the opinion of the researcher, make it difficult to interpret the results); the patient's desire to withdraw from the study.

The most common chronic dermatosis in the cohort was atopic dermatitis, which was diagnosed in 62 (23.0%) patients — these patients composed the main group of this study. The control group, comparable to the main one in terms of gender and age, included 60 patients with atopic dermatitis and with a body weight corresponding to age and gender norms.

Atopic dermatitis was diagnosed based on clinical diagnostic criteria using the SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) scale. The severity was as-

Наиболее распространенным хроническим дерматозом в когорте был атопический дерматит, который был диагностирован у 62 (23.0 %) пациентов — эти пациенты составили основную группу настоящего исследования. В контрольную группу, сопоставимую с основной по полу и возрасту, вошли 60 пациентов с атопическим дерматитом и с массой тела, соответствующей возрастным и половым нормам.

Диагностика атопического дерматита проводилась на основании клинических диагностических критериев с использованием шкалы SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Степень тяжести оценивалась по следующим критериям: легкое течение — преимущественно ограниченно-локализованные проявления кожного процесса, незначительный зуд кожи, обострения не чаще 1–2 раз в год, продолжительность рецидива до 1 мес, длительность ремиссии 8–10 мес и более, хороший эффект от проводимой терапии; среднетяжелое течение — распространенный характер поражения, частота обострений 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности, длительность ремиссии 2–3 мес, незначительный эффект от проводимой терапии; тяжелое течение — распространенный или диффузный характер поражения, выраженный зуд, приводящий к нарушению сна, частота обострений 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1.5 мес, лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение [17].

Для определения избыточной массы тела и ожирения использовались перцентильные таблицы или стандартные отклонения индекса массы тела (ИМТ) (SDS — standard deviation score), в которых учитываются рост, вес, пол и возраст ребенка. Для оценки эмоционального состояния пациентов и выявления внутриличностных конфликтов у детей и подростков проводился цветовой тест Люшера, который относится к проективным методам и основан на том, что цветовые предпочтения являются субъективными. Цветовые последовательности, составленные испытуемыми, соотносились с интерпретационным шаблоном:

4 балла — благоприятное эмоциональное состояние: в начале ряда — синий, желтый, фиолетовый цвета; в конце ряда — черный, серый, коричневый.

3 балла — удовлетворительное эмоциональное состояние: допускаются красный и зеленый цвета на первых позициях; смещение серого и коричневого в середину ряда.

2 балла — неудовлетворительное эмоциональное состояние, требуется помощь психолога:

сessed according to the following criteria: mild course is mainly limited localized manifestations of the skin process, slight itching of the skin, exacerbations no more than 1–2 times a year, duration of the relapse up to 1 month, duration of a remission $\geq$ 8–10 months, positive response to the therapy; moderate course means an extensive lesion, 3–4 exacerbations a year with an increase in their duration, the duration of a remission is 2–3 months, with minor response to conducted therapy; severe course means an extensive or diffuse lesion, severe itching leading to sleep disturbance, 5 exacerbations a year or more, the duration of a remission is 1–1.5 months, short-term and insignificant response to the therapy [17].

To determine overweight and obesity, percentile tables or standard deviations of body mass index (BMI) (SDS — standard deviation score) were used, which took into account the height, weight, gender and age of the child. To assess the emotional state of patients and reveal intrapersonal conflicts in children and adolescents, the Lüscher Color Test was performed, which belongs to projective methods and is based on the fact that color preferences are subjective. The color sequences compiled by the subjects were collated with the interpretation pattern:

4 points — a favorable emotional state: blue, yellow, violet colors at the beginning of the row; black, gray, brown at the end of the row.

3 points — a satisfactory emotional state: red and green colors are allowed in the first positions; shift of gray and brown to the middle of the row.

2 points — an unsatisfactory emotional state, help of a psychologist is required: shift of black to the middle of the row; blue, yellow, purple in the last positions.

1 point — a crisis state, help of a psychologist/psychologist is required: black and gray at the beginning of the row; the child refuses to do it.

The main group of the study (62 people) was divided by the envelope method into 2 groups. In the first group ($n = 31$), treatment was carried out only by a dermatologist, patients received conventional treatment for atopic dermatitis in accordance with the severity of the disease. In the second group ($n = 31$), in addition to the conventional treatment for atopic dermatitis, patients received medical care from an endocrinologist (recommendations on rational nutrition in accordance with the norms of physiological needs for energy and nutrients for children and adolescents, taking into account the age and gender of the child; individual recommendations on physical activity, taking into account the

смещение черного в середину ряда; синий, желтый, фиолетовый — на последних позициях.

1 балл — кризисное состояние, требуется помощь психолога/психотерапевта: черный и серый в начале ряда; ребенок отказывается от выполнения.

Основная группа исследования (62 чел.) была разделена конвертным методом на 2 группы. В первой группе ($n = 31$) лечение проводилось только врачом-дерматологом, пациенты получали стандартную терапию atopического дерматита в соответствии с тяжестью течения заболевания. Во второй группе ($n = 31$), помимо стандартной терапии atopического дерматита, пациенты получали лечебно-консультативную помощь эндокринолога (рекомендации по рациональному питанию в соответствии с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков с учетом возраста и пола ребенка; индивидуальные рекомендации по физическим нагрузкам с учетом интересов и возможностей ребенка; ведение индивидуального дневника) и психотерапевта (использовались методика психотерапевтического интервью либо другие формы работы с учетом индивидуальных потребностей пациента).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ SPSS Statistics 16.0 и Microsoft Excel 7.0. Оценка достоверной разницы проводилась с помощью углового критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Для выявления предикторных переменных использовалась простая бинарная логистическая регрессия (программное обеспечение RStudio 1.0.136, R packages 3.3.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов с АтД основной и контрольной групп в зависимости от пола, возраста и результатов антропометрических измерений представлено в табл. 1.

В основной группе исследования оказалось 32 девочки (51.6 %) и 30 мальчиков (48.4 %). Средний возраст пациентов в основной группе составил 11.8 ± 3.0 года. Контрольную группу составили 34 девочки (56.7 %) и 26 мальчиков (43.3 %). Средний возраст пациентов в контрольной группе 10.1 ± 3.6 года. Следовательно, группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таким образом, из 62 детей и подростков с atopическим дерматитом и массой тела, превышающей возрастные и половые нормы, 45.2 % составили дети и подростки с избыточной массой тела, а с ожирением 1, 2 и 3-й ст. — 25.8, 11.3 и 17.7 % соответственно.

interests and capabilities of the child; keeping an individual diary) and a psychotherapist (using the method of psychotherapeutic interviews or other forms of work, considering the individual needs of the patient).

The data were statistically processed using the SPSS Statistics 16.0 and Microsoft Excel 7.0 software. The assessment of the significant difference was carried out using the Fisher's test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Simple binary logistic regression (RStudio 1.0.136 software, R packages v. 3.3.1) was used to identify predictor variables.

RESULTS AND DISCUSSION

The distribution of patients with AD in the main and control groups depending on gender, age and results of anthropometric measurements are presented in Table 1.

The main group of the study included 32 girls (51.6%) and 30 boys (48.4%). The average age of patients in the main group was 11.8 ± 3.0 years. The control group consisted of 34 girls (56.7%) and 26 boys (43.3%). The average age of patients in the control group was 10.1 ± 3.6 years. Consequently, the groups were comparable in gender and age.

Thus, of 62 children and adolescents with atopical dermatitis and body weight exceeding age and gender norms, 45.2% were children and adolescents with overweight, and with obesity of the 1st, 2nd and 3rd degrees were 25.8, 11.3 and 17.7% respectively.

The distribution of patients in the main and control groups depending on the severity of AD is shown in Fig. 1.

If the mild course of AD in the main group was 1.3 times less than in the control, and the proportions of patients with a moderate course of the disease in both groups were comparable and did not have significant differences, then the severe course of dermatosis in the main group was recorded more often than in the control group by 1.4 times.

Thus, the proportion of patients in the main group who had overweight or first-degree obesity was 71%, 29% were diagnosed with the second- and third-degree obesity. The severe course of dermatosis in the main group was recorded 1.4 times more often than in the control group.

A comparative analysis of the treatment results of the main group patients, who were divided into two groups, was carried out: group 1 ($n = 31$) received the conventional therapy prescribed by a dermatologist in accordance with the severity of the disease;

Таблица 1. Распределение пациентов с АтД в зависимости от результатов антропометрических измерений, пола и возраста, абс. (%)**Table 1.** Distribution of patients with AD depending on the results of anthropometric measurements, gender and age, abs. (%)

Группа / Group	5–6 лет / years old		7–11 лет / years old		12–17 лет / years old	
	Ж/F	М/M	Ж/F	М/M	Ж/F	М/M
Основная / Main (n = 62):						
избыточная масса тела / overweight (n = 28)	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (14.3)	6 (21.4)	7 (25.0)	9 (32.1)
ожирение 1-й ст. / first-degree obesity (n = 16)	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	3 (18.7)	2 (12.5)	4 (25.0)
ожирение 2-й ст. / second-degree obesity (n = 7)	0	0	3 (42.9)	0	4 (57.1)	0
ожирение 3-й ст. / third-degree obesity (n = 11)	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	5 (45.4)
Контрольная / Control (n = 60)	10 (16.7)	6 (10.0)	12 (20.0)	9 (15.0)	12 (20.0)	11 (18.3)

Примечание. Ж — женский пол; М — мужской.

Notes. F — female; M — male.

Распределение больных основной и контрольной группы в зависимости от степени тяжести АтД представлено на рис. 1.

Если легкий вариант течения АтД в основной группе встречался в 1.3 раза реже, чем в контрольной, а доли пациентов со среднетяжелым вариантом течения заболевания в обеих группах были сопоставимы и не имели достоверных различий, то тяжелое течение дерматоза в основной группе регистрировалось чаще, чем в группе контроля в 1.4 раза.

Таким образом, доля пациентов основной группы, имевших избыточную массу тела или ожирение 1-й ст., составила 71 %, у 29 % было диагностировано ожирение 2 или 3-й ст. Тяжелое те-

group 2 (n = 31), in addition to the conventional therapy for AD, corresponding to the severity of the disease, received medical care from an endocrinologist and psychotherapist. The results of the atopic dermatitis severity assessment in patients of groups 1 and 2 one year after the start of the treatment are presented in Table 2.

On examination one year after the treatment, both groups of patients showed positive dynamics in the severity of atopic dermatitis: the number of patients with severe and moderate dermatosis decreased, the proportion of patients with mild course and having no clinical symptoms of the disease increased. However, the intensity of the above mentioned dynamics in the 1st and 2nd groups had signifi-

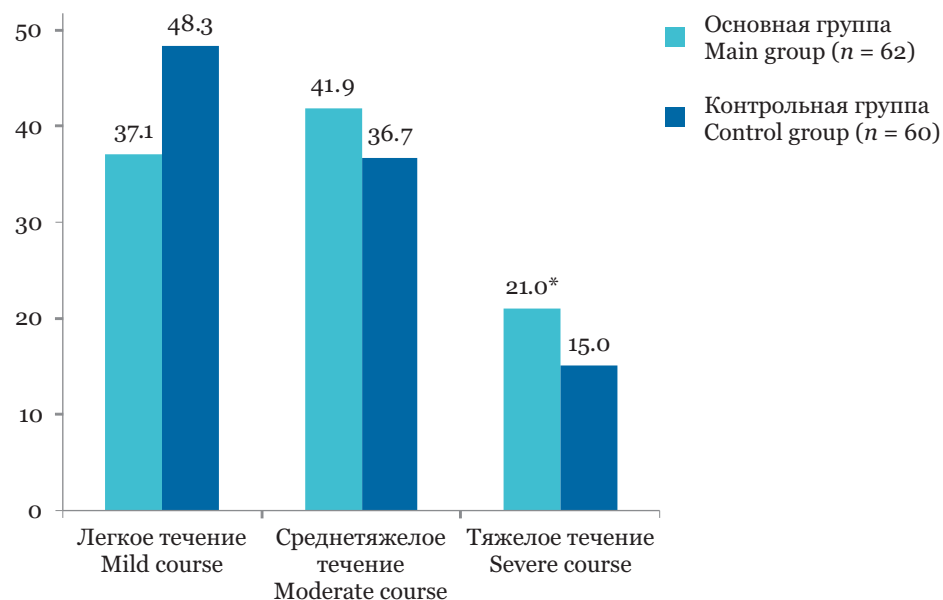
**Рис. 1.** Распределение больных основной и контрольной групп (%) в зависимости от степени тяжести атопического дерматита (*показатели, достоверно отличающиеся от контрольной группы ($p < 0.05$))**Fig. 1.** Distribution of patients in the main and control groups (%) depending on the severity of atopic dermatitis (*indicators differ significantly from those of the control group ($p < 0.05$))

Таблица 2. Результаты оценки степени тяжести атопического дерматита у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения, абс. (%)**Table 2.** The results of assessing the atopic dermatitis severity in patients of groups 1 and 2 one year after the start of the treatment, abs. (%)

Степень тяжести АД Severity of AD	1-я группа / Group 1 (n = 31)		2-я группа / Group 2 (n = 31)	
	до лечения before treatment	через год one year after	до лечения before treatment	через год one year after
Без клинических симптомов No clinical symptoms	0	4 (12.9)*	0	14 (45.2)**
Легкая / Mild	12 (38.7)	15 (48.4)*	11 (35.5)	15 (48.4)**
Средняя / Moderate	13 (41.9)	9 (29.0)*	13 (41.9)	1 (3.2)**
Тяжелая / Severe	6 (19.4)	3 (9.7)*	7 (22.6)	1 (3.2)**

*Показатели, достоверно отличающиеся от исходных ($p < 0.01$).Indicators that differ significantly from the baseline ($p < 0.01$).*Показатели, достоверно отличающиеся от показателей через год в 1-й группе ($p < 0.01$).Indicators that differ significantly from the 1st group's indicators after a year ($p < 0.01$).

чение дерматоза в основной группе регистрировалось чаще, чем в группе контроля, в 1.4 раза.

Был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов основной группы, которых разделили на две группы: 1-я группа ($n = 31$) получала стандартную терапию, назначенную дерматологом в соответствии со степенью тяжести заболевания; 2-я группа ($n = 31$), помимо стандартной терапии АД, соответствующей степени тяжести заболевания, получала лечебно-консультативную помощь эндокринолога и психотерапевта. Результаты оценки степени тяжести атопического дерматита у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения представлены в табл. 2.

При осмотре через год после лечения в обеих группах пациентов была зарегистрирована положительная динамика в оценке степени тяжести атопического дерматита: уменьшилось число больных с тяжелым и среднетяжелым течением дерматоза, увеличилась доля больных с легкой степенью тяжести и без клинических симптомов заболевания. Однако степень выраженности указанной динамики в 1-й и во 2-й группах имела достоверные отличия между собой. Так, через год после лечения у дерматолога, эндокринолога и психотерапевта у 45.2 % пациентов не отмечалось клинических симптомов АД, что в 3.5 раза превышало аналогичный показатель среди пациентов, лечившихся только у дерматолога. В то же время во 2-й группе значительно уменьшились доли больных со среднетяжелым и тяжелым АД (на 38.7 и 19.4 % соответственно).

Таким образом, при междисциплинарном взаимодействии дерматолога, эндокринолога и психотерапевта средняя степень тяжести АД регистрировалась в 9.1 раза реже, а тяжелая — в

cant differences. Thus, one year after treatment by a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, 45.2% of patients had no clinical symptoms of AD, which was 3.5 times higher than the same indicator among patients treated only by a dermatologist. At the same time, in group 2, the proportion of patients with moderate and severe AD decreased significantly (by 38.7 and 19.4% respectively).

Thus, during interdisciplinary interaction between a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, the medium severity of AD was recorded 9.1 times and the severe course — 3.0 times less often than in the group treated only by a dermatologist ($p < 0.01$).

The results of the assessment of anthropometric data in patients of groups 1 and 2 one year after the start of treatment are presented in Table 3.

When examined one year after the treatment, only two patients in group 1 showed a decrease in the obesity degree from the third to the second one. Anthropometric parameters among patients of group 2 differed from those in group 1 significantly. In 64.5% of patients treated by a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, a decrease in body weight was achieved, which corresponded to the indicators of the age/gender norm, while in group 1 such results were not noted. In group 2 the first- and second-degree obesity was recorded 6.1 and 2.0 times respectively less than in group 1 ($p < 0.05$). As a result of the interdisciplinary interaction of a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, after a year of treatment, not a single patient with the third-degree obesity was registered, while in the group treated only by a dermatologist, the proportion of such patients, although decreased by 6.5% from the baseline, still was 16.1%.

Таблица 3. Результаты оценки антропометрических данных у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения, абс. (%)**Table 3.** The results of the assessment of anthropometric data in patients of groups 1 and 2 one year after the start of the treatment, abs. (%)

Показатели массы тела Body mass indicators	1-я группа / Group 1 (n = 31)		2-я группа / Group 2 (n = 31)	
	до лечения before treatment	через год one year after	до лечения before treatment	через год one year after
В пределах нормы Within normal limits	0	0	0	20 (64.5)**
Избыточная масса тела Overweight	14 (45.2)	14 (45.2)	14 (45.2)	7 (22.6)**
Ожирение / Obesity:				
1-й ст. / 1 st degree	6 (19.4)	6 (19.4)	10 (32.3)	3 (9.7)**
2-й ст. / 2 nd degree	4 (12.9)	6 (19.4)	3 (9.7)	1 (3.2)**
3-й ст. / 3 rd degree	7 (22.6)	5 (16.1)*	4 (12.9)	0**

*Показатели, достоверно отличающиеся от исходных ($p < 0.05$).Indicators that differ significantly from the baseline ($p < 0.05$).*Показатели, достоверно отличающиеся от показателей через год после лечения в 1-й группе ($p < 0.05$).Indicators that differ significantly from the 1st group's indicators after a year ($p < 0.05$).

3.0 раза реже, чем в группе, получавшей лечение только у дерматолога ($p < 0.01$).

Результаты оценки антропометрических данных у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения представлены в табл. 3.

При осмотре через год после лечения в 1-й группе только у двух пациентов было зарегистрировано уменьшение степени ожирения с третьей до второй. Антропометрические параметры среди пациентов 2-й группы достоверно отличались от таковых в 1-й группе. У 64.5 % пациентов, получавших лечение у дерматолога, эндокринолога и психотерапевта, было достигнуто снижение массы тела до показателей возрастной/половой нормы, в то время как в 1-й группе подобных результатов не зафиксировано. Ожирение 2 и 3-й ст. во 2-й группе регистрировалось в 6.1 и в 2.0 раза реже соответственно, чем в 1-й группе ($p < 0.05$). В результате междисциплинарного взаимодействия дерматолога, эндокринолога и психотерапевта через год после лечения не было зарегистрировано ни одного пациента с ожирением 3-й ст., в то время как в группе, получавшей лечение только у дерматолога, доля таких пациентов хотя и снизилась на 6.5 % от исходного, но составила тем не менее лишь 16.1 %.

Результаты цветового теста Люшера у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения представлены в табл. 4.

В 1-й группе суммарная доля пациентов, набравших 1 и 2 балла через год после лечения, уменьшилась с 54.9 до 38.8 %, т.е. в 1.4 раза, а суммарная доля пациентов, набравших 3 и 4 балла, увеличилась с 45.2 до 61.3 % — также в 1.4 раза. Во 2-й группе в результате междисциплинарного

The results of the Lüscher Color Test in patients of groups 1 and 2 one year after the start of treatment are presented in Table 4.

A year after treatment in group 1, the total proportion of patients who scored 1 and 2 points decreased from 54.9 to 38.8%, i.e., 1.4 times, and the total proportion of patients who scored 3 and 4 points increased from 45.2 to 61.3%, i.e., 1.4 times also. One year after treatment in group 2, as a result of interdisciplinary interaction of a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, not a single Lüscher Color Test result of 1 or 2 points was recorded. The proportion of patients who scored 3 points decreased by 9.6%, which did not have a significant difference with the baseline data. The number of respondents who scored 4 points on the Lüscher Color Test and demonstrated a favorable emotional state, increased significantly — by 64.5%, that is by 21.2 times ($p < 0.01$).

To assess the effect of the comprehensive treatment by a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist, a decrease in body mass index (BMI) and an increase in points scored during Lüscher testing on the outcome of the AD treatment in children and adolescents with overweight and obesity, binomial logistic regressions were constructed and univariate analysis of predictors of treatment efficacy was carried out. The result of the therapy was assessed as unsatisfactory in the absence of improvement on the scale of severity during the follow-up period, as satisfactory — with presence of improvement on the scale of severity (Table 5).

The results of regression analysis showed that the treatment of atopic dermatitis in obese and overweight children and adolescents by a dermatologist,

Таблица 4. Результаты цветового теста Люшера у пациентов 1 и 2-й групп через год после начала лечения, абс. (%)**Table 4.** The results of the Lüscher Color Test in patients of groups 1 and 2 one year after the start of the treatment, abs. (%)

Результаты / Results	1-я группа / Group 1 (n = 31)		2-я группа / Group 2 (n = 31)	
	до лечения before treatment	через год one year after	до лечения before treatment	через год one year after
1 балл / point	3 (9.7)	2 (6.5)	2 (6.5)	0**
2 балла / points	14 (45.2)	10 (32.3)*	15 (48.4)	0**
3 балла / points	14 (45.2)	18 (58.1)*	13 (41.9)	10 (32.3)*
4 балла / points	0	1 (3.2)	1 (3.2)	21 (67.7)**

*Показатели, достоверно отличающиеся от исходных ($p < 0.05$).

Indicators that differ significantly from the baseline ($p < 0.05$).

*Показатели, достоверно отличающиеся от показателей через год после лечения в 1-й группе ($p < 0.05$).

Indicators that differ significantly from the 1st group's indicators after a year ($p < 0.05$).

взаимодействия дерматолога, эндокринолога и психотерапевта через год после лечения не было зарегистрировано ни одного результата теста Люшера в 1 или 2 балла. Доля пациентов, набравших 3 балла, уменьшилась на 9.6 %, что не имело достоверно значимой разницы с исходными данными. Значительно увеличилось количество респондентов, набравших 4 балла по тесту Люшера, продемонстрировавших благоприятное эмоциональное состояние, — на 64.5 %, т. е. в 21.2 раза ($p < 0.01$).

Для оценки влияния комплексного лечения у дерматолога, эндокринолога и психотерапевта, снижения индекса массы тела (ИМТ) и повышения баллов, набранных при тестировании по Люшеру, на результат лечения АтД у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением были построены биномиальные логистические регрессии и проведен однофакторный анализ предикторов эффективности лечения. Результат терапии оценивался как неудовлетворительный при отсутствии улучшения по шкале степени тяжести за период наблюдения, как удовлетворительный — при облегчении степени тяжести (табл. 5).

endocrinologist and psychotherapist increases the likelihood of a favorable outcome of AD treatment by 12.92 times (odds ratio 12.92; 95% confidence interval 4.00–41.42; $p < 0.001$). With a decrease in body weight and improvement in BMI by one category, the probability of a favorable treatment outcome increases 5.56 times (odds ratio 5.56; 95% confidence interval 2.31–13.39; $p = 0.0013$). An improvement in the Lüscher Color Test's result by 1 point increases the likelihood of a favorable treatment outcome by 2.84 times (odds ratio 2.84; 95% confidence interval 1.41–5.60, $p = 0.01$).

CONCLUSION

The efficacy of atopic dermatitis treatment in obese and overweight children and adolescents increases with a decrease in the patient's body weight and an improvement in his psycho-emotional state, which indicates the advisability of interdisciplinary interaction between a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist in the treatment of this category of patients.

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

Таблица 5. Однофакторный анализ предикторов эффективности лечения**Table 5.** Univariate analysis of predictors of treatment efficacy

Предиктор / Predictor	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p
Лечение у дерматолога, эндокринолога и психотерапевта Treatment by a dermatologist, endocrinologist and psychotherapist	12.92	4.00–41.42	<0.001
Снижение ИМТ Decrease in BMI	5.56	2.31–13.39	0.0013
Повышение баллов по тесту Люшера Increase points on the Lüscher Color Test	2.84	1.41–5.600	0.01

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Notes. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Результаты регрессионного анализа показали, что лечение атопического дерматита у детей и подростков с избыточной массой тела или ожирением у дерматолога, эндокринолога и психотерапевта увеличивает вероятность благоприятного результата лечения АтД в 12.92 раза (отношение шансов 12.92; 95% доверительный интервал 4.00–41.42; $p < 0.001$). При снижении массы тела на 1 категорию по ИМТ вероятность благоприятного результата лечения увеличивается в 5.56 раза (отношение шансов 5.56; 95% доверительный интервал 2.31–13.39; $p = 0.0013$). Улучшение результата теста Люшера на 1 балл повышает вероятность благоприятного результата лечения в 2.84 раза (отношение шансов

2.84; 95% доверительный интервал 1.41–5.60, $p = 0.01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность терапии атопического дерматита у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела или ожирение, повышается при снижении массы тела пациента и улучшении его психоэмоционального состояния, что свидетельствует о целесообразности междисциплинарного взаимодействия дерматолога, эндокринолога и психотерапевта при лечении данной категории пациентов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. Vol. 32 (5). P. 657–682.
2. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Дата обращения: 29.03.2021.
3. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. 2015. № 2. С. 39–44.
4. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // *Nature*. 2015. Vol. 518 (7538). P. 197–206.
5. Nakamizo S., Honda T., Kabashima K. Obesity and inflammatory skin diseases // *Trends in Immunotherapy*. 2019. Vol. 3 (1). P. 50–57.
6. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / пер. с англ. С. Могилевского. М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. 352 с.
7. Дороженков И.Ю. Современные аспекты психофармакотерапии психо-дерматологических расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004. Т. 6, № 6. С. 274–276.
8. Коннов П.Е., Орлов Е.В., Мостовая Л.И., Арсеньева А.А. Диагностика уровня тревожности и дерматологического индекса качества жизни у больных хроническим актиническим дерматитом // *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2019. Т. 95, № 6. С. 37–43.
9. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В. Ожирение у детей: оценка качества жизни // *Мед. альманах*. 2012. Т. 5, № 24. С. 122–124.
10. Shipman A.R., Millington G.W.M. Obesity and the skin // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165 (4). P. 743–750.
11. Scheinfeld N.S. Obesity and dermatology // *Clin. Dermatol.* 2004. Vol. 22. P. 303–309.
12. Tobin A.-M., Ahern T., Rogers S. et al. The dermatological consequences of obesity // *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 52 (8). P. 927–932.

REFERENCES

1. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. (2018). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 32 (5), 657–682.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Retrieved on March 29, 2021 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
3. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. (2015). About the new classification of obesity in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*, 2, 39–44. In Russ.
4. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518 (7538), 197–206.
5. Nakamizo S., Honda T., Kabashima K. (2019). Obesity and inflammatory skin diseases. *Trends Immunotherapy*, 3 (1), 50–57.
6. Alexander F. (2002). *Psychosomatic Medicine. It's Principles and Application* (S. Mogilevsky, Trans.). Moscow, 352 p. In Russ.
7. Dorozhenok I.Yu. (2004). Modern aspects of psychopharmacotherapy of psycho-dermatological disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 6 (6), 274–276. In Russ.
8. Konnov P.E., Orlov E.V., Mostovaya L.I., Arsenyeva A.A. (2019). Diagnostics of anxiety and dermatology index of life quality in patients with chronic actinic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 95 (6), 37–43. In Russ.
9. Akhmedova R.M., Sofronova L.V. (2012). Children obesity: life quality assessment. *Medical Almanac*, 5 (24), 122–124. In Russ.
10. Shipman A.R., Millington G.W.M. (2011). Obesity and the skin. *Br. J. Dermatol.*, 165 (4), 743–750.
11. Scheinfeld N.S. (2004). Obesity and dermatology. *Clin. Dermatol.*, 22, 303–309.
12. Tobin A.-M., Ahern T., Rogers S. et al. (2013). The dermatological consequences of obesity. *Int. J. Dermatol.*, 52 (8), 927–932.
13. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. (2007). Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 56 (6), 901–916.

13. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56 (6). P. 901–916.
14. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children // *Pediatr. Dermatol.* 2012. Vol. 29 (5). P. 567–570.
15. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J. et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study // *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149 (2). P. 166–176.
16. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H. et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127 (5). P. 1180–1186.
17. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский согласительный национальный документ по атопическому дерматиту / под ред. Р.М. Хайтова, А.А. Кубановой. М.: Фармакус Принт, 2002. 192 с.
14. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. (2012). The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr. Dermatol.*, 29 (5), 567–570.
15. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J. et al. (2013). Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.*, 149 (2), 166–176.
16. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H. et al. (2011). Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 127 (5), 1180–1186.
17. Khaitova R.M., Kubanova A.A. (eds.) *Atopic Dermatitis: Guidelines for Physicians. Russian National Consensus Document on Atopic Dermatitis* (2002). Moscow, 192 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Nemchaninova Olga Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Dolgikh Mariya Yurevna — Dermatovenereologist, Juventus, Center for Reproductive Health of Adolescents (Novosibirsk).

Reshetnikova Tatyana Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nemchaninova O.B., Dolgikh M.Yu., Reshetnikova T.B. (2021). Atopic dermatitis in children and adolescents with obesity and overweight: clinical, anthropometric data, psycho-emotional status and predictors of effective treatment. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 4–14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Немчанинова Ольга Борисовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Долгих Мария Юрьевна — врач-дерматовенеролог ГБУЗ НСО «Центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювентус».

Решетникова Татьяна Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю., Решетникова Т.Б. Атопический дерматит у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела: клинические, антропометрические данные, психоэмоциональный статус и предикторы эффективного лечения // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021. № 2. С. 4–14.

Влияние интоксикации сероуглеродом на биохимические показатели крови и их коррекция растительными фенольными соединениями в эксперименте

Другова Е.С.^{1,2}, Кушнерова Н.Ф.¹, Мерзляков В.Ю.¹, Фоменко С.Е.¹, Спрыгин В.Г.¹, Момот Т.В.²

¹ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (Владивосток)

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток)

Influence of carbon disulfide intoxication on blood biochemical parameters and their correction by plant phenolic compounds in experiment

Drugova E.S.^{1,2}, Kushnerova N.F.¹, Merzlyakov V.Yu.¹, Fomenko S.E.¹, Sprygin V.G.¹, Momot T.V.²

¹V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok)

²Far Eastern Federal University (Vladivostok)

АННОТАЦИЯ

Введение. Фенольные соединения, входящие в состав разнообразных фитопрепаратов, оказывают антирадикальное и антиоксидантное действие.

Цель. Изучение влияния интоксикации сероуглеродом на биохимические показатели крови крыс и возможности их коррекции природными растительными фенольными соединениями из калины.

Материалы и методы. Проведен эксперимент на белых крысах-самцах линии Вистар. Интоксикацию сероуглеродом (концентрация 2.0 мг/м³) проводили в специальной затравочной камере. Животные были разделены на 5 групп: 1-я — контроль (интактные животные); 2-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед; 3-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед с последующей отменой в течение 7 сут; 4-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед, далее введение экстракта из калины в течение 7 сут; 5-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед, далее введение силимарина в течение 7 сут. Препараты вводили в дозе 100 мг общих фенолов/кг массы животного.

Результаты. Интоксикация сероуглеродом сопровождалась развитием выраженной гиперхолестеринемии; увеличением фракции липопротеинов низкой плотности при одновременном снижении липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Отмечался рост уровня малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы и величины восстановленного глутатиона, что свидетельствует об истощении системы антиоксидантной защиты организма. В период отмены интоксикации сероуглеродом в течение 7 сут биохимические показатели крови не восстановились, что свидетельствует о сохранении свободно-радикальных процессов. Введение экстракта из калины и препарата сравнения силимарина сопровождалось восстановлением до уровня группы контроля биохимических показателей крови после интоксикации сероуглеродом.

Заключение. Токсическое действие сероуглерода вызывает изменение исследуемых биохимических показателей крови. Введение экстракта из калины и силимарина сопровождалось их восстановлением до уровня группы контроля, но более выраженный эффект отмечался у экстракта из калины за счет присутствия в его составе олигомерных форм полифенолов.

Ключевые слова: сероуглерод, липопротеины, антиоксидантная защита, экстракт калины, силимарин

Поступила 25.12.2020
Принята 20.01.2021

Автор, ответственный за переписку
Кушнерова Наталья Федоровна: ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН. 690041, г. Владивосток, ул. Балтийская, 43.
E-mail: nkushnerova@poi.dvo.ru

Received 25.12.2020
Accepted 20.01.2021

Corresponding author
Kushnerova Natalya Fedorovna: V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute, 43, Baltiyskaya str., Vladivostok, 690041, Russia.
E-mail: nkushnerova@poi.dvo.ru

ABSTRACT

Introduction. Phenolic compounds that are part of a variety of phytopreparations have an anti-radical and anti-oxidant effect.

Aim. Studying the influence of carbon disulfide intoxication on the rat blood biochemical parameters and the possibility of their correction with natural plant phenolic compounds from viburnum.

Materials and methods. The experiment was conducted on white Wistar male rats. Carbon disulfide intoxication (concentration 2.0 mg/m³) was implemented in a special exposure chamber. The animals were divided into 5 groups: the 1st group was control (intact rats); the 2nd group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks; the 3rd group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by discontinuation for 7 days; the 4th group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by administration of the viburnum extract for 7 days; the 5th group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by silymarin administration for 7 days. The drugs were administered at a dose of 100 mg of total phenols per kilogram of animal weight.

Results. Carbon disulfide intoxication was accompanied by the development of intense hypercholesterolemia; an increase in the fraction of low-density lipoproteins with simultaneous decrease in high-density lipoproteins in blood serum. There was an increase in the level of malondialdehyde, decrease in the superoxide dismutase activity and reduced glutathione amount, which indicates the depletion of the body's antioxidant defense system. During the withdrawal period of carbon disulfide intoxication for 7 days, the blood biochemical parameters did not recover, which indicates the preservation of free-radical processes. The administration of the viburnum extract and the comparison drug, silymarin, was accompanied by a recovery to the control group level of blood biochemical parameters after carbon disulfide intoxication.

Conclusion. The toxic effect of carbon disulfide causes a change in the studied blood biochemical parameters. The administration of the viburnum extract and silymarin was accompanied by their restoration to the level of the control group, but a more pronounced effect was observed in the viburnum extract due to the presence of oligomeric forms of polyphenols in its composition.

Keywords: carbon disulfide, lipoproteins, antioxidant protection, viburnum extract, silymarin.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из токсических веществ, применяемых в производственных условиях, является сероуглерод (CS₂). Он используется в производстве вискозных волокон, целлофана, в химической промышленности — как растворитель фосфора, жиров, резины [1]. Также это широко распространенный химический токсикант на производствах по переработке природного газа. При довольно высоком уровне автоматизации и механизации технологических процессов на данных производствах имеются отдельные операции, выполнение которых связано с интенсивным загрязнением рабочей зоны вредными веществами, превышающими предельно допустимые концентрации (ПДК) в 2 раза и более. Основным путем проникновения токсического вещества в организм является ингаляционный, также оно может всасываться через кожу.

Сероуглерод является политропным ядом; обладая наркотическим действием, он поражает высшие отделы центральной нервной системы, вызывает нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, токсические гепатиты [2]. В качестве основного поражающего агента при интоксикации сероуглеродом выступает как сам токсикант, так и продукты его метаболизма в организме —

INTRODUCTION

Carbon dioxide (CS₂) is one of the toxic substances used in manufacturing conditions. It is used in the production of viscose fibers, cellophane, in the chemical industry — as a solvent for phosphorus, fats, rubber [1]. It is also a widespread chemical toxicant at natural gas processing plants. With a fairly high level of automation and mechanization of technological processes in these industries, there are certain operations, the implementation of which is associated with intensive contamination of the working area with harmful substances exceeding the maximum permissible concentrations (MPC) by 2 times or more. The main route of penetration of a toxic substance into the body is inhalational, it can also be absorbed through the skin.

Carbon disulfide is a polytropic poison, it has a narcotic effect, it affects the higher parts of the central nervous system, causes disturbances in the work of cardiovascular system, gastrointestinal tract, toxic hepatitis [2]. As the main damaging agent for carbon disulfide intoxication, both the toxicant itself and the products of its metabolism in the body — sulfates, oxidized and ether-bound sulfur fractions. The mechanism of the damaging action of carbon disulfide is diverse: it is able to bind to amino groups of proteins and amino acids, which leads to inactivation of enzyme systems containing func-

сульфаты, окисленные и эфирсвязанные фракции серы. Механизм повреждающего действия сероуглерода многообразен: он способен соединяться с аминоклупами белков и аминокислот, что приводит к инактивации ферментных систем, содержащих функционально-активные SH-группы, влияет на липидный обмен [3].

Перспективными средствами коррекции метаболических изменений, вызванных токсическими веществами, являются растительные фенольные соединения, оказывающие антирадикальное и антиоксидантное действие [4]. Природные ресурсы Дальнего Востока представляют широкие возможности для создания разнообразных фитопрепаратов. К таким препаратам относится водно-спиртовой экстракт из отжима (кожица, семена, оси соцветий) калины Саржента (*Viburnum sargentii* Koehne), в состав которого входит до 65 % фенольных соединений (олигомерные проантоцианидины, флавонолы, лейкоантоцианы, катехины и их полимерные формы, лигнин и др.). Экстракт из калины запатентован как средство, обладающее антирадикальной активностью (патент № 2220614).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния интоксикации сероуглеродом на биохимические показатели крови крыс и возможности их коррекции природными растительными фенольными соединениями из калины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракт из калины готовили с использованием в качестве экстрагента 40% этилового спирта. В процессе многократной реперколяции из 1 кг сырья выход экстракта составлял 1 л. Химический состав экстракта был исследован с помощью жидкостного хроматографа Controller LCC 500 (Pharmacia, Швеция). Содержание общих фенолов определяли с помощью реактива Фолина — Чокальтеу [5]. Готовый экстракт освобождали от спирта путем упаривания в вакууме, затем доводили дистиллированной водой до концентрации общих фенольных соединений в количестве 100 мг в 2 мл раствора. В качестве эталонного препарата сравнения использовали силимарин, который находится в капсулах коммерческого препарата Легалон® 140 (MADAUS AG, Германия). Лекарственная форма — капсулы (1 капсула Легалон® 140 содержит 173–188.7 мг сухого экстракта из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), эквивалентно 140 мг силимарина). Водный раствор экстракта калины вво-

дительно активные SH-группы; и affects lipid metabolism [3].

Plant phenolic compounds that have antiradical and antioxidant effects are promising agents of correcting metabolic changes caused by toxic substances [4]. The natural resources of the Far East provide ample opportunities for creating a variety of phytopreparations. Such preparations include water-alcohol extract from pomace and pressed plant material (skin, seeds, axes of inflorescences) of Sargent cranberrybush viburnum (*Viburnum sargentii* Koehne) which contains up to 65% of phenolic compounds (oligomeric proanthocyanidins, flavonoids, leucoanthocyanins, catechins and their polymer forms, lignin, etc.). The viburnum extract is patented as an anti-radical agent (patent No. 2220614).

AIM OF THE RESEARCH

To study the effect of carbon disulfide intoxication on the blood biochemical parameters of rats and the possibility of their correction with natural plant phenolic compounds from viburnum.

MATERIALS AND METHODS

The extract from viburnum was prepared using 40% ethyl alcohol as an extracting solvent. In the process of multiple repercolation from 1 kg of raw material, the extraction yield was 1 litre. The chemical composition of the extract was studied using a liquid chromatography Controller LCC-500 (Pharmacia, Sweden). The total phenolic content was determined using the Folin-Ciocalteu phenol reagent [5]. The finished extract was freed from alcohol by evaporation in a vacuum, then brought with distilled water to a volume to achieve the concentration of total phenolic compounds 100 mg in 2 ml of solution. Silymarin, which is found in capsules of the Legalon® 140 commercial formulation (MADAUS AG, Germany), was used as a reference preparation for comparison. Dosage forms of the Legalon® 140 are capsules (1 capsule of Legalon® 140 contains 173–188.7 mg of dry extract from the fruits of milk thistle (*Silybum marianum*), equivalent to 140 mg of silymarin). An aqueous solution of the viburnum extract was administered intragastrically through a tube in an amount of 0.4 ml (100 mg of total phenols per 1 kg of animal weight) once a day. Silymarin was administered through a tube at the same dose as a suspension in 1% starch paste. The dose of 100 mg/kg corresponds to the known therapeutic dose for phenolic hepatoprotectors [6].

The experiment was performed on Wistar male rats weighing 180–200 g, that were kept in standard

дили через зонд внутрижелудочно в количестве 0.4 мл (100 мг общих фенолов на 1 кг массы животного) 1 раз в сутки. Силимарин вводили через зонд в той же дозе в виде взвеси в 1% крахмальном клейстере. Доза в 100 мг/кг соответствует известной терапевтической дозе для фенольных гепатопротекторов [6].

Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Для интоксикации сероуглеродом животных помещали в специальную затравочную камеру, сконструированную по типу камер Б.А. Курляндского [7]. Концентрация сероуглерода в камере поддерживалась на уровне 2.0 мг/м³ (ПДК для сероуглерода в воздухе рабочей зоны составляет 1 мг/м³ (ГОСТ 12.1.005-88; ГН 2.2.5.1313-03)). Расход пропускаемого через камеру воздуха и сероуглерода равнялся не менее 10 л/мин. Время воздействия составляло 6 ч в сутки на протяжении 3 нед в монотонном режиме, кроме выходных дней, и определялось исходя из конкретных параметров моделирования условий труда на производстве.

В ходе эксперимента были сформированы 5 групп животных по 10 крыс в каждой: 1-я — контроль (интактные); 2-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед; 3-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед с последующей отменой в течение 7 сут; 4-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед, далее введение экстракта из калины в течение 7 сут; 5-я — интоксикация сероуглеродом в течение 3 нед, далее введение силимарина в течение 7 сут. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под легким эфирным наркозом, после чего проводили взятие крови из шейной зоны с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Состояние антиоксидантной системы оценивали по величине активности супероксиддисмутазы (код фермента (КФ) 1.15.1.1) [8], уровню восстановленного глутатиона, малонового диальдегида [9]. Активность β-галактозидазы (КФ 3.2.1.23) определяли по методу А.А. Покровского [10], активность аланинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.2) — с помощью стандартных наборов BIO-LA-TEST (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехия). Определение содержания окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) проводили по методу, предложенному в [11, 12], содержание липопротеинов низкой и высокой

вивария conditions. For carbon disulfide intoxication, the animals were placed in a special exposure chamber designed according to the type of B.A. Kurlyandsky's chambers [7]. The concentration of carbon disulfide in the chamber was maintained at the level of 2.0 mg/m³ (MPC for carbon disulfide in the air of the working area is 1 mg/m³ (Nationalwide Standard 12.1.005-88; Hygienic Standards 2.2.5.1313-03)) [7]. The flow rate of air and carbon disulfide passed through the chamber was at least 10 l/min. The exposure time was 6 hours per day for 3 weeks in a monotonous mode, except for weekends, and was determined based on the specific parameters of working conditions modeling in the workplace.

During the experiment, 5 groups of animals were formed, 10 rats in each group: the 1st group was control (intact rats); the 2nd group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks; the 3rd group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by discontinuation for 7 days; the 4th group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by administration of the viburnum extract for 7 days; the 5th group was carbon disulfide intoxication for 3 weeks, followed by silymarin administration for 7 days. The animals were removed from the experiment by decapitation under brief ether anesthesia, after which the blood was taken from the neck vein in compliance with the rules and international recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and for Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986).

The state of the antioxidant system was assessed by the activity of superoxide dismutase (Enzyme Commission number (EC number) 1.15.1.1) [8], the level of reduced glutathione, and malondialdehyde [9]. The activity of β-galactosidase (EC number 3.2.1.23) was determined by the A.A. Pokrovsky method [10], the activity of alanine aminotransferase (EC number 2.6.1.2) was determined using standard BIO-LA-TEST kits (PLIVA-Lachema Diagnostika, Czech Republic). The content of the oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) was determined according to the method proposed in [11, 12], the content of low- and high-density lipoproteins was determined using standard Olvex Diagnostic kits (Russia). The content of total phospholipids in the extracts was determined by method of V.E. Vaskovsky et al. [13], the content of total cholesterol — by the method of one-dimensional microthin-layer chromatography [14]. The final result was expressed as a percentage of total lipids.

Statistical processing of the results of experimental studies was performed using the statistical

плотности — с помощью стандартных наборов «Ольвекс диагностикум» (Россия). Определение общих фосфолипидов в экстрактах проводили по методу V.E. Vaskovsky et al. [13], содержание общего холестерина — методом одномерной микротонкослойной хроматографии [14]. Окончательный результат выражали в процентах от количества общих липидов.

Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с использованием статистического пакета InStat 3.0 (GraphPad Software, США, 2005) с функцией проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий для межгрупповых сравнений в зависимости от параметров распределения использовали параметрический *t*-тест множественных сравнений Даннета, непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни, а также *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение биохимических показателей крови крыс после интоксикации сероуглеродом показало достоверные различия по сравнению с группой контроля. Отмечалось увеличение активности фермента печени аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 5 раз ($p < 0.001$) и цитозольного лизосомального фермента β -галактозидазы на 32 % ($p < 0.001$), т.е. интоксикация сероуглеродом сопровождалась увеличением проницаемости мембран гепатоцитов и лизосом, что способствует выходу ферментов в кровь (табл. 1).

Содержание НАД⁺ уменьшилось на 40 % ($p < 0.05$), что свидетельствует о снижении интенсивности реакций цикла Кребса и развитии тканевой гипоксии. При исследовании показателей системы антиоксидантной защиты отмечено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) на 34 % ($p < 0.001$) и уровня восстановленного глутатиона (Г-SH) на 30 % ($p < 0.001$) при одновременном повышении количества малонового диальдегида (МДА) на 52 % ($p < 0.001$). Такое соотношение компонентов системы антиоксидантной защиты обусловлено ее истощением. Исследование липидной составляющей сыворотки крови после интоксикации сероуглеродом показало снижение общих фосфолипидов (ОФЛ) на 28 % ($p < 0.001$) при одновременном увеличении количества общего холестерина (ОХС) на 23 %

package InStat 3.0 (GraphPad Software Inc., USA, 2005) with the checking function of testing the samples for normality of distribution. To determine the statistical significance of the differences for intergroup comparisons depending on the distribution parameters the Dunnett parametric *t*-test of multiple comparisons, the Mann-Whitney nonparametric *U*-test, and the Student *t*-test were used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study was approved by the Ethics Committee of the V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute.

RESULTS AND DISCUSSION

The study of the biochemical parameters of the rat blood after carbon disulfide intoxication showed significant differences compared to the control group. There was an increase in the activity of the liver enzyme, alanine aminotransferase (ALAT) by 5 times ($p < 0.001$) and the cytosolic lysosomal enzyme, β -galactosidase by 32% ($p < 0.001$), i.e., carbon disulfide intoxication was accompanied by an increase in the permeability of hepatocyte and lysosome membranes, which promotes the release of enzymes into the blood (Table 1).

The NAD⁺ content decreased by 40% ($p < 0.05$), which indicates a reduction in the intensity of the Krebs cycle reactions and the development of tissue hypoxia. The study of the antioxidant defense system's indicators showed a decrease in the activity of superoxide dismutase (SOD) by 34% ($p < 0.001$) and the level of reduced glutathione (G-SH) by 30% ($p < 0.001$), while the content of malondialdehyde (MDA) increased by 52% ($p < 0.001$). Such a ratio of the components of antioxidant defense system is due to its depletion. The study of the lipid profile of blood serum after carbon disulfide intoxication showed a decrease in total phospholipids (TP) by 28% ($p < 0.001$), while increasing the content of total cholesterol (TC) by 23% ($p < 0.001$). As a result, the TC/TP ratio increased by 71% ($p < 0.001$). These changes caused an increase in the content of low density lipoproteins (LDL) by 59% ($p < 0.001$), with a simultaneous decrease in high density lipoproteins (HDL) by 24% ($p < 0.001$). Thus, with carbon disulfide intoxication, dyslipidemia develops.

During the period of toxicant withdrawal (the 3rd group) within 7 days, the studied biochemical parameters did not recover to the control level (see Table 1). Thus, the ALAT activity was 4.7 times ($p < 0.001$), and the MDA value 55% ($p < 0.001$) higher in this group compared to the control. The values of NAD⁺, SOD, and G-SH remained at the level of those in the 2nd group, which was lower than the

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс в исследуемых группах ($M \pm m$)
Table 1. Biochemical parameters of the rat blood in the studied groups ($M \pm m$)

Показатели / Parameters	1-я группа (контроль) 1 st group (control)	2-я группа (CS ₂) 2 nd group (CS ₂)	3-я группа (CS ₂ с последующей отменой) 3 rd group (CS ₂ followed by discontinuation)	4-я группа (CS ₂ + экстракт калины) 4 th group (CS ₂ + viburnum extract)	5-я группа (CS ₂ + силимарин) 5 th group (CS ₂ + silymarin)
АЛАТ (мкмоль/мл · ч) АЛАТ (μmol/ml · h)	0.36 ± 0.03	1.89 ± 0.09 ³	1.71 ± 0.10 ³	0.40 ± 0.02 ^b	0.86 ± 0.05 ^{3c***}
β-галактозидаза (нмоль/мл · мин) β-galactosidase (nmol/ml · min)	5.86 ± 0.23	7.73 ± 0.21 ³	7.34 ± 0.26 ³	6.43 ± 0.31 ^a	6.97 ± 0.17 ²
НАД ⁺ (мкмоль/л) NAD ⁺ (μmol/l)	0.15 ± 0.01	0.09 ± 0.02 ¹	0.09 ± 0.01 ¹	0.14 ± 0.01 ^{1a}	0.12 ± 0.01 ^{1a}
СОД (ед./мг Hb) SOD (U/mg of Hb)	12.93 ± 0.78	8.52 ± 0.63 ³	7.47 ± 0.65 ³	11.86 ± 0.71 ^c	9.74 ± 0.57 ^{2a*}
Г-SH (нмоль/мг белка) G-SH (nmol/mg of protein)	1.76 ± 0.07	1.24 ± 0.02 ³	1.27 ± 0.04 ³	1.68 ± 0.03 ^c	1.42 ± 0.02 ^{3b***}
МДА (мкмоль/мл) MDA (μmol/ml)	6.20 ± 0.17	9.43 ± 0.28 ³	9.64 ± 0.24 ³	6.60 ± 0.13 ^c	8.11 ± 0.17 ^{3c***}
ОФЛ (% от общих липидов) TP (% from total lipids)	15.11 ± 0.49	10.87 ± 0.53 ³	10.8 ± 0.47 ³	14.64 ± 0.42 ^c	12.56 ± 0.38 ^{3b**}
ОХС (% от общих липидов) TC (% from total lipids)	13.78 ± 0.52	17.00 ± 0.54 ³	17.58 ± 0.40 ³	14.12 ± 0.45 ^c	15.61 ± 0.46 ^{1b*}
ОХС/ОФЛ TC/TP	0.91 ± 0.02	1.56 ± 0.03 ³	1.63 ± 0.03 ³	0.96 ± 0.03 ^c	1.24 ± 0.03 ^{3c***}
ЛПНП (г/л) LDL (g/l)	3.75 ± 0.12	5.97 ± 0.15 ³	6.20 ± 0.16 ³	4.04 ± 0.13 ^c	5.00 ± 0.08 ^{3c***}
ЛПВП (г/л) HDL (g/l)	3.19 ± 0.11	2.42 ± 0.09 ³	2.28 ± 0.05 ³	3.40 ± 0.10 ^c	2.76 ± 0.05 ^{2c***}

Примечания: Различия статистически значимы при: ¹ $p < 0.05$, ² $p < 0.01$, ³ $p < 0.001$ по сравнению с контролем; ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$ по сравнению с 3-й группой, ^{*} $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$, ^{***} $p < 0.001$ по сравнению с 4-й группой.

АЛАТ — аланинминотрансфераза; НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид; СОД — супероксиддисмутаза; Г-SH — восстановленный глутатион; МДА — малоновый диальдегид; ОФЛ — общие фосфолипиды; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Note. The differences are statistically significant in: ¹ $p < 0.05$, ² $p < 0.01$, ³ $p < 0.001$ in comparison with the control; ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$ in comparison with the 3rd group, ^{*} $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$, ^{***} $p < 0.001$ in comparison with the 4th group.

АЛАТ — alanine transaminase; NAD⁺ — nicotinamide adenine dinucleotide; SOD — superoxide dismutase; G-SH — reduced glutathione; MDA — malondialdehyde; TP — total phospholipids; TC — total cholesterol; LDL — low density lipoproteins; HDL — high density lipoproteins.

($p < 0.001$). В результате соотношение ОХС/ОФЛ выросло на 71 % ($p < 0.001$). Эти изменения обусловили увеличение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 59 % ($p < 0.001$) с одновременным снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 24 % ($p < 0.001$). Таким образом, при интоксикации сероуглеродом развивается дислипидемия.

В период отмены токсиканта (3-я группа) в течение 7 суток изученные биохимические показатели не восстановились до контрольного уровня (см. табл. 1). Так, активность АЛАТ в 4.7 раза ($p < 0.001$), а значение МДА на 55 % ($p < 0.001$) были выше в этой группе по сравнению с контролем. Значения НАД⁺, СОД и Г-SH остались на уровне таковых во 2-й группе, что было ниже контроля на 40 % ($p < 0.05$), 42 % ($p < 0.001$) и 28 % ($p < 0.001$) соответственно. Количество ОФЛ было также ниже, чем в группе контроля, на 29 % ($p < 0.001$), а количество ОХС — выше, чем в группе контроля, на 28 % ($p < 0.001$). В результате коэффициент ОХС/ОФЛ был на 79 % ($p < 0.001$) выше по сравнению с группой контроля. При этом величина ЛПНП возросла на 65 % ($p < 0.001$), тогда как значение ЛПВП уменьшилось на 29 % ($p < 0.001$). Таким образом, в период отмены токсиканта сохраняется дислипидемия.

Анализ биохимических показателей крови крыс при введении экстракта калины в период отмены интоксикации сероуглеродом (4-я группа) показал отсутствие статистически достоверных отклонений от группы контроля, тогда как при введении силимарина (5-я группа) отмечались достоверные отличия по ряду показателей (см. табл. 1). Так, активность АЛАТ в группе 5 была выше по сравнению с группой контроля в 2.3 раза ($p < 0.001$), а активность СОД была ниже на 25 % ($p < 0.01$). Величина Г-SH была снижена на 20 % ($p < 0.001$) при одновременно повышенном уровне МДА (на 31 %, $p < 0.001$), т.е. в период отмены не происходило полного восстановления системы антиоксидантной защиты организма. Значение НАД⁺ было ниже в сравнении с группой контроля на 20 % ($p < 0.05$), что свидетельствует о сохранении тканевой гипоксии. Количество ОФЛ было снижено на 17 % ($p < 0.001$), тогда как количество ОХС было выше по сравнению с группой контроля на 13 % ($p < 0.05$), что обусловило повышенное значение соотношения ОХС/ОФЛ. Величина ЛПНП была на 13 % ($p < 0.001$) выше, чем в группе контроля, тогда как уровень ЛПВП был ниже на 14 % ($p < 0.01$). Таким образом, при введении силимарина в период отмены интоксикации сохраняется состояние дислипидемии.

control by 40% ($p < 0.05$), 42% ($p < 0.001$), and 28% ($p < 0.001$) respectively. The TP level was also 29% lower than in the control group ($p < 0.001$), while the TC — 28% higher than in the control group ($p < 0.001$). As a result, the TC/TP ratio was 79% ($p < 0.001$) higher than in the control group. At the same time, the LDL value increased by 65% ($p < 0.001$), while the HDL value decreased by 29% ($p < 0.001$). Thus, during the withdrawal period dyslipidemia persists.

Analysis of the biochemical parameters of the rat blood with the administration of the viburnum extract during the withdrawal of carbon disulfide intoxication (the 4th group) showed no statistically significant deviations from the control group, while with the administration of silymarin (the 5th group) there were significant differences in a number of parameters (see Table 1). Thus, the activity of ALAT in the 5th group was 2.3 times higher compared to the control group ($p < 0.001$), and that of SOD was 25% lower ($p < 0.01$). The value of G-SH was lower by 20% ($p < 0.001$) with a simultaneous increase in MDA level (by 31%, $p < 0.001$), i.e., during the withdrawal period there was no complete recovery of the body's antioxidant defense system. The NAD⁺ value was 20% lower in comparison with the control group ($p < 0.05$), which indicates the tissue hypoxia persistence. The TP level decreased by 17% ($p < 0.001$), while that of TC was 13% higher as compared to the control group ($p < 0.05$), which led to an increase of the TC/TP ratio. The LDL value was 13% ($p < 0.001$) higher than in the control group, while the HDL level was 14% lower ($p < 0.01$). Thus, when silymarin is administered during the withdrawal of intoxication, the state of dyslipidemia persists.

At the same time, when comparing the studied biochemical parameters in the group with the subsequent withdrawal of intoxication (the 3rd group) with the 4th and 5th groups, the animals of which were injected with the viburnum extract and silymarin respectively, significant differences were revealed. Thus, the activity of ALAT with the administration of viburnum extract compared to the same indicator in the 3rd group was reduced by 77% ($p < 0.001$), and with the administration of silymarin — by 50% ($p < 0.001$). The activity of β -galactosidase decreased by 12% ($p < 0.05$) when the viburnum extract was administered, and by 5% — when silymarin was administered. The level of oxidized NAD⁺ with the administration of the viburnum extract increased by 44% ($p < 0.01$), and with the administration of silymarin — by 22% ($p < 0.05$). The activity of SOD in the rat blood of the 4th group increased by 59% ($p < 0.001$), while in the 5th group — by 30%

В то же время при сравнении исследованных биохимических показателей в группе с последующей отменой интоксикации (3-я группа) с группами 4 и 5, животным которых вводили экстракт калины и силимарин, были выявлены достоверные отличия. Так, активность АЛАТ при введении экстракта калины по сравнению с аналогичным показателем в 3-й группе была снижена на 77 % ($p < 0.001$), а при введении силимарина — на 50 % ($p < 0.001$). Активность β -галактозидазы при введении экстракта калины снизилась на 12 % ($p < 0.05$), а при введении силимарина — на 5 %. Уровень окисленного НАД⁺ при введении экстракта калины увеличился на 44 % ($p < 0.01$), а при введении силимарина — на 22 % ($p < 0.05$). Активность СОД в крови крыс 4-й группы увеличилась на 59 % ($p < 0.001$), тогда как в 5-й группе — на 30 % ($p < 0.05$). Значение Г-SH в крови крыс 4-й группы возросло на 32 % ($p < 0.001$), а в 5-й группе — на 12 % ($p < 0.01$). Содержание МДА снизилось на 32 % ($p < 0.001$) при введении экстракта калины, тогда как при введении силимарина — на 16 % ($p < 0.001$). Следует отметить, что в 4-й группе количество ОФЛ выросло на 36 % ($p < 0.001$), а количество ОХС снизилось на 20 % ($p < 0.001$). В 5-й группе количество ОФЛ увеличилось на 16 % ($p < 0.01$), а количество ОХС снизилось на 11 % ($p < 0.01$). Обращает на себя внимание тот факт, что значение соотношения ОХС/ОФЛ в 4-й группе было ниже аналогичного показателя в 3-й группе на 41 % ($p < 0.001$), тогда как в 5-й группе — на 24 % ($p < 0.001$). Величина ЛПНП в 4-й группе уменьшилась на 35 % ($p < 0.001$) при одновременном увеличении количества ЛПВП на 49 % ($p < 0.001$). В 5-й группе значение ЛПНП снизилось на 19 % ($p < 0.001$), а ЛПВП увеличилось на 21 % ($p < 0.001$).

При сравнении величин исследованных биохимических показателей между 4-й и 5-й группами отмечались достоверные различия, которые свидетельствовали о большей эффективности экстракта калины в коррекции метаболических изменений по сравнению с препаратом сравнения силимарином.

Известно, что при химическом стрессе в результате инактивации катехоламинов и радикалов химических токсикантов в системе цитохрома Р-450 избыточно образуются супероксиданионы, что обуславливает истощение системы антиоксидантной защиты организма. В то же время интенсивный распад глюкозы под действием стресса приводит к накоплению восстановленных никотинамидных эквивалентов (НАДН и НАДФН) и дефициту их окисленной формы, что

($p < 0.05$). The value of G-SH in the rat blood of the 4th group increased by 32% ($p < 0.001$), and in the 5th group — by 12% ($p < 0.01$). The MDA content decreased by 32 % ($p < 0.001$) with the administration of the viburnum extract, while with silymarin administration — by 16% ($p < 0.001$). It should be noted that in the 4th group, the TP level increased by 36% ($p < 0.001$), and TC decreased by 20% ($p < 0.001$). In the 5th group, the TP increased by 16% ($p < 0.01$), and TC decreased by 11% ($p < 0.01$). It is noteworthy that the TP/TC ratio in the 4th group was lower than the same indicator in the 3rd group by 41% ($p < 0.001$), while in the 5th group — by 24% ($p < 0.001$). The LDL values in the 4th group decreased by 35% ($p < 0.001$), while the HDL increased by 49% ($p < 0.001$). In the 5th group, LDL decreased by 19% ($p < 0.001$), and HDL increased by 21% ($p < 0.001$).

When comparing the values of the studied biochemical parameters between the 4th and 5th groups significant differences were noted, which indicated a greater effectiveness of viburnum extract in correction of metabolic changes in comparison with the reference preparation, silymarin.

It is known that under chemical stress, as a result of inactivation of catecholamines and radicals of chemical toxicants, superoxide anions are formed in the cytochrome P-450 system excessively, which leads to the depletion of the body's antioxidant defense system. At the same time, the intensive glycolysis under the influence of stress leads to the accumulation of reduced nicotinamide equivalents (NADH and NADPH) and a deficiency of their oxidized form, which causes a shift in the balance of the redox system [15]. As a result, aerobic glycolysis processes are blocked and the ATP synthesis by the carbohydrate pathway is decreased. The increase in cholesterol levels can be explained by the activation of its synthesis from the resulting acetyl-CoA during lipolysis since its oxidation to CO₂ and H₂O in the Krebs cycle is blocked due to a decrease in the activity of NAD⁺-dependent dehydrogenases.

One of the most important mechanisms of action of phenolic complexes is the inhibition of the processes of lipid peroxidation, due to their ability to scavenge free oxygenic and peroxy radicals, which hindered the processes of lipid peroxidation. The phenomenon of cholesterol decrease is explained by the fact that the molecules of phenolic compounds activate the enzyme 7 α -cholesterol hydroxylase: it is involved in the oxidation of cholesterol to bile acids [16], and favors the reversal of dyslipidemia.

The comparison preparation, silymarin, showed a lower effect in the course of the study than

вызывает сдвиг баланса окислительно-восстановительной системы [15]. В результате блокируются аэробные процессы гликолиза и снижается синтез АТФ по углеводному пути. Увеличение уровня холестерина можно объяснить активацией его синтеза из образующегося ацетил-КоА при липолизе, так как блокируется его окисление до CO_2 и H_2O в цикле Кребса из-за снижения активности NAD^+ -зависимых дегидрогеназ.

Одним из важнейших механизмов действия фенольных комплексов является угнетение процессов перекисного окисления липидов, благодаря их способности улавливать свободные оксигенные и пероксильные радикалы, что сдерживает процессы перекисного окисления липидов. Феномен снижения уровня холестерина объясняется тем, что молекулы фенольных соединений активируют фермент 7α -холестерингидроксилазу, участвующую в окислении холестерина в желчные кислоты [16], что способствует устранению дислипидемии.

Препарат сравнения силимарин показал в ходе проведенного исследования меньший эффект, чем экстракт калины. Известно, что в состав силимарина входит активная группа изомерных флавоноидных соединений (силибинин, силикретин, силидианин), не образующих олигомерных форм. В составе экстракта калины входят олигомерные формы проантоцианидинов, обладающие высокой биодоступностью и антирадикальной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсическое действие сероуглерода вызывает изменение исследуемых биохимических показателей крови. Введение экстракта из калины и силимарина сопровождалось их восстановлением до уровня контрольной группы, но более выраженный эффект отмечался у экстракта из калины за счет присутствия в его составе олигомерных форм полифенолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дашина М.Г., Тимошников Н.Н., Новикова Ю.Ю. Нарушения психической деятельности у больных с хронической интоксикацией сероуглеродом // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010. Т. 5, № 1. С. 324–327.
2. Liu C.H., Huang C.Y., Huang C.C. Occupational neurotoxic diseases in Taiwan // Saf. Health Work. 2012. Vol. 3 (4). P. 257–267.
3. Wrońska-Nofer T., Chojnowska-Jezierska J., Nofer J.R., Halaćek T., Wiśniewska-Knypl J. Increased oxidative stress in subjects exposed to carbon disulfide

the viburnum extract. It is known that silymarin contains an active group of isomeric flavonoid compounds (silybinin, silychristin, silydianin) that do not create oligomeric forms. Oligomeric forms of proanthocyanidins, which have high bioavailability and anti-radical activity are a part of the viburnum extract.

CONCLUSION

The toxic effect of carbon disulfide causes a change in the studied biochemical parameters of the blood. The administration of the viburnum extract and silymarin was accompanied by their recovery to the level of the control group, but a more pronounced effect was observed in the viburnum extract due to the presence of oligomeric forms of polyphenols in its composition.

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

Funding. The study was carried out within the framework of Effect of Natural and Anthropogenic Factors on Biogeochemical Processes and the State of Biota in Marine Ecosystems scientific program of the V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute, Registration No. AAAA-A17-117030110038-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет бюджетных средств по научной программе Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева «Влияние природных и антропогенных факторов на биогеохимические процессы и состояние биоты в морских экосистемах», регистрационный номер AAAA-A17-117030110038-5.

REFERENCES

1. Dashina M.G., Timoshnikova N.N., Novikova Yu.Yu. (2010). Mental disorders in patients with chronic carbon disulfide intoxication. *Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve*, 5, 1, 324–327. In Russ.
2. Liu C.H., Huang C.Y., Huang C.C. (2012). Occupational neurotoxic diseases in Taiwan. *Saf. Health Work*, 3 (4), 257–267.
3. Wrońska-Nofer T., Chojnowska-Jezierska J., Nofer J.R., Halaćek T., Wiśniewska-Knypl J. (2002). Increased oxidative stress in subjects exposed to carbon

- (CS₂) — an occupational coronary risk factor // Arch. Toxicol. 2002. Vol. 76. P. 152–157.
4. Packer L., Rimbach G., Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 27 (5–6). P. 704–724.
 5. Singleton V.L., Orthofer R., Lamuela-Raventos R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent // Meth. Enzym. 1999. Vol. 299. P. 152–178.
 6. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Вестник Фарм. Комитета. 1999. № 2. С. 9–12.
 7. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И.В. Саноцкого. М.: Медицина, 1970. 344 с.
 8. Paoletti F., Aldinucci D., Mocali A., Caparrini A. A sensitive spectrophotometric method for the determination of superoxide dismutase activity in tissue extracts // Anal. Biochem. 1986. Vol. 154 (2). P. 536–541.
 9. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «Перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» в биологических жидкостях: учеб. пособие. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
 10. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969. 652 с.
 11. Klingenberg M. Determination of NAD⁺ // Methods of Enzymatic Analysis / ed. by H.U. Bergmeyer. Basel: Verlag Chemie, 1983. Vol. 7. P. 253–257.
 12. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 336 с.
 13. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromatogr. 1975. Vol. 114 (1). P. 129–141.
 14. Amenta J.S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography // J. Lipid Res. 1964. Vol. 5 (2). P. 270–272.
 15. Момот Т.В., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. Профилактика нарушения биохимических показателей в крови крыс при экспериментальном стрессе // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 7. С. 678–681.
 16. Yang T.T., Koo M.W. Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal excretion // Life Sci. 2000. Vol. 66 (5). P. 411–423.
 - disulphide (CS₂) — an occupational coronary risk factor. Arch. Toxicol., 76, 152–157.
 4. Packer L., Rimbach G., Virgili F. (1999). Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. Free Radic. Biol. Med., 27 (5–6), 704–724.
 5. Singleton V.L., Orthofer R., Lamuela-Raventos R.M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. Meth. Enzym., 299, 152–178.
 6. Vengerovsky A.I., Markova I.V., Saratikov A.S. (1999). Preclinical study of hepatoprotective agents. Journal of Pharmaceutical Committee, 2, 9–12. In Russ.
 7. Sanotsky I.V. (ed.) (1970). Methods for the Determination of Toxicity and Danger of Chemicals (Toxicometry). Moscow, 344 p. In Russ.
 8. Paoletti F., Aldinucci D., Mocali A., Caparrini A. (1986). A sensitive spectrophotometric method for the determination of superoxide dismutase activity in tissue extracts. Anal. Biochem., 154 (2), 536–541.
 9. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yankova V.I. (2003). Guide to Methods for Studying the Parameters of the "Lipid Peroxidation — Antioxidant Protection" System in Biological Fluids. Vladivostok, 80 p. In Russ.
 10. Pokrovsky A.A. (ed.) (1969). Biochemical Research Methods in the Clinic. Moscow, 652 p. In Russ.
 11. Klingenberg M. (1983). Determination of NAD⁺ (pp. 253–257). In Bergmeyer H.U. Methods of Enzymatic Analysis. Basel: Verlag Chemie.
 12. Kolb V.G., Kamysnikov V.S. (1982). Clinical Chemistry Handbook. Minsk, 336 p. In Russ.
 13. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M. (1975). A universal reagent for phospholipid analysis. J. Chromatogr., 114 (1), 129–141.
 14. Amenta J.S. (1964). A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography. J. Lipid Res., 5 (2), 270–272.
 15. Momot T.V., Kushnerova N.F., Rakhmanin Yu.A. (2016). Prevention of deteriorations of blood biochemical indices in experimental stress in rats. Hygiene and Sanitation, 95, 7, 678–681.
 16. Yang T.T., Koo M.W. (2000). Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal lipid excretion. Life Sci., 66 (5), 411–423.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Другова Елена Сергеевна — доцент Школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток); научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичёва ДВО РАН (Владивосток).

Кушнерова Наталья Федоровна — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичёва ДВО РАН (Владивосток).

Мерзляков Валерий Юрьевич — научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичёва ДВО РАН (Владивосток).

ABOUT THE AUTHORS

Drugova Elena Sergeevna — Associate Professor, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine; Researcher, Biochemistry Laboratory, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

Kushnerova Natalya Fedorovna — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head, Biochemistry Laboratory, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

Merzlyakov Valery Yuryevich — Researcher, Biochemistry Laboratory, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

Fomenko Svetlana Evgenyevna — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Biochemistry Laboratory, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

Sprygin Vladimir Gennadyevich — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Biochemistry Laboratory, V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute (Vladivostok).

Фоменко Светлана Евгеньевна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичёва ДВО РАН (Владивосток).

Спрыгин Владимир Геннадьевич — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУН Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичёва ДВО РАН (Владивосток).

Момот Татьяна Викторовна — д-р мед. наук, директор департамента медицинской биохимии и биофизики Школы биомедицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток).

Образец цитирования: Другова Е.С., Кушнерова Н.Ф., Мерзляков В.Ю., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Влияние интоксикации сероуглеродом на биохимические показатели крови и их коррекция растительными фенольными соединениями в эксперименте // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 15–25.

Momot Tatyana Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Head, Medical Biochemistry and Biophysics Department, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine (Vladivostok).

Citation example: Drugova E.S., Kushnerova N.F., Merzlyakov V.Yu., Fomenko S.E., Sprygin V.G., Momot T.V. (2021). Influence of carbon disulfide intoxication on blood biochemical parameters and their correction by plant phenolic compounds in experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 15–25.



Особенности показателей эффективности оздоровления детей в стационарных организациях отдыха и оздоровления в период пандемии COVID-19

Новикова И.И.^{1,2}, Юрк Д.Е.^{1,3}, Михеев В.Н.¹, Сорокина А.В.¹, Ивлева Г.П.¹

¹ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (Ангарск)

Features of the efficiency indicators of children's health improvement in stationary recreation and health promotion organizations during the COVID-19 pandemic

Novikova I.I.^{1,2}, Yurk D.E.^{1,3}, Mikheev V.N.¹, Sorokina A.V.¹, Ivleva G.P.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Hygiene

²Novosibirsk State Medical University

³East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research (Angarsk)

АННОТАЦИЯ

Введение. Оздоровление детей в стационарных загородных организациях отдыха и оздоровления — одно из приоритетных направлений охраны здоровья детей и социальной политики государства. Введенный тотальный режим самоизоляции в весенний период 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 и переход на дистанционную форму обучения внесли существенные коррективы в сложившиеся стереотипы режима дня и поведения детей, привели к сокращению времени пребывания на свежем воздухе, снижению их двигательной активности.

Цель исследования. Сравнительная оценка показателей эффективности оздоровления детей в пандемический (2020 г.) и неэпидемический (2018–2019 гг.) периоды в летних стационарных загородных организациях отдыха и оздоровления детей.

Материалы и методы. Работа выполнялась в рамках реализации пилотного проекта «Оценка эффективности оздоровления» (2018–2020 гг.) на территории 15 субъектов Российской Федерации. Информация собиралась и анализировалась в программном средстве «Оценка организации оздоровления детей в стационарных загородных организациях отдыха и оздоровления», разработанном ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора. Объектом исследования были дети в возрасте 7–17 лет ($n = 85\,666$), отдохнувшие в летний период в 2018–2020 гг. в 134 стационарных организациях отдыха и оздоровления. Для определения эффективности оздоровления оценивались такие показатели, как длина и масса тела, жизненная емкость легких, кистевая сила рук и их динамика, за период оздоровительной смены. Оценка результатов проводилась в соответствии с МР 2.4.4.0127-18 «Методика оценки эффективности оздоровления в стационарных организациях отдыха и оздоровления детей».

Результаты. Выявлено снижение удельного веса детей с высокой эффективностью оздоровления в 2020 г. в сравнении с 2018–2019 гг. за счет отсутствия положительной динамики показателей кистевой силы рук и жизненной емкости легких, а также негативной динамики индекса массы тела.

Заключение. Более низкие показатели эффективности оздоровления детей обусловлены выраженным снижением двигательной активности и времени пребывания на свежем воздухе в период, предшествующий летнему оздоровительному сезону 2020 г.

Ключевые слова: оценка эффективности оздоровления, дети, индекс Кетле, функция внешнего дыхания, кистевая сила рук, пандемия, COVID-19.

Поступила 03.03.2021
Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку
Новикова Ирина Игоревна: ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7.
E-mail: novik_ir70@rambler.ru

Received 03.03.2021
Accepted 15.03.2021

Corresponding author
Novikova Irina Igorevna: Novosibirsk Research Institute of Hygiene, 7, Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia.
E-mail: novik_ir70@rambler.ru

ABSTRACT

Introduction. Rehabilitation of children in stationary suburban recreation and health improvement organizations (camps) is one of the priority directions for children's health care and social policy of the state. The introduced total self-isolation regimen in the spring of 2020 due to the COVID-19 pandemic and the transition to distance education made significant adjustments to the prevailing stereotypes of the daily routine and behavior of children, led to a reduction in the time spent in the open air, a decrease in their physical activity.

Aim of the research. Comparative evaluation of the efficiency indicators of children's health improvement in the pandemic (2020) and non-epidemic (2018–2019) periods in children's summer stationary suburban camps for recreation and health promotion.

Materials and methods. The study was carried out as a part of the pilot project implementation "Evaluation of the Health Improvement Efficiency" (2018–2020) on the territory of 15 constituent entities of the Russian Federation. The information was collected and analyzed using the software "Evaluation of the Organization of Children's Health Improvement in Stationary Suburban Recreation and Health Promotion Camps", developed by the Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Novosibirsk). The object of the study was children aged 7–17 years ($n = 85\,666$) who had a rest in 134 stationary recreation and health improvement camps in the summer of 2018–2020. To determine the efficiency of recuperation, such indicators as the length and weight of the body, lung capacity, hand strength and their dynamics were assessed during the period of the health improving shift. Evaluation of the results was carried out in accordance with 2.4.4.0127-18 "Methodology for Evaluating the Efficiency of Health Improvement in Stationary Organizations for Recreation and Health Promotion of Children" guidelines.

Results. It was revealed a decrease in the proportion of children with a high efficiency of health improvement in 2020 in comparison with 2018–2019 due to the lack of positive dynamics of hand strength and vital capacity of the lungs indicators, as well as negative dynamics of body mass index.

Conclusion. The lower indicators of the efficiency of children's health improvement are due to a considerable decrease in physical activity and the time spent in the open air in the period preceding the summer health-improving season of 2020.

Keywords: evaluation of health improvement efficiency, children, Quetelet Index, pulmonary function, hand strength, pandemic, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Укрепление и охрана здоровья детей и молодежи является приоритетным направлением национальной политики государства [1–3]. Организация оздоровления предполагает создание условий, направленных на укрепление здоровья детей [4–9], расширение их адаптационных возможностей [10, 11]. Введенный тотальный режим самоизоляции в весенний период 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 и переход на дистанционную форму обучения внесли существенные коррективы в сложившиеся стереотипы режима дня и поведения детей в четвертой учебной четверти 2019/20 учебного года, привели к сокращению времени пребывания детей на свежем воздухе, снижению их двигательной активности [12–17], в связи с чем актуализировался научный интерес к изучению особенностей физиологических реакций детей на отдых и оздоровление в летний сезон 2020 г. в сравнении с обычными условиями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка показателей эффективности оздоровления детей в пандемический и неэпидемический периоды в летних стационар-

INTRODUCTION

Protection and promotion of children's and youth's health is a priority direction of the state national policy [1–3]. The organization of health improvement presupposes the creation of conditions aimed at children's health promotion [4–9], and expanding their adaptive capabilities [10, 11]. The introduced total self-isolation regime in the spring of 2020 in connection with the COVID-19 pandemic and the transition to distance education made significant adjustments to the prevailing stereotypes of the daily routine and behavior of children in the fourth school term of the 2019/20 academic year, led to a reduction in time spent by children in the open air, a decrease in their physical activity [12–17]. For this reason the scientific interest in the study of the peculiarities of children's physiological reactions to rest and health improvement in the summer season of 2020 in comparison with usual conditions has been actualized.

AIM OF THE RESEARCH

Comparative evaluation of the children's health improvement efficiency indicators in pandemic and non-epidemic periods in summer stationary subur-

ных загородных организациях отдыха и оздоровления детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках выполнения мероприятий по реализации указа президента Российской Федерации от 29.05.2017 № 240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства», национального проекта «Демография» в части решения задач по формированию у детей здорового образа жизни и здорового питания в 2018–2020 гг. на территории 15 субъектов Российской Федерации реализовывался пилотный проект «Оценка эффективности оздоровления». Стационарные загородные организации отдыха и оздоровления детей в летние сезоны 2018–2020 гг. оценивали эффективность оздоровления детей в программном средстве «Оценка организации оздоровления детей в стационарных загородных организациях отдыха и оздоровления», специально разработанном для этих целей ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора [18].

Объект исследования — дети в возрасте 7–17 лет, отдыхавшие в 134 стационарных организациях отдыха и оздоровления. С помощью вычислительного ядра программного обеспечения был произведен анализ материала, полученного в ходе летней оздоровительной кампании.

Результаты эффективности оздоровления по итогам летнего оздоровительного сезона 2020 г. сравнивались с показателями неэпидемического периода (2018–2019 гг.). Оценивались следующие показатели: длина и масса тела, жизненная емкость легких, кистевая сила рук в динамике за период оздоровительной смены ($n = 85\,666$). Физическое развитие детей оценивалось с использованием индекса массы тела. Оценка результатов исследований проводилась в соответствии с «Методикой оценки эффективности оздоровления в стационарных организациях отдыха и оздоровления детей» [7].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного пакета STATISTICA 10. Корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях стационарных загородных организаций отдыха и оздоровления детей природные факторы, рациональный режим дня, здоро-

ban camps for recreation and health improvement of children.

MATERIALS AND METHODS

As part of the implementation of measures to realize the decree of the Russian Federation President of 05/29/2017 No. 240 “On the Announcement of the Decade of Childhood in the Russian Federation”, the National Demography Project in terms of solving on the territory of 15 constituent entities of the Russian Federation, a pilot project “Evaluation of the Efficiency of Health Improvement” was being implemented. Stationary out-of-town organizations for recreation and health improvement of children in the summer seasons of 2018–2020 assessed the efficiency of children’s health improvement using the software “Evaluation of the Organization of Children’s Health Improvement in Stationary Suburban Recreation and Health Promotion Camps”, developed specifically for these purposes by the Novosibirsk Research Institute of Hygiene (Novosibirsk) [18].

The object of the study was children aged 7–17 years, who were resting in 134 stationary recreation and health improvement camps. With the help of the software computing core, the analysis of the material obtained during the summer health promotion campaign was made.

The results concerning the health improvement efficiency according to the follow-ups of the summer health improvement season in 2020 were compared with the indicators of the non-epidemic period (2018–2019). The following indicators were assessed: body length and weight, lung capacity, hand strength in dynamics during the health-improving shift ($n = 85\,666$). The physical development of children was assessed using the body mass index. The evaluation of the research results was carried out in accordance with the Methodology for Evaluating the Efficiency of Health Improvement in Stationary Children’s Organizations for Recreation and Health Promotion [7].

Statistical processing of the obtained results was carried out using the STATISTICA 10 software package. Correction, systematization of the initial information and visualization of the results obtained were carried out in Microsoft Office Excel 2016 spreadsheets.

RESULTS AND DISCUSSION

In the conditions of stationary suburban camps for recreation and health improvement of children, natural factors, a rational daily routine, healthy nu-

вое питание, максимальное пребывание на свежем воздухе, а также закаливающие процедуры являются основными средствами оздоровления. Оценка показателей эффективности оздоровления проводилась по результатам антропометрических и физиометрических измерений в начале смены и по ее окончании.

Результаты сравнительной оценки исходных показателей, антропо- и физиометрии, а также показателей физического развития в сравниваемые периоды статистически значимых различий не выявили ($p \geq 0.05$). Так, среди отдохнувших в 2020 г. удельный вес детей с гармоничным физическим развитием составил 73.5 % (против 74.4 % в 2018–2019 гг.), с дефицитом массы тела — 11.4 % (в 2018–2019 гг. — 8.5 %), с избытком массы тела — 15.1 % (в 2018–2019 гг. — 17.1 %).

Удельный вес детей с высокой эффективностью оздоровления в 2020 г. в сравнении с неэпидемическим периодом был существенно ниже и составил 71.6 % против 86.9 % в 2018–2019 гг. (рис. 1). Низкая эффективность оздоровления отмечалась у 22.7 % отдохнувших детей (против показателя неэпидемического периода — 9.5 %). Эффективность оздоровления отсутствовала у 5.7 % отдохнувших в 2020 г. детей (в неэпидемический период — 3.6 %). Основная причина отсутствия у отдохнувших детей оздоровительного эффекта в 2020 г. заключалась в отсутствии в 77.9 % случаев положительной динамики функции внешнего дыхания и кистевой силы рук, а также негативной динамики индекса массы тела за оздоровительную смену. Второе ранговое место занимало отсутствие положительной динамики функции внешнего дыхания и кистевой силы рук (20.6 %), третье ранговое место — прирост мас-

trition, maximal open air exposure, as well as hardening procedures are the main means of recovery. Evaluation of health improvement efficiency indicators was carried out according to the results of anthropometric and physiometric measurements at the beginning and end of the shift.

The results of a comparative evaluation for baseline indicators, anthropo- and physiometry, as well as indicators of physical development in the compared periods did not reveal statistically significant differences ($p \geq 0.05$). Thus, among those rested in 2020, the proportion of children with harmonious physical development was 73.5% (vs. 74.4% in 2018–2019), with a body weight deficit — 11.4% (in 2018–2019 — 8.5%), with overweight — 15.1% (in 2018–2019 — 17.1%).

The proportion of children with a high efficiency of recovery in 2020 compared with the non-epidemic period was significantly lower and amounted to 71.6% vs. 86.9% in 2018–2019 (Fig. 1). Low efficiency of health improvement was noted in 22.7% of rested children (vs. the non-epidemic period indicator — 9.5%). The efficiency of health improvement was lacking in 5.7% of children rested in 2020 (in the non-epidemic period — 3.6%). The main reason for the absence of a health-improving effect in rested children in 2020 was the lack of positive dynamics in the function of external respiration and hand strength in 77.9% of cases, as well as the negative dynamics of body mass index over the wellness shift. The second rank place was occupied by the lack of positive dynamics in the pulmonary function and hand strength (20.6%), the third rank place was an increase in body weight in children with overweight (1.5% of children) (Fig. 2).

In the methodological aspect, the structure of the health improvement efficiency indicator was ba-

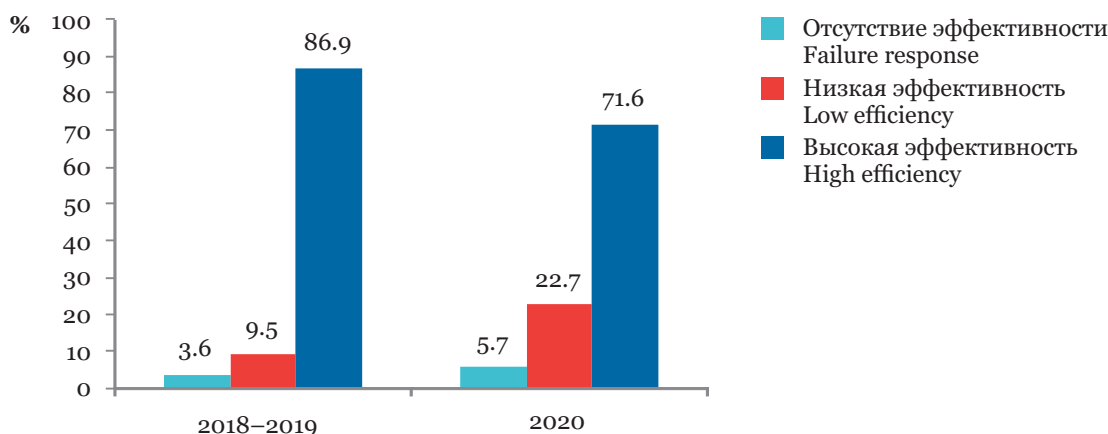


Рис. 1. Распределение детей в группы по эффективности оздоровления
Fig. 1. Distribution of children into groups according to the health improvement efficiency

сы тела у детей с избытком массы тела (1.5 % детей) (рис. 2).

В методологическом аспекте структура показателя эффективности оздоровления в своей основе определялась количеством набранных баллов по динамике показателей длины и массы тела, кистевой силы рук и жизненной емкости легких за смену [7]. Если суммарно (по измерениям роста, массы тела, мышечной силы и функции внешнего дыхания) ребенок набрал за оздоровительную смену 12–16 баллов и выше, эффективность оздоровления считалась высокой; 6–11 баллов — низкой; менее 6 баллов — оздоровительный эффект отсутствовал.

Сравнительная характеристика суммарного показателя и составляющих его компонентов показала, что эффективность оздоровления в летний оздоровительный сезон 2020 г. была существенно ниже по сравнению с 2018–2019 г., причем данная ситуация отмечалась как в группе детей с нормальной массой тела, так и с избытком и дефицитом массы тела (рис. 3, А).

Различия суммарного показателя эффективности оздоровления детей в 2020 г. в сравнении с неэпидемическим периодом 2018–2019 гг. были обусловлены преимущественно недобором детьми баллов в 2020 г. по таким компонентам суммарного показателя эффективности оздоровления, как жизненная емкость легких и кистевая сила рук (рис. 3, В, С и 4).

В индикаторной группе детей — дети с дефицитом массы тела, стабильно демонстрировавшие наиболее высокие величины показателей, характеризующих суммарно эффективность оздоровления (изменения массы тела,

сически determined by the number of points scored on the dynamics of body length and weight, hand strength and lung capacity over a shift [7]. If in total (in terms of measurements of height, body weight, hand strength and pulmonary function) a child scored 12–16 points and higher over a health-improving shift, the efficiency of health improvement was considered high; 6–11 points — low; less than 6 points — without health-improving effect.

Comparative characteristics of the total indicator and its constituent components showed that the health improvement efficiency in the summer health-improving season of 2020 was significantly lower compared to 2018–2019, and this situation was observed both in the group of children with normal body weight and with overweight and underweight (Fig. 3, A).

Differences in the total indicator of the children's health improvement efficiency in 2020 in comparison with the non-epidemic period of 2018–2019 were mainly due to the shortage of points gained by children in 2020 for such components of the health-improving efficiency's indicator as the lung capacity and hand strength (Fig. 3, B, C and 4).

In the indicator group of children — underweight children, who consistently demonstrated the highest indicators characterizing the total health improvement efficiency (changes in body weight, body length, pulmonary function and hand strength) — the most pronounced differences between the indicators of 2020 and 2018–2019 were noted ($p \leq 0.05$). Differences were revealed both in the total indicator of the health improvement efficiency (14.06 points vs. 16.24 points) and in its key components — lung capacity (3.32 points vs. 3.94 points), hand strength (3.39 points vs. 4.44 points) (see Fig. 3).

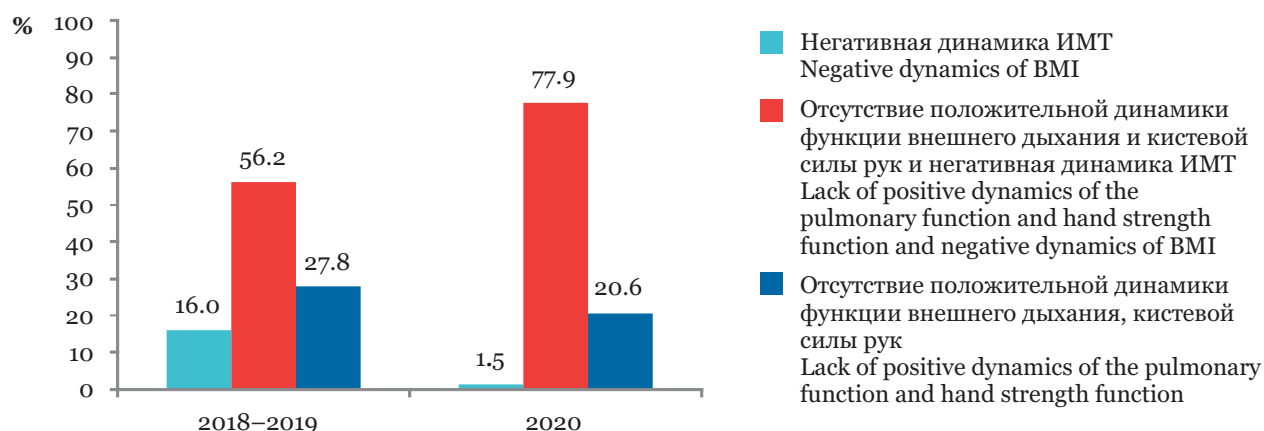


Рис. 2. Структура причин отнесения детей к группе с отсутствием оздоровительного эффекта (ИМТ — индекс массы тела)

Fig. 2. The structure of the reasons for attributing children to the group with the lack of health-improving effect (BMI — body mass index)

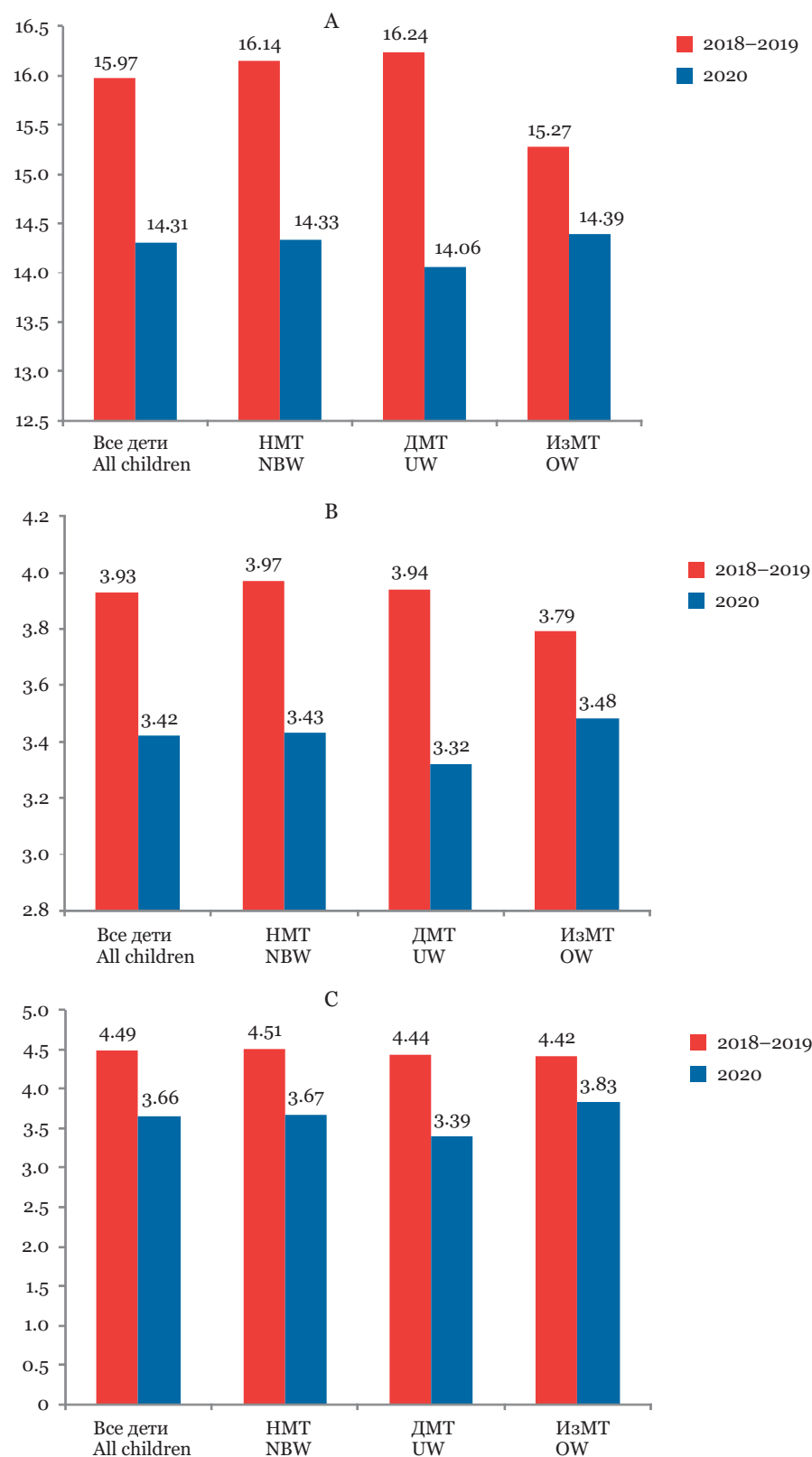


Рис. 3. Сравнительная характеристика средних показателей, демонстрирующая эффективность оздоровления в целом по всей группе детей (баллы) (HMT — нормальная масса тела; ДMT — дефицит массы тела; ИзMT — избыток массы тела): А — суммарный показатель; В — жизненная емкость легких; С — кистевая сила рук

Fig. 3. Comparative characteristics of the average indicators demonstrating the health improvement efficiency in general for the entire group of children (points) (NBW — normal body weight; UW — underweight; OW — overweight): А — total indicator; В — lung capacity; С — hand strength

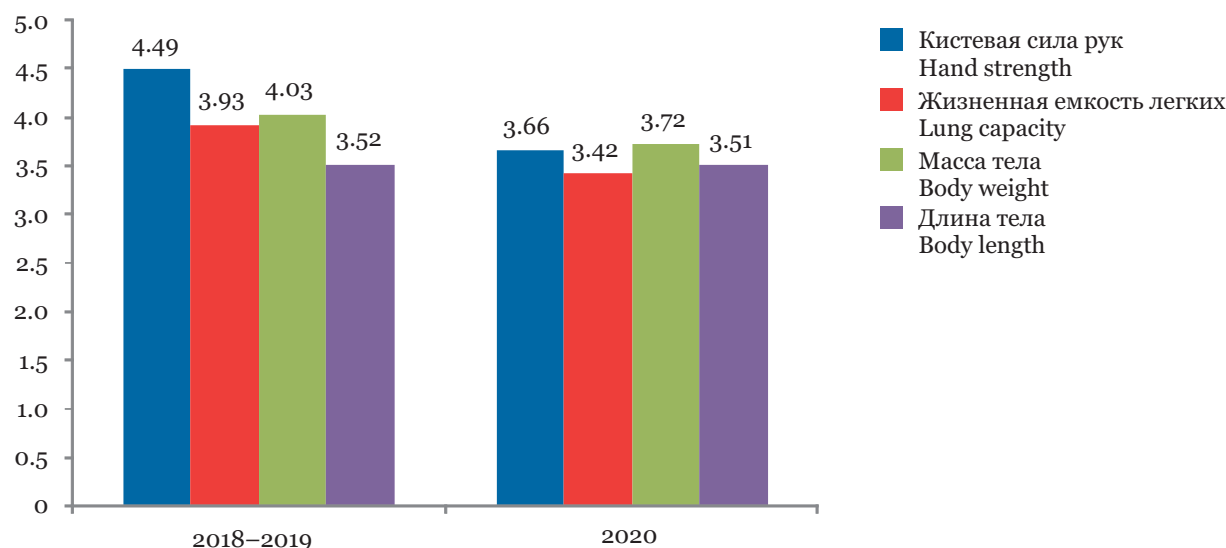


Рис. 4. Показатели эффективности оздоровления (баллы)
Fig. 4. Health improvement indicators (points)

длины тела, функции внешнего дыхания и кистевой силы) — отмечались наиболее выраженные различия показателей 2020 г. и 2018–2019 гг. ($p \leq 0.05$). Различия выявлены как по суммарному показателю эффективности оздоровления (14.06 балла против 16.24 балла), так и по его ключевым составляющим — жизненной емкости легких (3.32 балла против 3.94 балла), кистевой силе рук (3.39 балла против 4.44 балла) (см. рис. 3).

Наименьшие различия в показателях эффективности оздоровления 2020 г. и 2018–2019 гг. отмечались в группе детей, имевших избыточную массу тела. Суммарный показатель эффективности оздоровления в 2020 г. составил 14.39 балла против 15.27 балла в неэпидемический период. Показатель жизненной емкости легких — 3.48 балла против 3.79 балла соответственно, кистевой силы рук — 3.83 балла против 4.42 балла соответственно (см. рис. 3). В сравнении с 2018–2019 гг. средние показатели в баллах по отдельным компонентам суммарного показателя эффективности оздоровления в 2020 г. составили по кистевой силе рук 81.6 % (ниже показателя 2018–2019 гг. на 18.37 %), жизненной емкости легких — 87.0 % (ниже на 12.97 %), массы тела — 92.2 % (ниже на 7.81 %), длины тела — 98.4 % (ниже на 0.16 %).

Показатели вариабельности результатов балльной оценки изменений функции внешнего дыхания и кистевой силы рук у детей также демонстрируют существенное отличие результатов 2020 г. и 2018–2019 гг. (рис. 5).

The smallest differences in the health improvement efficiency indicators in 2020 and 2018–2019 were noted in the group of overweight children. The total indicator of the health improvement efficiency in 2020 was 14.39 points vs. 15.27 points in the non-epidemic period. The indicator of the lung capacity was 3.48 points vs. 3.79 points respectively, and the hand strength was 3.83 points vs. 4.42 points respectively (see Fig. 3). Compared to 2018–2019, the average score for individual components of the health improvement efficiency total indicator in 2020 amounted to 81.6% in hand strength (18.37% lower than in 2018–2019), lung capacity — 87.0% (12.97% lower), body weight — 92.2% (7.81% lower), body length — 98.4% (0.16% lower).

Indicators of variability of the results in the pulmonary function and hand strength in children also demonstrate a significant difference between the results of 2020 and 2018–2019 (Fig. 5).

Thus, the children's health improvement efficiency in the summer health promotion season of 2020 in the context of the COVID-19 pandemic was characterized by: a decrease in the proportion of children with high health improvement efficiency and average indicators of the total score which reflects the efficiency of health improvement, the values of individual components of the total health improvement indicator (primarily hand strength, lung capacity, and body weight); the greatest differences in the total health improvement indicators in overweight children — in the pandemic this group of children performed the function of an indicator group. This can be regarded as one of the latent consequences of the pandemic.

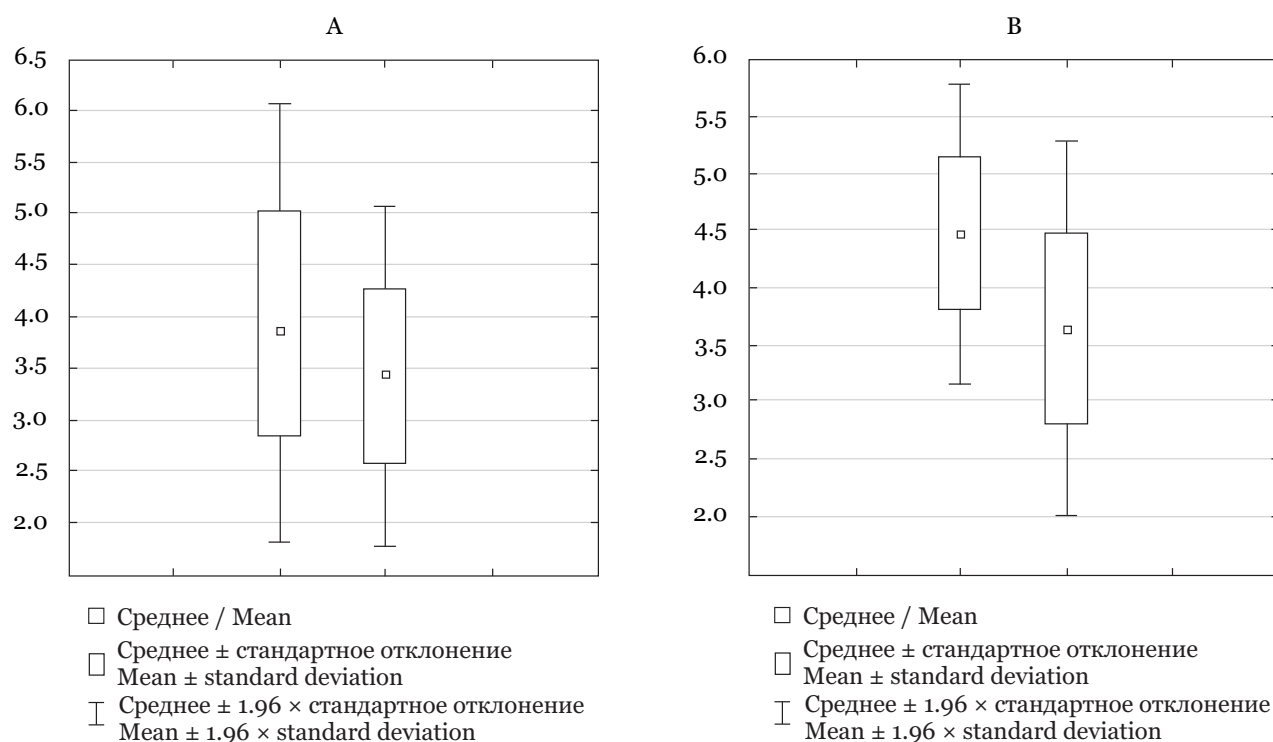


Рис. 5. Сравнительная характеристика показателей вариабельности результатов балльной оценки изменений функции внешнего дыхания (А) и кистевой силы у детей (В)

Fig. 5. Comparative characteristics of variability indicators of the results in the pulmonary function (A) and hand strength (B) in children

Таким образом, эффективность оздоровления детей в летний оздоровительный сезон 2020 г. в условиях пандемии COVID-19 характеризовалась: снижением удельного веса детей с высокой эффективностью оздоровления и средних показателей суммарного количества баллов, характеризующих эффективность оздоровления, значений отдельных компонентов суммарного показателя эффективности оздоровления (прежде всего кистевой силы рук, жизненной емкости легких, а также массы тела); наибольшими различиями в суммарных показателях эффективности оздоровления у детей с дефицитом массы тела — данная группа детей в условиях пандемии выполнила функцию индикаторной группы. Это может расцениваться как один из результатов скрытых последствий пандемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были установлены особенности показателей, характеризующих эффективность летнего оздоровления детей в пандемический период, а именно: более низкие значения за оздоровительную смену физиометрических показателей, обусловленные выраженным снижением двигательной ак-

CONCLUSION

As a result of the study, the features of the indicators characterizing the children's summer health improvement efficiency in the pandemic recuperative summer season were established, namely: the lower physiometric indicators over the recreation shift, due to the pronounced decrease in motor activity and the time spent in the open air as compared to the conditions of health improvement in the period preceding the summer recuperative season of 2020, and, accordingly, a longer adaptation to the daily regimen in the health improvement camps.

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

тивности и времени пребывания на свежем воздухе по сравнению с условиями оздоровления в период, предшествующий летнему оздоровительному сезону 2020 г., и соответственно более длительным адаптационным периодом к режиму дня в оздоровительной организации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородина И.А. Организация отдыха и оздоровления детей в условиях загородного лагеря // Уральские каникулы. Здоровье. Познание. Отдых. Актуальные проблемы летней оздоровительной кампании для детей и подростков: Материалы Межрегиональной науч.-практ. конф. (Екатеринбург, 4 апр. 2017 г.). Екатеринбург, 2017. С. 13–16.
2. Валеева Г.Х. Организация летнего отдыха, досуга и оздоровления детей // Актуальные направления научных исследований: перспективы развития: Материалы V Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 23 апр. 2018 г.). Чебоксары: Интерактив плюс, 2018. С. 60–62.
3. Кондратьев Э.В. Особенности отдыха и оздоровления детей в условиях Крайнего Севера: по опыту Республики Саха (Якутия) // Детский отдых 2017: Сб. материалов по итогам XI Междунар. конгресса лагерей и III Междунар. конф. (Сочи (Роза Хутор), 9–13 окт. 2017 г.). М., 2017. С. 45–49.
4. Борисова Т.С. Медико-гигиенические аспекты организации и проведения летней оздоровительной работы среди детей и подростков: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2019. 76 с.
5. Зайцева Т.А., Редько О.А. Об организации и проведении летней оздоровительной кампании в Хабаровском крае // Российская гигиена — развивая традиции, устремляемся в будущее: Материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей (Москва, 17–18 ноября 2017 г.). М., 2017. Т. 1. С. 462–466.
6. Кучма В.Р. 2018–2027 годы — десятилетие детства в России: цели, задачи и ожидаемые результаты в сфере здоровьесбережения обучающихся // Вопр. школьной и университетской медицины и здоровья. 2017. № 3. С. 4–14.
7. Методика оценки эффективности оздоровления в стационарных организациях отдыха и оздоровления детей: Метод. рекомендации МР 2.4.4.0127-18. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 24 с.
8. Сладков Г.Д., Фодоря А.Ю. Прогноз предпочтений родителей по выбору видов детского отдыха на летнюю кампанию 2017 года // Профессиональный проект: идеи, технологии, результаты. 2017. № 1 (26). С. 78–88.
9. Сладков Г.Д. Использование показателя оздоровительного эффекта в оценке качества летнего отдыха и оздоровления детей (по опыту ГАУК «МОСГОРТУР») // Детский отдых 2017: Сб. материалов по итогам XI Междунар. конгресса лагерей и III Междунар. конф. (Сочи (Роза Хутор), 9–13 окт. 2017 г.). М., 2017. С. 127–130.
10. Дмитриева О.В., Моисеенко В.П. Проблемы оценки эффективности оздоровления детей в загородных стационарных учреждениях отдыха // Инновации в науке и практике: Сб. статей по материалам IX междунар. науч.-практ. конф. (Барнаул, 23 июня 2018 г.). Уфа: Дендра, 2018. С. 129–132.
11. Новикова И.И., Ерофеев Ю.В., Гришков Д.А. и др. Актуальность научной проработки организации эффективного оздоровления детей в стационарных

REFERENCES

1. Borodina I.A. (2017). Organization of recreation and health improvement for children in a country camp (pp. 13–16). In Ural holidays. Health. Cognition. Relaxation. Actual problems of the summer health campaign for children and adolescents: Materials of the Inter-regional Scientific-Practical Conf. Yekaterinburg 6. In Russ.
2. Valeeva G.Kh. (2018). Organization of summer recreation, leisure time and health improvement for children (pp. 60–62). In Actual directions of scientific research: development prospects: Materials of the V International Scientific-Practical Conf. Cheboksary. In Russ.
3. Kondratiev E.V. (2017). Features of recreation and health improvement of children in the Far North: the Republic of Sakha experience (Yakutia) (pp. 45–49). In Children's rest 2017: Collection of materials on the results of the XI Intern. Congress of camps and the III Intern. conf. (Sochi (Rosa Khutor), Oct. 9–13, 2017). Moscow. In Russ.
4. Borisova T.S. (2019). *Medical and Hygienic Aspects of Organization and Conducting Summer Health Improvement Work among Children and Adolescents: Study Guide*. Minsk, 76 p. In Russ.
5. Zaytseva T.A., Redko O.A. (2017). On the organization and conducting of the summer health campaign in the Khabarovsk Territory (pp. 462–466). In Russian hygiene — developing traditions, we rush into the future: Materials of the XII All-Russian congress of hygienists and sanitary doctors. Moscow, 1. In Russ.
6. Kuchma V.R. (2017). 2018–2027 — a decade of childhood in Russia: goals, objectives and expected results in the sphere of health saving of students. *Problems of School and University Medicine and Health*, 3, 4–14.
7. *Methodology for Assessing the Efficiency of Health Improvement in Stationary Camps for Recreation and Health Promotion of Children. Guidelines 2.4.4.0127-18*. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2019, 24 p. In Russ.
8. Sladkov G.D., Fodorya A.Yu. (2017). The forecast of parents' choices for children's rest during summer campaign of 2017. *Professional Project: Ideas, Technologies, Results*, 1 (26), 78–88.
9. Sladkov G.D. (2017). Using the indicator of health-improving effect in assessing the quality of summer recreation and health improvement of children (according to the experience of the Moscow Agency for Recreation and Tourism) (pp. 127–130). In Children's rest 2017: Collection of materials on the results of the XI Intern. Congress of camps and the III Intern. conf. (Sochi (Rosa Khutor), Oct. 9–13, 2017), Moscow. In Russ.
10. Dmitrieva O.V., Moiseenko V.P. (2018). Problems of assessing the efficiency of children's health improvement in country stationary recreation camps (pp. 129–132). In Innovations in science and practice: Collection of articles based on the materials of the IX Intern. scientific-practical conf. Ufa. In Russ.
11. Novikova I.I., Erofeev Yu.V., Grishkov D.A. et al. (2015). Relevance of scientific study of the organiza-

- загородных лагерях // Наука о человеке: гуманитарные исследования. 2015. № 4 (22). С. 126–129.
12. Флянку И.П., Новикова И.И., Ерофеев Ю.В., Истомина А., Булацева М.Б. Проблема гиподинамии у школьников и организация работы по восполнению дефицита двигательной активности // Актуальные вопросы гигиены, профпатологии и медицинской реабилитации: Сб. статей Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Новосибирск, 27–28 окт. 2016 г.). Новосибирск: НГМУ, 2016. С. 152–159.
 13. Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И. и др. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вопр. школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. № 2. С. 4–23.
 14. Корытова Г.С. Аутоагрессивное поведение обучающихся в период пандемии коронавирусной инфекции и самоизоляции // Академ. журн. Западной Сибири. 2020. Т. 16, № 3 (86). С. 26–28.
 15. Шурыгина В.В., Костылев Д.В., Костылева Л.Н., Решетник А.С., Рахматуллина Э.А. Изучение регулярной физической активности в период пандемии // Уч. зап. университета им. П.Ф. Лесгафта. 2020. № 11 (189). С. 578–581.
 16. Милушкина О.Ю., Попов В.И., Скоблина Н.А., Маркелова С.В., Соколова Н.В. Использование электронных устройств участниками образовательного процесса при традиционной и дистанционной формах обучения // Вестн. РГМУ. 2020. № 3. С. 85–91.
 17. Заболотских Н.В., Выродова Е.Ю., Дорошева А.О. и др. Влияние дистанционного обучения на психоэмоциональное состояние школьников г. Краснодара // Кубанский науч. мед. вестн. 2020. Т. 27, № 6. С. 109–122.
 18. Оценка эффективности и организации оздоровления детей: программа для ЭВМ; правообладатель ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора; Свидетельство RU 2019665484. Номер заявки: 2019664446. Дата публикации 22.11.2019. URL: http://www.niig.su/images/documents/rezultaty-intellektualnoj-deyatelnosti/2019/Gos-reg-programmy-dlya-EVM/Gos-reg-programmy-dlya-EVMBD_2019665484.pdf. Дата обращения: 07.04.2021.
 19. Flyanku I.P., Novikova I.I., Erofeev Yu.V., Istomina A., Bulatseva M.B. (2016). The problem of physical inactivity in schoolchildren and the organization of work to compensate for the deficit of motor activity (pp. 152–159). In Topical issues of hygiene, occupational pathology and medical rehabilitation: Collection of articles of the All-Russian scientific-practical conf. with int. participation. Novosibirsk. In Russ.
 20. Kuchma V.R., Sedova A.S., Stepanova M.I. et al. (2020). Life and wellbeing of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *Problems of School and University Medicine and Health*, 2, 4–23.
 21. Korytova G.S. (2020). Autoaggressive behavior of students in the period of a pandemic of a COVID-19 infection and self-isolation. *Academic Journal of West Siberia*, 16, 3 (86), 26–28.
 22. Shurygina V.V., Kostylev D.V., Kostyleva L.N., Reshetnik A.S., Rahmatullina E.A. (2020). Studying of regular physical activity during pandemic period. *Uchenye Zapiski Universiteta Imeni P.F. Lesgafta*, 11 (189), 578–581.
 23. Milushkina O.Y., Popov V.I., Skoblina N.A., Markelova S.V., Sokolova N.V. (2020). The use of electronic devices by students, parents and teachers before and after the transition to distance learning. *Bulletin of Russ. State Medical University*, 3, 85–91.
 24. Zabolotskikh N.V., Vyrodova E.Y., Dorosheva A.O. et al. (2020). Impact of distance learning on psychoemotional state in schoolchildren in Krasnodar. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 27 (6), 109–122.
 25. Evaluation of the efficiency and organization of children's health improvement: computer program; Novosibirsk Research Institute of Hygiene; Certificate RU 2019665484. Application number: 2019664446. Publication date 22.11.2019. Retrieved on April 7, 2021 from http://www.niig.su/images/documents/rezultaty-intellektualnoj-deyatelnosti/2019/Gos-reg-programmy-dlya-EVM/Gos-reg-programmy-dlya-EVMBD_2019665484.pdf.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Ирина Игоревна — д-р мед. наук, директор ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора; профессор кафедры гигиены и экологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Юрк Дмитрий Евгеньевич — младший научный сотрудник ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора; аспирант ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (Ангарск).

Михеев Валерий Николаевич — канд. мед. наук, заведующий отделом гигиенических исследований с лабораторией физических факторов ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора.

ABOUT THE AUTHORS

Novikova Irina Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Head, Novosibirsk Research Institute of Hygiene; Professor, Department of Hygiene and Ecology, Novosibirsk State Medical University.

Yurk Dmitry Evgenievich — Junior Researcher, Novosibirsk Research Institute of Hygiene; Post-graduate, East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research (Angarsk).

Mikheev Valeriy Nikolayevich — Cand. Sci. (Med.), Head, Division of Hygienic Research with the Laboratory of Physical Factors, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Sorokina Aleksandra Vasilyevna — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Organizational and Methodological Division, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Сорокина Александра Васильевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены».

Ивлева Галина Петровна — канд. мед. наук, ученый секретарь, заведующий организационно-методическим отделом ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены».

Образец цитирования: Новикова И.И., Юрк Д.Е., Михеев В.Н., Сорокина А.В., Ивлева Г.П. Особенности показателей эффективности оздоровления детей в стационарных организациях отдыха и оздоровления в период пандемии COVID-19 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 26–36.

Ivleva Galina Petrovna — Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Head, Organizational and Methodological Division, Novosibirsk Research Institute of Hygiene.

Citation example: Novikova I.I., Yurk D.E., Mikheev V.N., Sorokina A.V., Ivleva G.P. (2021). Features of the efficiency indicators of children's health improvement in stationary recreation and health promotion organizations during the COVID-19 pandemic. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 26–36.



Комплексный анализ ассортимента серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в России

Нягматуллина В.Р.¹, Егорова С.Н.², Чувашова Д.П.¹, Филиппов Ю.В.¹

¹АО «Татхимфармпрепараты» (Казань)

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармации

Comprehensive analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in Russia

Nigmatullina V.R.¹, Egorova S.N.², Chuvashova D.P.¹, Filippov Yu.V.¹

¹JSC «Tatchempharmpreparaty» (Kazan)

²Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy

АННОТАЦИЯ

В статье представлена характеристика серотонинергических лекарственных средств (механизм действия, классификация, фармакодинамические и фармакокинетические свойства, лекарственные взаимодействия с препаратами других фармакологических групп). Проанализирован отечественный фармацевтический рынок лекарственных препаратов (ЛП) серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ).

Установлено, что фармацевтический рынок серотонинергических средств в РФ достаточно разнообразен. Представлены ЛП различных фармакологических групп (анксиолитики, противорвотные, сосудорасширяющие и улучшающие периферическое кровообращение, слабительные, гемостатики и противомигренозные средства) в различных лекарственных формах (таблетки — 5.71 %; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %; инъекционный раствор для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %; концентрат для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %; растворы для внутривенного введения и суппозитории ректальные — по 2.86 %; сироп, таблетки лиофилизированные и капсулы — по 1.43 %). Лидирующая роль на российском фармацевтическом рынке принадлежит отечественным производителям ЛП серотонинергических средств (59.70 %), которые в основном представлены воспроизведенными препаратами. Зарубежным производителям принадлежит 40.30 % рынка ЛП серотонинергических средств, причем лидирующие позиции занимают производители Индии (8.96 %), Швейцарии (5.97 %), Израиля (4.48 %). Анализ ассортимента фармацевтических субстанций для производства серотонинергических средств показал, что на российском фармацевтическом рынке преобладают зарубежные производители (52.38 %). На долю отечественных поставщиков приходится 47.62 % производителей субстанций, зарегистрированных в Российской Федерации.

Ключевые слова: серотонинергические средства, фармацевтический рынок.

ABSTRACT

The article presents the characteristics of serotonergic drugs (mode of action, classification, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, drug interactions with medicinal products of other pharmacological groups). The domestic pharmaceutical market of serotonergic drug products (DP) and substances for their production registered in the Russian Federation (RF) was analyzed.

It was established that the pharmaceutical market of serotonergic agents in the RF is quite diverse. Various pharmacological groups of drugs (anxiolytic, antiemetic, vasodilatory and peripheral circulation improving, evacuant, hemo-

Поступила 13.11.2020
Принята 24.12.2020

Автор, ответственный за переписку
Егорова Светлана Николаевна: ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт фармации. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Received 13.11.2020
Accepted 24.12.2020

Corresponding author
Egorova Svetlana Nikolayevna: Kazan State Medical University, Institute of Pharmacy, 49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russia.
E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

static and anti-migraine agents) are presented in various dosage forms (tablets — 5.71%; film-coated tablets — 41.43%; injectable solution for intravenous and intramuscular use — 34.28%; concentrate for preparation of solution for injections — 8.57%; solutions for intravenous administration and rectal suppositories — by 2.86%; syrup, freeze-dried tablets and capsules — by 1.43%). The leading role in the Russian pharmaceutical market belongs to domestic manufacturers of serotonergic DP (59.70%), which are mainly presented by generic drugs. Foreign manufacturers own 40.30% of the market for serotonergic DP, with the leading positions held by manufacturers of India (8.96%), Switzerland (5.97%), Israel (4.48%). The analysis of the range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP showed that the Russian pharmaceutical market is dominated by foreign manufacturers (52.38%). The proportion of domestic providers accounts for 47.62% of the manufacturers of substances registered in the Russian Federation.

Keywords: serotonergic agents, pharmaceutical market.

ВВЕДЕНИЕ

К группе серотонинергических средств относятся лекарственные препараты (ЛП), взаимодействующие со специфическими серотониновыми, или 5-HT (5-гидрокситриптаминавыми), рецепторами. Вследствие разнообразия серотониновых рецепторов химическое строение и фармакологические свойства ЛП данной группы также многообразны.

На фармацевтическом рынке ЛП серотонинергических средств представлены в твердых, мягких и жидких лекарственных формах (ЛФ) различных дозировок и концентраций. Появление новых фармацевтических субстанций, разработка отечественными фармацевтическими предприятиями новых ЛП в ЛФ, востребованных здравоохранением, при уже имеющемся широком ассортименте готовых лекарственных средств данной группы обуславливают необходимость в систематизации имеющихся данных об ассортименте и основных фармакологических свойствах серотонинергических ЛП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ассортимента серотонинергических лекарственных средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в Российской Федерации, а также систематизация данных о механизме их действия, фармакологических эффектах и лекарственных взаимодействиях.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Логический, статистический, структурный, контент-анализ. Объекты исследования: Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) России, научные издания и ресурсы сети Internet.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Серотонин содержится почти во всех органах и тканях, однако его большая часть (более 90 %) обнаруживается в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В кровь серо-

INTRODUCTION

The group of serotonergic agents includes drug products (DP) that interact with specific serotonin, or 5-HT (5-hydroxytryptamine), receptors. Due to the variety of serotonin receptors, the chemical structure and pharmacological properties of this group of drugs are also diverse.

In the pharmaceutical market, serotonergic agents are available in solid, soft and liquid dosage forms (DF) of various dosages and concentrations. The emergence of new pharmaceutical substances, the development by domestic pharmaceutical enterprises of new drugs in DF, which are in demand by the healthcare sector, with the already existing wide range of finished pharmaceutical products of this group, make it necessary to systematize the available data on the range and main pharmacological properties of serotonergic DP.

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in the Russian Federation, as well as systematization of data on the mechanism of their action, pharmacological effects and drug interactions.

METHODS OF THE RESEARCH

Logical, statistical, structural, and content analysis. Objects of research: State Register of Medicinal Remedies (SRMR) of Russia, scientific publications and Internet resources.

RESULTS AND DISCUSSION

In essence all organs and tissues contain serotonin, but most of it (more than 90%) is found in enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract (GI). Serotonin enters the blood through active transport and accumulates in platelets, in the central nervous system — in serotonergic neurons that synthesize and secrete it [1]. The pharmaco-

тонин поступает посредством активного транспорта и накапливается в тромбоцитах, в центральной нервной системе — в серотонинергических нейронах, которые синтезируют и выделяют его [1]. Фармакологические эффекты серотонина реализуются через возбуждение серотониновых рецепторов типов 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₃. Его основное действие проявляется вазоконстрикцией (кроме сосудов скелетных мышц и сердца), сокращением гладких мышц, повышением артериального давления, активацией агрегации тромбоцитов, усилением тонуса и перистальтики ЖКТ, стимуляцией боли и развитием приступов тошноты и рвоты.

По механизму действия все серотонинергические средства делятся на агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов. К агонистам серотониновых рецепторов относятся буспирон, золмитриптан, ондансетрон, пруклоприд, серотонин, суматриптан и элетриптан, а к антагонистам — гранисетрон, нафтидрофурил, палонсетрон и трописетрон.

В основном серотонинергические средства представлены ЛП, оказывающими противомигренозное и противорвотное действие. К противомигренозным ЛП относятся суматриптан, золмитриптан, избирательно стимулирующий 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1B}-рецепторы, и элетриптан, используемый для купирования приступов мигрени с аурой и без [2]. Противорвотные препараты — гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон, трописетрон — применяются с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также в послеоперационный период. Агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов являются представителями нового класса транквилизаторов — азапионов, в число которых входит буспирон [3]. Разработаны ЛП серотонинергических средств с сосудорасширяющим и улучшающим периферическое кровообращение (нафтидрофурил) и со слабительным (пруклоприд) действием [4]. Принадлежность серотонинергических средств к группам по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации представлена в табл. 1.

Побочные действия серотонинергических средств, обычно слабовыраженные или умеренные, носят проходящий характер. В основном они проявляются в виде головной боли, головокружения [5, 6], нарушений сна (бессонницы или сонливости), со стороны ЖКТ — тошноты, запора, диареи, боли в эпигастрии [7, 8]. Возможно также появление кожной сыпи, покраснения и зуда [4]. Клинически важные побочные эффекты отсутствуют [9].

logical effects of serotonin are realized through the stimulation of serotonin receptors of types 5-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃. Its main action is manifested by vasoconstriction (except for the vessels of skeletal muscles and the heart), contraction of smooth muscles, high blood pressure, activation of platelet aggregation, increased tonicity and peristalsis of the GI, stimulation of pain and the development of nausea and vomiting.

According to the mechanism of action, all serotonergic agents are divided into agonists and antagonists of serotonin receptors. Serotonin receptor agonists include buspirone, zolmitriptan, ondansetron, prucalopride, serotonin, sumatriptan, and eletriptan, while antagonists include granisetron, naftidrofuryl, palonosetron, and tropisetron.

Serotonergic agents are mainly represented by DP that have anti-migraine and antiemetic effects. Anti-migraine drugs include sumatriptan, zolmitriptan, which selectively stimulates the 5-HT_{1D} and 5-HT_{1B} receptors, and eletriptan, which is used to relieve migraine attacks with and without aura [2]. Antiemetic drugs (granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron) are used to prevent and treat nausea and vomiting caused by cytostatic chemotherapy and radiation therapy, as well as in the postoperative period. The 5-HT_{1A}-receptor agonists are representatives of a new class of tranquilizers — azapirons, which include buspirone [3]. Serotonergic DP with vasorelaxant, and improving peripheral blood circulation (naftidrofuryl), and with a laxative (prucalopride) effect have been developed [4]. The affiliation of serotonergic agents to the groups according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) is presented in Table 1.

Side effects of serotonergic drugs, usually mild or moderate, are transient. They are mainly manifested in the form of headache, dizziness [5, 6], sleep disorders (insomnia or drowsiness), gastrointestinal disorders, such as nausea, constipation, diarrhea, epigastric pain [7, 8]. Skin rashes, redness, and itching may also occur [4]. There are no clinically important side effects [9].

Concomitant use of serotonergic agents with MAO-A inhibitors (for example, with moclobemide) [3], selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors [10], and other serotonergic agents can lead to the development of serotonin syndrome including changes in mental state, autonomic dysfunction,

Таблица 1. Группы серотонинергических средств по АТХ-классификации**Table 1.** Groups of serotonergic agents according to the ATC

Международное непатентованное наименование (МНН) / International non-proprietary name (INN)	Группа АТХ / ATC group	Код АТХ / ATC code
Буспирон (Buspironum) Buspirone (Buspironum)	Производные азаспиросдекандиона Azaspyrodecanedione derivatives	N05BE01
Гранисетрон (Granisetronum) Granisetron (Granisetronum)	Противорвотные препараты. Блокаторы серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Antiemetic agents. 5-HT ₁ receptor antagonists	A04AA02
Золмитриптан (Zolmitriptanum) Zolmitriptan (Zolmitriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC03
Нафтидрофурил (Naftidrofurylum) Naftidrofuryl (Naftidrofurylum)	Прочие периферические вазодилататоры Other peripheral vasodilators	C04AX21
Ондансетрон (Ondansetronum) Ondansetron (Ondansetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA01
Палонсетрон (Palonosetronum) Palonosetron (Palonosetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA05
Пруклоприд (Prucalopridum) Prucalopride (Prucalopridum)	Прочие слабительные Other laxatives	A06AX05
Серотонин (Serotoninum) Serotonin (Serotoninum)	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта Promotility agents	A03FA
Суматриптан (Sumatriptanum) Sumatriptan (Sumatriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC01
Трописетрон (Tropisetronum) Tropisetron (Tropisetronum)	Антагонисты серотонина Serotonin antagonists	A04AA03
Элетриптан (Eletriptanum) Eletriptan (Eletriptanum)	Селективные агонисты серотониновых 5-HT ₁ -рецепторов Selective 5-HT ₁ receptor agonists	N02CC06

Одновременное применение ЛП серотонинергических средств с ингибиторами МАО-А (например, с моклобемидом) [3], селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина [10] и другими серотонинергическими лекарственными средствами может приводить к развитию серотонинового синдрома, включающего изменение психического состояния, вегетативную дисфункцию и нарушения со стороны нервной и мышечной систем. Особенно такое лекарственное взаимодействие характерно для триптанов (суматриптан, золмитриптан, элетриптан), используемых для лечения и профилактики приступов мигрени; для противорвотных средств (ондансетрон, палонсетрон, гранисетрон) и для анксиолитика буспилона. Триптаны также не используют совместно с нитратами и бета-адреноблокаторами у пациентов с ишемической болезнью сердца и с алкалоидами спорыньи в связи с риском возникновения коронарораспазма. С осторожностью следует принимать ЛП агонистов серотониновых рецепторов в комбинациях с ингибиторами и индукторами

and disorders of the nervous and muscular systems. This drug interaction is especially characteristic of triptans (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan) used for the treatment and prevention of migraine attacks; of antiemetics (ondansetron, palonosetron, granisetron) and an ataractic drug buspirone. Triptans are also not used in conjunction with nitrates and beta-blockers in patients with coronary heart disease, just as ergot alkaloids due to the risk of coronary spasm. DP of serotonin receptor agonists should be taken with caution in combination with inhibitors and inducers of CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 and other microsomal liver enzymes, as well as with barbiturates and tricyclic antidepressants due to changes in the level of the serotonin receptor agonist in blood plasma and its pharmacological effects [4].

The main characteristics of the pharmacological action and side effects of serotonergic DP are presented in Table 2.

Currently, 11 international non-proprietary names of serotonergic agents under 70 trade names (TN) in various DP are registered in the

Таблица 2. Фармакологическое действие и побочные эффекты серотонинергических средств [4]
Table 2. Pharmacological action and side effects of serotonergic agents [4]

МНН INN	Фармакологическое действие Pharmacological action	Частые побочные эффекты Common side effects
Буспирон (Buspironum) Buspirone (Buspironum)	Анксиолитическое	Головокружение, головная боль, слабость, нарушение сна, снижение внимания [3] Боль в груди, шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа Dizziness, headache, weakness, sleep disturbance, poor attention [3] Chest pain, tinnitus, laryngitis, swelling of the nasal mucosa
Гранисетрон (Granisetronum) Granisetron (Granisetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение [9] Headache, dizziness [9]
Золмитриптан (Zolmitriptanum) Zolmitriptan (Zolmitriptanum)	Противомигренозное	Головная боль, головокружение, нарушение сна, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, кишечная колика, язвы слизистой оболочки желудка, аллергические реакции, диарея, снижение аппетита, обратимое повышение уровня печеночных ферментов Headache, dizziness, sleep disturbance, nausea, vomiting, epigastric pain, enterodynia, stomach ulcers, allergic reactions, diarrhea, loss of appetite, a reversible increase in liver enzymes
Нафтидрофурил (Naftidrofurylum) Naftidrofuryl (Naftidrofurylum)	Сосудорасширяющее, улучшающее периферическое кровообращение Vasodilating, improving peripheral blood circulation	Тошнота, боль в эпигастрии, крапивница, зуд, гепатит, печеночная недостаточность, повышение активности печеночных трансаминаз (АлТ, АсТ) [8], запор или диарея, аритмия, боль в груди, метеоризм, диспепсия, головная боль, бессонница, сонливость, чрезмерная утомляемость или слабость, снижение или повышение АД, кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм Nausea, epigastric pain, urticaria, itching, hepatitis, liver failure, an increase in activity of hepatic transaminases (ALAT, AspAT) [8], constipation or diarrhea, arrhythmia, chest pain, flatulence, dyspepsia, headache, insomnia, drowsiness, excessive fatigue or weakness, a decrease or increase of blood pressure, skin rash, hyperthermia, bronchial spasm
Ондансетрон (Ondansetronum) Ondansetron (Ondansetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение, диарея [5], чувство жара или приливы, запор, местные реакции (жжение в месте инъекции; ощущение жжения в области ануса и прямой кишки после введения суппозитория) Headache, dizziness, diarrhea [5], hot sensation or flashes of heat, constipation, local reactions (burning at the injection site; burning sensation in the anus and rectum after the introduction of the suppository)
Палонсетрон (Palonosetronum) Palonosetron (Palonosetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение [9] Headache, dizziness [9]
Пруклоприд (Prucalopridum) Prucalopride (Prucalopridum)	Слабительное Laxative	Расстройства ЖКТ (тошнота, запор, диарея и боль в животе), головная боль, головокружение [7] Gastrointestinal disorders (nausea, constipation, diarrhea and abdominal pain), headache, dizziness [7]
Серотонин (Serotoninum) Serotonin (Serotoninum)	Гемостатическое Hemostatic	Беспокойство/тревога, бессонница, агитация/апатия, сексуальная дисфункция, тошнота, спазмы ЖКТ, диарея, головная боль [11]. При быстром введении, а также при введении препарата, разведенного в малом объеме жидкости — боль по ходу вены, боли в животе, неприятные ощущения в области сердца, затруднение дыхания, снижение диуреза, повышение АД, тяжесть в голове Nervousness/anxiety, insomnia, agitation/akathisia, sexual dysfunction, nausea, gastrointestinal spasms, diarrhea, headache [11]. With rapid infusion, as well as with the administration of a drug diluted in a small volume of fluid — pain along the vein, abdominal pain, discomfort in the region of the heart, breathing difficulties, diminished diuresis, high blood pressure, heaviness in the head
Суматриптан (Sumatriptanum) Sumatriptan (Sumatriptanum)	Противомигренозное Anti-migraine	Покалывание или онемение, ощущение теплоты, жара, жжения или холода, чувство тяжести, давления или стягивания головы, грудной клетки, шеи или других частей тела [6] Tingling or numbness, a feeling of warmth, heat, burning or cold, a feeling of heaviness, compression or contraction of the head, chest, neck or other body parts [6]
Трописетрон (Tropisetronum) Tropisetron (Tropisetronum)	Противорвотное Antiemetic	Головная боль, головокружение, диарея [5], при быстром введении, а также при введении препарата, разведенного в малом объеме жидкости — боль по ходу вены, боли в животе, неприятные ощущения в области сердца, повышение АД, тяжесть в голове, затруднение дыхания, тошнота, снижение диуреза Headache, dizziness, diarrhea [5], with rapid infusion, as well as with the administration of a drug diluted in a small volume of fluid — pain along the vein, abdominal pain, discomfort in the region of the heart, high blood pressure, heaviness in the head, breathing difficulties, nausea, diminished diuresis
Элетриптан (Eletriptanum) Eletriptan (Eletriptanum)	Противомигренозное Anti-migraine	Фарингит и ринит, сонливость, головная боль, головокружение, ощущение покалывания или другие нарушения чувствительности, озноб, астения, симптомы со стороны грудной клетки (боль, чувство сжатия, давления), аллергические реакции, артериальная гипертензия, гипертонус мышц, гипестезия, миастения, вертиго, учащенное сердцебиение и тахикардия, ощущение стеснения в горле, боль в животе, тошнота, сухость во рту и диспепсия, повышенное потоотделение, боль в спине, боль в мышцах, ощущение тепла или приливы жара к лицу Pharyngitis and rhinitis, drowsiness, headache, dizziness, tingling or other dysesthesia, chilly sensation, asthenia, chest symptoms (pain, feeling of compression, pressure), allergic reactions, hypertension, muscle hypertonia, hypoesthesia, myasthenia gravis, vertigo, palpitations and tachycardia, tightness in the throat, abdominal pain, nausea, dry mouth and dyspepsia, hyperhidrosis, back pain, muscle pain, warm sensation or hot flashes to the face

Таблица 3. Лекарственные препараты серотонинергических средств, зарегистрированные в Российской Федерации**Table 3.** Drug products of serotonergic agents registered in the Russian Federation

МНН INN	ЛФ и дозировка ЛП Dosage form and strength of DP	ТН, страна держателя/владельца регистрационного удостоверения ЛП, число производителей*	TN, country of the DP marketing authorisation holder, number of manufacturers*
Буспирон Buspironum Buspirone Buspironum	Таблетки 5 мг; 10 мг Tablets 5 mg; 10 mg	Спитомин®, Венгрия / Spitomin®, Hungary	
Гранисетрон Granisetronum Granisetron Granisetronum	Концентрат для приготовления раствора для инфузий Concentrate for infusion solution	1 мг/мл (mg/ml)	Гранисетрон, Россия / Granisetron, Russia Гранисетрон Каби, Германия Granisetron Kabi, Germany Гранисетрон-Тева, Израиль / Granisetron-Teva, Israel Авомит®, Россия / Avomit®, Russia
		1 мг/мл (mg/ml); 3 мг/3 мл 3 mg/3 ml	Китрил®, Великобритания / Kytril®, UK
	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	1 мг (mg)	Гранисетрон, Россия — 2 / Granisetron, Russia — 2 Китрил®, Великобритания / Kytril®, the UK
		1 мг (mg); 2 мг (mg)	Нотирол, Исландия / Notirol, Iceland
Золмитриптан Zolmitriptanum Zolmitriptan Zolmitriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг Film-coated tablets, 2.5 mg	Золмитриптан-СЗ, Россия Zolmitriptan-SZ, Russia	
Нафтидрофурил Naftidrofurylum Naftidrofuryl Naftidrofurylum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг Film-coated tablets, 50 mg	Дузофарм®, Россия Dusopharm®, Russia	
Ондансетрон Ondansetronum Ondansetron Ondansetronum	Раствор для внутривенного и внутримышечного применения 2 мг/мл Solution for intravenous and intramuscular injection 2 mg/ml	Ондансетрон – 9; ОНДАНСЕТРОН; Ондансетрон-РОНЦ®; Латран®; Ондансетрон-Ферейн®; Ондансетрон-ЭСКОМ; Ондансетрон-ЛЭНС, Россия Ondansetron – 9; ONDANSETRON; Ondansetron-RONC®; Latran®; Ondansetron-Ferein®; Ondansetron-ESCOM; Ondansetron-LANS, Russia Ондансетрон-Тева, Хорватия Ondansetron-Teva, Croatia Эметрон®, Венгрия / Emetron®, Hungary Домеган; Зофран®, Швейцария Domegan; Zofran®, Switzerland Лазаран ВМ; Осетрон®; Эмесет®, Индия Lazaran VM; Osetron®; Emeset®, India	
	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	4 мг (mg); 8 мг (mg)	Ондавелл, Индонезия / Ondavell, Indonesia Ондантор®, Австрия / Ondantor®, Austria Ондансетрон-Тева, Израиль / Ondansetron-Teva, Israel Веро-ондансетрон; Ондансетрон; ОНДАНСЕТРОН, Россия Vero-ondansetron; Ondansetron; ONDANSETRON, Russia Эмесет®, Индия Emeset®, India
		4 мг (mg)	Латран®, Россия Latran®, Russia
		4 мг (mg); 8 мг (mg)	Лазаран ВМ, Индия; Швейцария Lazaran VM, India; Switzerland
	Суппозитории ректальные Rectal suppositories	4 мг (mg); 8 мг (mg); 16 мг (mg)	Ондансетрон-Альтфарм, Россия Ondansetron-Altpharm, Russia
	Сироп Sirup	4 мг/5 мл 4 mg/5 ml	Зофран®, Швейцария Zofran®, Switzerland

Окончание табл. 3
Table 3 ending

MNH INN	ЛФ и дозировка ЛП Dosage form and strength of DP	ТН, страна держателя/владельца регистрационного удостоверения ЛП, число производителей* TN, country of the DP marketing authorization holder, number of manufacturers*
Палонсетрон Palonosetronum Palonosetron Palonosetronum	Раствор для внутривенного введения 0.25 мг/5 мл Solution for intravenous injection 0.25 mg/5 ml	Оницит®, Ирландия Onicit®, Ireland
Пруклоприд Prucalopridum Prucalopride Prucalopridum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг; 2 мг Film-coated tablets, 1 mg; 2 mg	ВЕГАПРАТ®; Резолор, Россия VEGAPRAT®; Resolor, Russia
Серотонин Serotoninum Serotonin Serotoninum	Раствор для внутривенного и внутримышечного применения 10 мг/мл Solution for intravenous and intramuscular injection 10 mg/ml	СЕРОТОНИНА АДИПИНАТ; Динатон®, Россия SEROTONIN ADIPATE; Dinaton®, Russia
Суматриптан Sumatriptanum Sumatriptan Sumatriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	50 мг (mg); 100 мг (mg) Суматриптан – 4; Суматриптан Канон; Суматриптан-OBL; Амигренин®; Имигран®, Россия Sumatriptan – 4; Sumatriptan Canon; Sumatriptan-OBL; Amigrenin®; Imigran®, Russia Рапимед, Ирландия Rapimed, Ireland Сумамигрен®, Польша Sumamigrene®, Poland Суматриптан-Тева, Израиль Sumatriptan-Teva, Israel
	Таблетки Tablets	Суматриптан, Индия Sumatriptan, India Суматриптан Адифарм, Болгария Sumatriptan Adipharm, Bulgaria
Трописетрон Tropisetronum Tropisetron Tropisetronum	Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл Solution for intravenous injection 1 mg/ml	Тропиндол®, Россия Tropindol®, Russia
	Капсулы 5 мг Capsules, 5 mg	Тропиндол®, Россия Tropindol®, Russia
Элетриптан Eletriptanum Eletriptan Eletriptanum	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг; 40 мг Film-coated tablets, 20 mg; 40 mg	Релпакс®, США Relpax®, USA

* Число производителей, выпускающих ЛП под данным ТН, показывает цифра, стоящая через тире после названия страны. Цифра указывает только несколько производителей; если цифры нет — значит данный ЛП под этим ТН выпускает только один производитель.

* The number of manufacturers that produce DP under this TN is shown by the number that is separated by a dash from the country name. The number indicates only a few manufacturers; if there is no number, then this particular DP under this TN is produced by only one manufacturer.

СYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 и других микросомальных ферментов печени, а также с барбитуратами и трициклическими антидепрессантами вследствие изменения уровня агониста серотониновых рецепторов в плазме крови и его фармакологических эффектов [4].

Основные характеристики фармакологического действия и побочных эффектов серотонинергических ЛП представлены в табл. 2.

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств России [4] зарегистрированы 11 международных непатентованных наименований ЛП серотонинергических средств под 70 торговыми наименованиями (ТН) в различных ЛФ (табл. 3).

State Register of Medicinal Remedies of Russia [4] (Table 3).

Analysis of the range of serotonergic DP showed that the domestic pharmaceutical market is dominated by film-coated tablets — 41.43%, as well as solution for intravenous and intramuscular use — 34.28%. In addition, the pharmaceutical market presents DP in the form of: concentrate for infusions — 8.57%, tablets — 5.71%, solution for intravenous injection — 2.86%, rectal suppositories — 2.86%, syrup — 1.43%, lyophilized tablets — 1.43% and capsules — 1.43%.

Currently, only one DP (ondansetron) is included in the List of Vital and Essential Drugs in the form of syrup, rectal suppositories, tablets (includ-

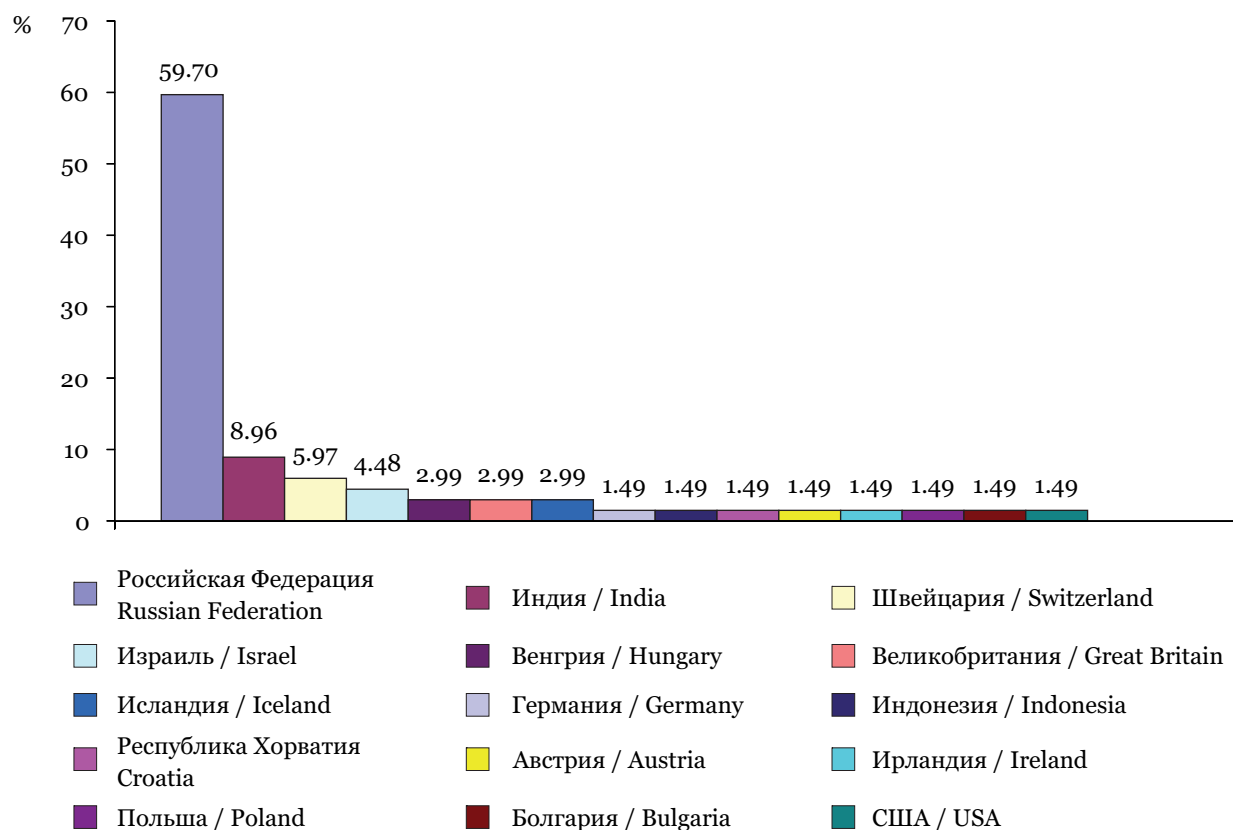


Рис. 1. Держатели/владельцы регистрационного удостоверения на ЛП серотонинергических средств в России
Fig. 1. Holders of marketing authorization for serotonergic DP in Russia

Анализ ассортимента ЛФ серотонинергических ЛП показал, что на отечественном фармацевтическом рынке преобладают таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %, а также инъекционный раствор для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %. Кроме того, на фармацевтическом рынке представлены ЛП в виде: концентрата для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %, таблеток — 5.71 %, раствора для внутривенного введения — 2.86 %, суппозитория ректальных — 2.86 %, сиропа — 1.43 %, таблеток лиофилизированных — 1.43 % и капсул — 1.43 %.

В настоящее время лишь один ЛП (ондансетрон) вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП в виде сиропа, суппозитория ректальных, таблеток (в том числе лиофилизированных и покрытых пленочной оболочкой) [12], однако инъекционный раствор ондансетрона не включен в данный Перечень.

Большая часть зарегистрированных ТН приходится на долю отечественных предприятий, производящих воспроизведенные ЛП — 59.70 %. Зарубежные производители серотонинергических ЛП занимают 40.30 % российского фарма-

cing lyophilized and film-coated) [12], but the injection solution of ondansetron is not included in this List.

Most of the registered TN accounts for the domestic enterprises that produce generic DP — 59.70%. Foreign manufacturers of serotonergic DP occupy 40.30% of the Russian pharmaceutical market, with the leading positions belonging to manufacturers of India (8.96%), Switzerland (5.97%), Israel (4.48%); 2.99% are divided by Hungary, Great Britain, Iceland and 1.49% — Germany, Indonesia, Croatia, Austria, Ireland, Poland, Bulgaria, the United States (Fig. 1).

The range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP is shown in Table 4.

The pharmaceutical substances buspirone and eletriptan are not currently registered in Russia.

The Russian pharmaceutical market is dominated by foreign manufacturers of serotonergic substances — 52.38%. Indian manufacturers lead the way (28.57%), followed by China (19.05%) and Spain (4.76%). The proportion of domestic provi-

Таблица 4. Фармацевтические субстанции для производства серотонинергических средств, зарегистрированные в России

Table 4. Pharmaceutical substances for the production of serotonergic DP registered in Russia

МНН или группированное (химическое) название INN or generic (chemical) name	Наименование фармацевтической субстанции Pharmaceutical substance name	Производитель Manufacturer	Страна Country
Гранисетрон Granisetron	Гранисетрона гидрохлорид Granisetron hydrochloride	Ухань Биокос Фармасьютикал Девелопмент Ко. Лтд Wuhan Biocause Pharmaceutical Development Co., Ltd	Китай China
		Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		ООО «Технология лекарств» Technology of Medicines LLC	Россия Russia
		ЗАО «Биокад» Biocad CJSC	Россия Russia
Золмитриптан Zolmitriptan	Золмитриптан Zolmitriptan	СМС Фармацевтикалс Лтд SMS Pharmaceuticals Ltd	Индия India
Нафтидрофурил Naftidrofuryl	Нафтидрофурил Naftidrofuryl	ООО «БЕРАХИМ» / Berahim LLC	Россия Russia
Ондансетрон Ondansetron	Ондансетрона гидрохлорида дигидрат Ondansetron hydrochloride dihydrate	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology	Россия Russia
		ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России Scientific and Production Center “Farmzashchita”	Россия Russia
	Ондансетрона гидрохлорид-Лонг ШенгФарма Лимитед® Ondansetron Hydrochloride-Long Sheng Pharma Limited®	Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд Sun Pharmaceutical Industries Ltd	Индия India
Палонсетрон Palonosetron	Палонсетрона гидрохлорид Palonosetron hydrochloride	Кадила Фармасьютикалс Лимитед Cadila Pharmaceuticals Limited	Индия India
Прукалоприд Prucalopride	Прукалоприда сукцинат Prucalopride succinate	ФГУП «ГосЗМП» State Plant of Medical Preparations	Россия Russia
Серотонин Serotonin	Серотонина адипинат Serotonin adipinate	ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» Obninsk Chemical and Pharmaceutical Company CJSC	Россия Russia
Суматриптан Sumatriptan	Суматриптана сукцинат Sumatriptana succinate	ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России Scientific and Production Center “Farmzashchita”	Россия Russia
		Нош Лабз Прайвет Лимитед Nosch Labs Private Limited	Индия India
		Вамси Лабс Лтд Vamsi Labs Ltd	Индия India
		СМС Фармацевтикалс Лтд. SMS Pharmaceuticals Ltd	Индия India
Трописетрон Tropisetron	Трописетрона гидрохлорид Tropisetron hydrochloride	Кимика Синтетика С.А. Quimica Sintetica S.A.	Испания Spain
		Цилу Фармасьютикал Ко. Лтд. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd	Китай China
		ОАО «ЦХЛС-ВНИХФИ» Center for the Chemistry of Medicinal Products OJSC	Россия Russia

цевтического рынка, причем лидирующие позиции принадлежат производителям Индии (8.96 %), Швейцарии (5.97 %), Израиля (4.48 %); по 2.99 % делят Венгрия, Великобритания, Исландия и по 1.49 % — Германия, Индонезия, Республика Хорватия, Австрия, Ирландия, Польша, Болгария, США (рис. 1).

ders accounts for 47.62% of manufacturers of serotonergic substances registered in Russia, and this indicates the growing potential of domestic pharmaceutical enterprises. Pharmaceutical substances produced in India, China and Spain are also registered (Fig. 2).

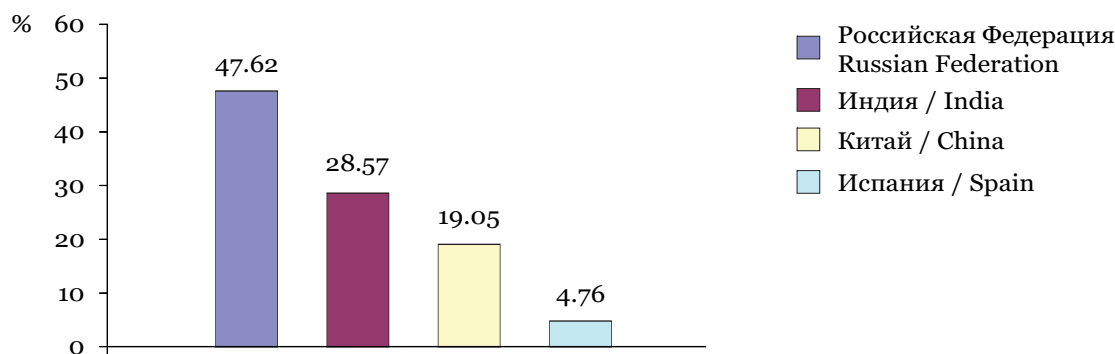


Рис. 2. Производители субстанций серотонинергических средств, зарегистрированных в России
Fig. 2. Manufacturers of serotonergic substances registered in Russia

Ассортимент фармацевтических субстанций для производства серотонинергических ЛП приведен в табл. 4.

Фармацевтические субстанции буспирон и элетриптан в России в настоящее время не зарегистрированы.

На российском фармацевтическом рынке преобладают зарубежные производители субстанций серотонинергических средств — 52.38 %. Лидируют индийские производители (28.57 %), за ними следуют Китай (19.05 %) и Испания (4.76 %). На долю отечественных поставщиков приходится 47.62 % производителей субстанций серотонинергических средств, зарегистрированных в России, и это свидетельствует о растущем потенциале отечественных фармацевтических предприятий. Также зарегистрированы фармацевтические субстанции производства Индии, Китая и Испании (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрировано 11 МНН ЛП серотонинергических средств под 70 торговыми наименованиями.

2. Серотонинергические ЛП зарегистрированы в России в виде ЛФ: таблетки — 5.71 %; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 41.43 %; инъекционные растворы (растворы для внутривенного и внутримышечного применения — 34.28 %; растворы для внутривенного введения — 2.86 %); концентрат для приготовления раствора для инфузий — 8.57 %; суппозитории ректальные — 2.86 %; сироп, таблетки лиофилизированные и капсулы — по 1.43 %.

3. Лидирующая роль на отечественном фармацевтическом рынке ЛП серотонинергических

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

1. The State Register of Medicinal Remedies of Russia has registered 11 INN serotonergic agents' DP under 70 trade names.

2. Serotonergic DP are registered in Russia in the following dosage forms: tablets — 5.71%; film-coated tablets — 41.43%; solutions for injection (solutions for intravenous and intramuscular use — 34.28%; solutions for intravenous injection — 2.86%); concentrate for infusion solutions — 8.57%; rectal suppositories — 2.86%; syrup, lyophilized tablets and capsules — by 1.43%.

3. The leading role in the domestic pharmaceutical market of serotonergic agents' DP belongs to domestic enterprises (59.70%). The remaining 40.30% belongs to foreign manufacturers: 8.96% — India, 5.97% — Switzerland, 4.48% — Israel, 2.99% — Hungary, Great Britain, Iceland and 1.49% — Germany, Indonesia, the Republic of Croatia, Austria, Ireland, Poland, Bulgaria, the United States.

4. Analysis of the range of pharmaceutical substances for the production of serotonergic agents showed that the Russian pharmaceutical market is significantly dominated by substances of foreign production (52.38%). The proportion of pharmaceutical substances of domestic production registered in Russia accounts for 47.62%.

5. Currently, there are no DF of serotonergic agents of domestic production in the pharmaceutical market of the Russian Federation: buspirone (tablets), ondansetron (tablets and lyophilized ones), palonosetron (solution for intravenous injection), sumatriptan (tablets) and eletriptan (film-coated tablets), which makes their pharmaceutical development relevant.

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

средств принадлежит отечественным предприятиям (59.70 %). Остальные 40.30 % принадлежит зарубежным производителям: 8.96 % — Индии, 5.97 % — Швейцарии, 4.48 % — Израилю, по 2.99 % — Венгрии, Великобритании, Исландии и по 1.49 % — Германии, Индонезии, Республике Хорватии, Австрии, Ирландии, Польше, Болгарии, США.

4. Анализ ассортимента фармацевтических субстанций для производства серотонинергических средств показал, что на российском фармацевтическом рынке значительно преобладают субстанции зарубежного производства (52.38 %). На долю фармацевтических субстанций отече-

ственного производства, зарегистрированных в России, приходится 47.62 %.

5. На данный момент на фармацевтическом рынке РФ отсутствуют ЛФ серотонинергических средств отечественного производства: буспирон (таблетки), ондансетрон (таблетки и таблетки лиофилизированные), палонсетрон (раствор для внутривенного введения), суматриптан (таблетки) и элетриптан (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), что делает актуальной их фармацевтическую разработку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mathew N.T., Hettiarachchi J., Alderman J. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review // *Headache*. 2003. Vol. 43 (9). P. 962–974. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03188.x.
2. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. Томск: Иван Фёдоров, 2013. 102 с.
3. Левин О.С. Применение буспирона в клинической практике // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 4. С. 83–87. doi: 10.17116/jnevro20151154183-87.
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 19.10.2020.
5. Abali H., Celik I. Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 135–139. doi: 10.1080/07357900701208709.
6. Mathew N.T. Serotonin 1D (5-HT_{1D}) agonists and other agents in acute migraine // *Neurol. Clin.* 1997. Vol. 15 (1). P. 61–83. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70295-4.
7. Camilleri M., Piessevaux H., Yiannakou Y. et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials // *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61 (8). P. 2357–2372. doi: 10.1007/s10620-016-4147-9.
8. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. Naftidrofuryl for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 12: CD002955.
9. Bhattacharjee D.P., Dawn S., Nayak S. et al. A comparative study between palonosetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 26 (4). P. 480–483.
10. Tfelt-Hansen P. Acute pharmacotherapy of migraine, tension-type headache, and cluster headache // *J. Headache Pain*. 2007. Vol. 8. P. 127–134.
11. Stahl S.M. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects // *J. Affect. Disord.* 1998. Vol. 51 (3). P. 215–235. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00221-3.

REFERENCES

1. Mathew N.T., Hettiarachchi J., Alderman J. (2003). Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *Headache*, 43 (9), 962–974. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03188.x.
2. Bokhan N.A., Ivanova S., Levchuk L.A. (2013). *Serotonin System in Modulation of Depressive and Addictive Behavior*. Tomsk: Ivan Fedorov Publ., 102 p. In Russ.
3. Levin O.S. (2015). The use of buspirone in clinical practice. *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 115, 4, 83–87. doi: 10.17116/jnevro20151154183-87.
4. State Register of Medicinal Remedies. Retrieved on October 19, 2020 from <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. In Russ.
5. Abali H., Celik I. (2007). Tropisetron, ondansetron, and granisetron for control of chemotherapy-induced emesis in Turkish cancer patients: a comparison of efficacy, side-effect profile, and cost. *Cancer Invest.*, 25 (3), 135–139. doi: 10.1080/07357900701208709.
6. Mathew N.T. (1997). Serotonin 1D (5-HT_{1D}) agonists and other agents in acute migraine. *Neurol. Clin.*, 15 (1), 61–83. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70295-4.
7. Camilleri M., Piessevaux H., Yiannakou Y. et al. (2016). Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig. Dis. Sci.*, 61 (8), 2357–2372. doi: 10.1007/s10620-016-4147-9.
8. Lu D., Song H., Hao Z., Wu T., McCleery J. (2011). Naftidrofuryl for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 12, CD002955.
9. Bhattacharjee D.P., Dawn S., Nayak S. et al. (2010). A comparative study between palonosetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 26 (4), 480–483.
10. Tfelt-Hansen P. (2007). Acute pharmacotherapy of migraine, tension-type headache, and cluster headache. *J. Headache Pain*, 8, 127–134.
11. Stahl S.M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.*, 51 (3), 215–235. doi: 10.1016/S0165-0327(98)00221-3.

12. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 12.10.2020). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=360864>. Дата обращения: 23.10.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нягматуллина Виктория Рафаэлевна — инженер-технолог 1-й категории технологической лаборатории исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Егорова Светлана Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чувашова Динара Петровна — канд. фармацевт. наук, начальник технологической лаборатории исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Филиппов Юрий Валерьевич — канд. хим. наук, начальник исследовательского отдела АО «Татхимфармпрепараты» (Казань).

Образец цитирования: Нягматуллина В.Р., Егорова С.Н., Чувашова Д.П., Филиппов Ю.В. Комплексный анализ ассортимента серотонинергических средств и субстанций для их производства, зарегистрированных в России // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 37–48.

12. On a confirmation of the List of Vital and Essential DP for 2020, as well as the Lists of DP for Medical Use and the Required Drugs for the Delivering of Health Care: The Order No. 2406-r of the Russian Federation Government of October 12, 2019 (as amended on 12.10.2020). Retrieved on October 23, 2020 from <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=360864>.

ABOUT THE AUTHORS

Niagmatullina Viktoriya Rafaelevna — the 1st Category Process Engineer, Technological Laboratory, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Egorova Svetlana Nikolaevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University.

Chuvashova Dinara Petrovna — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Technological Laboratory, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Filippov Yuriy Valerievich — Cand. Sci. (Chem.), Head, Department of Research, JSC “Tatchempharmpreparaty” (Kazan).

Citation example: Niagmatullina V.R., Egorova S.N., Chuvashova D.P., Filippov Yu.V. (2021). Comprehensive analysis of the range of serotonergic agents and substances for their production registered in Russia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 37–48.

Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Predictive capabilities of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus

Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V.

Izhevsk State Medical Academy

АННОТАЦИЯ

Целью исследования было определение прогностических возможностей опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) в оценке эффективности эрадикационной терапии у инфицированных *Helicobacter pylori* (HP) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В исследовании приняли участие 60 пациентов обоего пола с диагнозом сахарного диабета 2-го типа и хроническим HP-ассоциированным гастритом, средний возраст пациентов 61.9 года, средняя длительность СД 2-го типа 10.1 года. Для статистического анализа данных применен метод построения ROC-кривых, позволяющий выявить прогностические факторы (в данном случае — гастроэнтерологические синдромы: абдоминальной боли, рефлюксный, диспептический, диарейный и констипационный), влияющие на эффективность эрадикационной терапии у пациентов с СД 2-го типа. Установлено, что высокие значения по шкалам рефлюксного и диспептического синдромов опросника GSRS связаны с вероятностью низкой эффективности эрадикационной терапии у пациентов с СД 2-го типа, т.е. могут выступать факторами, осложняющими элиминацию *Helicobacter pylori*. Полученные данные позволяют говорить о необходимости скрининговой диагностики носительства *Helicobacter pylori*, клинических проявлений патологии ЖКТ и их последующей коррекции этиологическими и патогенетическими средствами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, *Helicobacter pylori*, опросник GSRS, ROC-анализ.

ABSTRACT

The study aimed to determine the predictive capabilities of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) for assessing the effectiveness of eradication therapy in *Helicobacter pylori* (HP) infected patients with type 2 diabetes mellitus. The study involved 60 patients of both sexes with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus and chronic HP-associated gastritis, the average age of patients was 61.9 years, average duration of type 2 diabetes was 10.1 years. For statistical analysis of the data, we used the method of constructing ROC curves, which allowed us to identify prognostic factors (in this case, gastroenterological syndromes, such as abdominal pain, reflux, indigestion, diarrhea and constipation) that influence the effectiveness of eradication therapy in patients with type 2 diabetes. It was found that high values of reflux and indigestion syndromes scales of the GSRS are associated with the probability of low eradication therapy response in patients with type 2 diabetes, i.e. these syndromes can act as complicating factors for the elimination of *Helicobacter pylori*. The obtained data suggest the need for screening diagnostics of *Helicobacter pylori*, clinical manifestations of gastrointestinal pathology and subsequent etiological and pathogenetic treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *Helicobacter pylori*, GSRS questionnaire, ROC analysis.

Поступила 20.12.2020

Принята 21.01.2021

Автор, ответственный за переписку

Казарин Даниил Дмитриевич: ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

E-mail: ddkazarin@mail.ru

Received 20.12.2020

Accepted 21.01.2021

Corresponding author

Kazarin Daniil Dmitrievich: Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia.

E-mail: ddkazarin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее остро стоящих проблем отечественного и мирового здравоохранения, что обусловлено неуклонным ростом частоты этой нозологии, наличием тяжелых осложнений и высокой степенью инвалидизации пациентов [1, 2]. По данным на начало 2019 г. в Российской Федерации (РФ) на диспансерном учете состоит 4 584 575 чел. (3.12 % населения РФ), из них 92.4 % (4.24 млн чел.) — с СД 2-го типа [3].

Во многом тяжесть течения СД определяется наличием различных сопутствующих заболеваний. Достаточно хорошо изучена сопутствующая патология сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем — существуют многочисленные работы, посвященные этим проблемам [4, 5].

Контроль гликемии при СД тесно связан с состоянием ЖКТ, поскольку в результате комплекса патологических изменений в желудке и нижележащих отделах нарушается скоординированность между действием сахароснижающих средств и уровнем глюкозы в крови, что приводит к нарастанию постпрандиальной гипергликемии, снижает приверженность пациентов к лечению и утяжеляет прогноз заболевания [6]. По данным ряда исследований частота патологии желудка у больных СД выше, чем в общей популяции, и гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются у подавляющего большинства пациентов, однако эти аспекты при СД в настоящее время изучены недостаточно подробно [7–10].

В то же время для пациентов с СД характерна повышенная восприимчивость к инфекционным поражениям, в частности, инфекции *Helicobacter pylori* (HP), при этом эффективность эрадикации HP значительно ниже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить прогностические возможности опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) в оценке эффективности эрадикационной терапии (ЭТ) у инфицированных HP пациентов с СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов обоего пола с диагнозом СД 2-го типа и хроническим HP-ассоциированным гастритом. Средний возраст пациентов 61.9 ± 4.5 года, средняя длительность СД 2-го типа 10.1 ± 2.5 года. В качестве первичной диагностики HP-инфекции применялся уреазный тест (тест-система

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is one of the most acute concerns of Russian and world health care, which is due to the steady increase in its incidence, presence of severe complications and a high degree of patient disability [1, 2]. By the beginning of 2019 in Russia, 4 584 575 individuals (3.12% of the population) were under regular medical check-up, of which 92.4% (4.24 million people) had type 2 diabetes [3].

In many ways, the severity of the course of diabetes is determined by various concomitant diseases. The cardiovascular, urinary and nervous systems' comorbid pathology has been quite well studied. There are numerous works devoted to these issues [4, 5].

Glycaemic control in diabetes mellitus is closely related to the state of the gastrointestinal tract since, owing to a combination of pathological changes in the stomach and lower parts, the coordination between the action of hypoglycaemic agents and blood glucose levels is disrupted. This leads to an increase in postprandial hyperglycaemia, reduces patient adherence to treatment and complicates the prognosis of the disease [6]. According to a number of studies, the incidence of gastric pathology in patients with diabetes is higher than in the general population, and gastroenterological disorders to a certain degree are present in the overwhelming majority of patients, however, these aspects in diabetes are insufficiently studied [7–10].

At the same time, DM patients are more susceptible to infections, in particular, *Helicobacter pylori* (HP) infections, while the effectiveness of HP eradication is much lower than in patients without carbohydrate metabolism disorders [11, 12].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the predictive capabilities of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire for assessing the effectiveness of eradication therapy (ET) in HP-infected patients with type 2 diabetes.

MATERIALS AND METHODS

The study involved 60 patients of both sexes with type 2 DM and chronic HP-associated gastritis. The average age of patients is 61.9 ± 4.5 years, the average duration of type 2 DM is 10.1 ± 2.5 years. As the initial diagnosis of HP infection, a urease test (AMA RUT 10, Russia) was used, in some patients — the method of histological determination of HP in a gastric mucosa biopsy specimen. As a control of HP eradication, the method for determining the patho-

«ХЕЛПИЛ планшет», Россия), у части пациентов — метод гистологического определения НР в биоптате слизистой оболочки желудка. В качестве контроля эрадикации НР использовался метод определения антигена возбудителя в кале пациента (ИФА). Всем пациентам проводилась четырехкомпонентная ЭТ согласно рекомендациям консенсуса «Маастрихт V».

Для оценки выраженности гастроэнтерологических синдромов использовали опросник качества жизни в гастроэнтерологии GSRS, валидизированный в ряде зарубежных и отечественных исследований [13–15]. Версия опросника GSRS на русском языке была предложена и валидизирована в Межнациональном центре исследования качества жизни (Санкт-Петербург) [16]. Опросник включает 15 вопросов, позволяющих установить проявления гастроэнтерологической патологии. Ответы на поставленные вопросы позволяют выявить следующие синдромы (которым соответствуют шкалы опросника): AP — синдром абдоминальной боли, RS — рефлюксный синдром, IS — диспептический синдром, DS — диарейный синдром, CS — констипационный синдром, а также суммарный результат (балл) опроса. Опросник предлагался пациентам для заполнения как до, так и после проведения ЭТ.

Для статистического анализа применяли метод ROC-кривых, позволяющий выявить прогностические факторы (в нашем исследовании — гастроэнтерологические синдромы), влияющие на эффективность эрадикации НР у больных СД 2-го типа в процессе ЭТ. При построении ROC-кривой вычисляли площадь под кривой (AUC), чувствительность (*Se*) и специфичность (*Sp*). Площадь под кривой является интегральным показателем, оценивающим прогностические свойства выбранной шкалы. Достоверной вероятностью наступления отрицательного исхода (наличие НР после курса терапии) принимали при $AUC > 0.5$ и $p < 0.05$. Качество модели в зависимости от площади под кривой оценивали следующим образом: интервал AUC 0.7–0.8 — хорошее качество модели; интервал AUC 0.6–0.7 — среднее качество и интервал AUC 0.5–0.6 — неудовлетворительное качество модели [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было проанализировано качество гастроэнтерологических синдромов у пациентов с СД 2-го типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом с точки зрения их прогностических возможностей в оценке неэффективности антихеликобактерной терапии (табл. 1).

gen antigen in the patient's feces (ELISA) was used. All patients underwent four-component ET according to the guidelines of the Maastricht V/Florence Consensus.

To assess the intensity of gastroenterological syndromes, we used the GSRS questionnaire of the quality of life in gastroenterology, validated in several domestic and foreign studies [13–15]. The Russian version of the GSRS questionnaire was proposed and validated at the Multinational Center for Quality of Life Research (St. Petersburg) [16]. The questionnaire includes 15 questions to identify gastroenterological pathologies' manifestations. The answers to the questions posed reveal the following syndromes (to which the questionnaire scales correspond): AP — abdominal pain syndrome, RS — reflux syndrome, IS — indigestion syndrome, DS — diarrhea syndrome, CS — constipation syndrome, as well as the total result (score) of the survey. The questionnaire was offered to patients to fill out both before and after ET.

For statistical analysis, we used the ROC curves method, which allows us to identify prognostic factors (in our study, gastroenterological syndromes) that influence the effectiveness of HP eradication in type 2 DM patients during ET. When constructing the ROC curve, the area under the curve (AUC), sensitivity (*Se*) and specificity (*Sp*) were calculated. The area under the curve is an integral indicator that evaluates the prognostic value of the selected scale. A significant probability of a negative outcome (presence of HP after a course of therapy) was taken at $AUC > 0.5$ and $p < 0.05$. The quality of the model depending on the area under the curve was assessed as follows: the AUC interval 0.7–0.8 — good quality of the model; the AUC interval 0.6–0.7 — the average quality and the AUC interval 0.5–0.6 — the unsatisfactory quality of the model [17].

RESULTS AND DISCUSSION

We analyzed gastroenterological syndromes in patients with type 2 DM and chronic HP-associated gastritis in terms of their predictive capabilities in assessing the ineffectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy (Table 1).

The results of the ROC analysis in Table 1 indicates that gastroenterological syndromes of abdominal pain, diarrhea and constipation practically do not reach the level of the good model for predicting the ineffectiveness of anti-*Helicobacter pylori* treatment

Таблица 1. Оценка гастроэнтерологических синдромов в модели прогноза вероятности неэффективности лечения НР у пациентов ($n = 60$) с СД 2-го типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом (наличие НР после лечения)

Table 1. Evaluation of gastroenterological syndromes in the model for predicting the probability of treatment failure for HP in patients ($n = 60$) with type 2 DM and chronic HP-associated gastritis (presence of HP after treatment)

Гастроэнтерологические синдромы по GSRS Gastroenterological syndromes according to the GSRS	Площадь под кривой (AUC) The area under the curve (AUC)	p
Абдоминальная боль (AP) / Abdominal pain (AP)	0.477	0.826
Рефлюкс-синдром (RS) / Reflux syndrome (RS)	0.764	0.007
Диарейный синдром (DS) / Diarrhea syndrome (DS)	0.514	0.108
Диспептический синдром (IS) / Indigestion syndrome (IS)	0.839	0.00
Констипационный синдром (CS) / Constipation syndrome (CS)	0.538	0.109

Из табл. 1 следует, что по результатам ROC-анализа гастроэнтерологические синдромы абдоминальной боли, диарейный и констипационный практически не достигают уровня хорошей модели для прогнозирования неэффективности антихеликобактерного лечения ($p > 0.05$), в то время как показатели по шкалам «рефлюкс-синдром» и «диспептический синдром» имеют прогностическое значение ($p < 0.05$).

При проведении ROC-анализа установлено, что AUC для переменной «рефлюкс-синдром» равняется 0.764 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0.57–0.96, $p = 0.007$), чувствительность — 0.87, специфичность — 0.67 (рис. 1). Следовательно, высокая выраженность рефлюкс-синдрома является достоверной прогностической характеристикой риска низкой эффективности ЭТ.

($p > 0.05$), while the indicators on the of Reflux syndrome and Indigestion syndrome scales have a predictive value ($p < 0.05$).

During the ROC analysis, we found that the AUC for the Reflux syndrome variable is 0.764 (95% confidence interval (CI) = 0.57–0.96, $p = 0.007$), the sensitivity is 0.87, and the specificity is 0.67 (Fig. 1). Consequently, the high intensity of reflux syndrome is a reliable predictor of low effectiveness of ET.

For the Indigestion syndrome variable, the AUC is 0.839 (95% CI = 0.706–0.971, $p = 0.000$), the sensitivity is 0.93, and the specificity is 0.76 (Fig. 2). Consequently, the high intensity of indigestion syndrome is a reliable predictor of low effectiveness of ET.

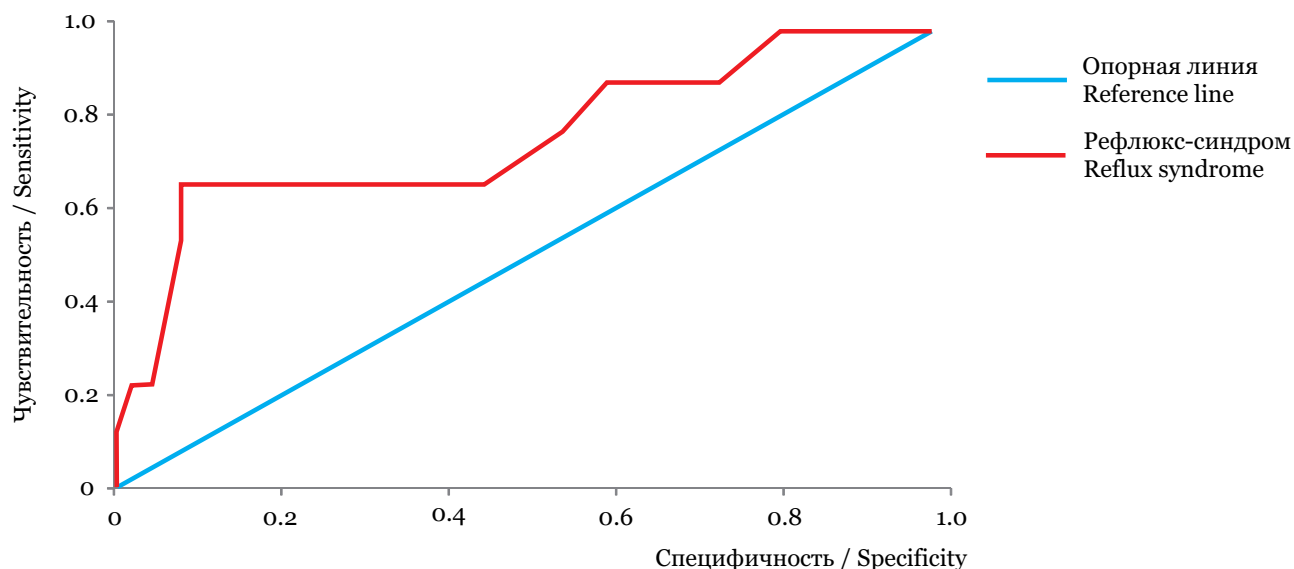


Рис. 1. ROC-кривая выраженности рефлюкс-синдрома и эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов с СД 2-го типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом

Fig. 1. The ROC curve of the intensity of reflux syndrome and the effectiveness of anti-Helicobacter pylori treatment in patients with type 2 DM and chronic HP-associated gastritis

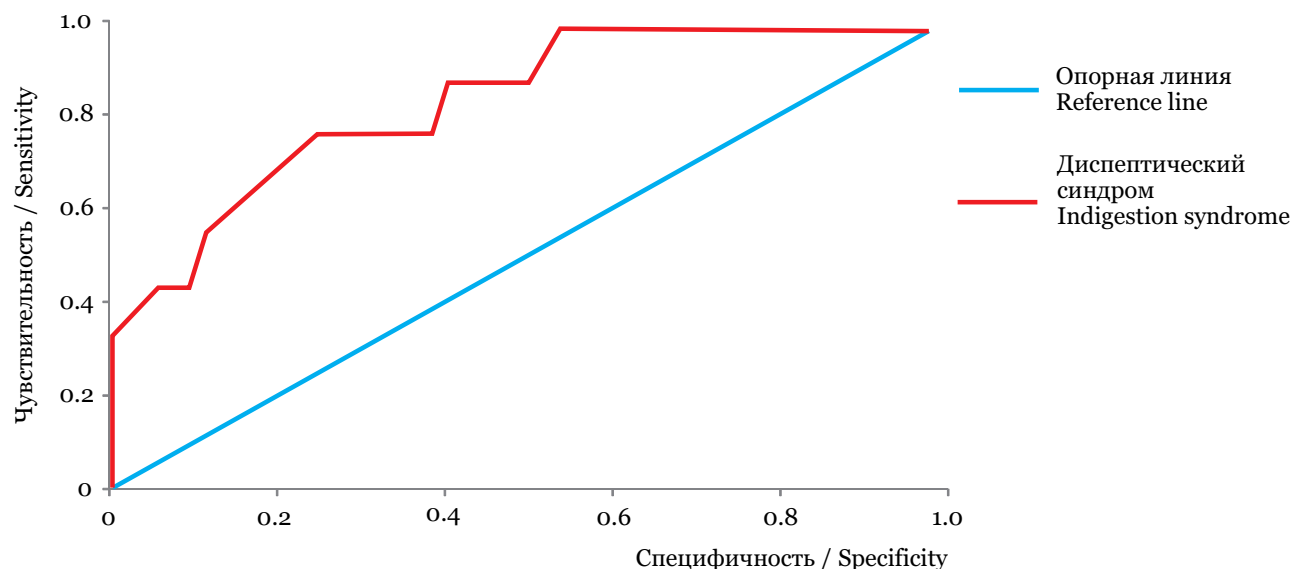


Рис. 2. ROC-кривая выраженности диспептического синдрома и эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов с СД 2-го типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом

Fig. 2. The ROC curve of the intensity of indigestion syndrome and the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* treatment in patients with type 2 DM and chronic HP-associated gastritis

Для переменной «диспептический синдром» AUC равняется 0.839 (95% ДИ = 0.706–0.971, $p = 0.000$), чувствительность — 0.93, специфичность — 0.76 (рис. 2). Следовательно, высокая выраженность диспептического синдрома является достоверной прогностической характеристикой риска низкой эффективности ЭТ.

Таким образом, в ходе ROC-анализа установлено, что высокие значения по шкалам «рефлюкс-синдром» и «диспептический синдром» опросника GSRS прогностически связаны с вероятностью низкой эффективности ЭТ у пациентов с СД 2-го типа, т.е. эти синдромы могут выступать факторами, осложняющими элиминацию НР. Очевидно, что рефлюксный и диспептический синдромы наиболее специфично характеризуют прогрессирование воспалительно-дистрофического процесса в слизистой оболочке желудка среди всех синдромов опросника GSRS у пациентов с СД 2-го типа. Полученные данные позволяют говорить о необходимости назначения корректирующей патогенетической терапии в комплексе лечения таких пациентов. В частности, необходимым представляется курсовой прием прокинетических препаратов [18], а также назначение лечебного питания с учетом как патологии ЖКТ, так и нарушений углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД 2-го типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом нуждаются:

Thus, the ROC analysis has revealed that high values for Reflux syndrome and Indigestion syndrome scales of the GSRS are associated with the probability of low effectiveness of ET in patients with type 2 DM, i.e., these syndromes can act as factors complicating the elimination of HP. Obviously, the reflux and indigestion syndromes characterize the progression of the inflammatory and dystrophic process in the gastric mucosa, most specifically among all the syndromes of the GSRS questionnaire in patients with type 2 DM. The data obtained confirm the need to prescribe corrective pathogenetic therapy in the comprehensive treatment of such patients. In particular, taking into account both the gastrointestinal tract pathology and carbohydrate metabolism disorders, it seems necessary to prescribe a course of prokinetic drugs [18], as well as a nutritional therapy.

CONCLUSION

Patients with type 2 diabetes mellitus and chronic HP-associated gastritis require:

- 1) dynamic follow-up not only by endocrinologists but also gastroenterologists;
- 2) detection of the *Helicobacter pylori* carrier state, presence of clinical manifestations of the gastrointestinal tract pathology, with their subsequent correction by etiological (eradication therapy) and pathogenetic agents.

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

1) в динамическом наблюдении не только специалистами эндокринологического профиля, но и гастроэнтерологами;

2) в определении наличия носительства *Helicobacter pylori*, клинических проявлений патологии ЖКТ и их последующей коррекции этио-

логическими (эрадикационная терапия) и патогенетическими средствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бращенко А.В. Особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа у больных с неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03, 14.00.05. СПб., 2008. 21 с.
2. Сахарный диабет 2-го типа: От теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Мединформагентство, 2016. 576 с.
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: Что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевт. арх. 2019. Т. 91, № 10. С. 4–13.
4. Колоколов О.В. Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога // Лечащий врач. 2017. № 7. С. 65.
5. Демичева Т.П., Смирнова Е.Н., Трушников М.В. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: Сборник тезисов VIII (XXVI) Нац. конгресса эндокринологов с междунар. участием. М., 2019. С. 254.
6. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // Рус. мед. журн. 2011. № 17. С. 96–101.
7. Федорченко Ю.Л., Корнеева Н.В. Влияние инсулинотерапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2-го типа // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2010. № 11. С. 35–39.
8. Кудабаева Х.И., Кушимова Д.И., Базаргалиев Е.Ш. Особенности течения хронического гастрита при сахарном диабете 2-го типа // Вестн. клуба панкреатологов. 2012. № 14. С. 52–54.
9. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом // Справочник врача общей практики. 2013. № 8. С. 51–59.
10. Мартынюк М.В. Сравнительный анализ различных схем антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Хабаровск, 2018. 178 с.
11. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et. al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35 (3). P. 260–263.
12. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 77–79.
13. Wiklund I., Bardhan K.D., Müller-Lissner S. et. al. Quality of life during acute and intermittent treatment

REFERENCES

1. Brashchenko A.V. (2008). *Features of the clinical course of type 2 diabetes mellitus in patients with non-alcoholic steatohepatitis*. Cand. Sci. (Med.) Theses: 14.00.03, 14.00.05. St. Petersburg, 21 p. In Russ.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V. (eds.) (2016). *Diabetes Mellitus Type 2: From Theory to Practice*. Moscow: Medinformagentstvo, 576 p. In Russ.
3. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. (2019). Diabetes epidemiology in Russia: What has changed over the decade? *Therapeutic Archive*, 91 (10), 4–13.
4. Kolokolov O.V. (2017). Damage to the nervous system in diabetes mellitus: a neurologist's point of view. *Lechaschi Vrach Journal*, 7, 65. In Russ.
5. Demicheva T.P., Smirnova E.N., Trushnikova M.V. (2019). Features of microcirculatory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (p. 254). In *Personalized medicine and practical health care: VIII (XXVI) Nat. Congress of Endocrinologists with international participation*. Abstr. Moscow. In Russ.
6. Shulpekova Yu.O. (2011). Gastroenterological manifestations of autonomic diabetic neuropathy. *Rus. Med. Journal*, 17, 96–101. In Russ.
7. Fedorchenko Yu.L., Korneeva N.V. (2010). Influence of insulin therapy on the course of gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*, 11, 35–39. In Russ.
8. Kudabaeva Kh.I., Kushimova D.I., Bazargaliev E.Sh. (2012). Features of the course of chronic gastritis in type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Club of Pancreatologists*, 14, 52–54. In Russ.
9. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. (2013). Gastroenterological disorders in patients with diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine*, 8, 51–59.
10. Martynyuk M.V. (2018). *Comparative analysis of various treatment regimens of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases in combination with type 2 diabetes mellitus*. Cand. Sci. (Med.) Theses: 14.01.04. Khabarovsk, 178 p. In Russ.
11. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. (2000). Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand. J. Gastroenterol.*, 35 (3), 260–263.
12. Mkrtyumyan A.M., Kazyulin A.N., Bairova K.I. (2010). Incidence and graveness of *Helicobacter* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, 1, 77–79. In Russ.
13. Wiklund I., Bardhan K.D., Müller-Lissner S. (1998). Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre

- of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998. Vol. 30 (1). P. 19–27.
14. Редькин А.Н., Чукардин А.В., Брыкалина Ю.В. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства // Системный анализ и управление в биомед. системах. 2009. Т. 8, № 1. С. 98–100.
 15. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника // *Арх. внутр. медицины.* 2016. Т. 6, № 4 (30). С. 53–57.
 16. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под. ред. Ю.Л. Шевченко. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во РАЕН, 2012. 528 с.
 17. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // *Журнал инфектологии.* 2016. Т. 8, № 4. С. 36–45.
 18. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Эффективность прокинетики итоприда при сахарном диабете 2-го типа // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология.* 2020. № 181 (9). С. 35–39. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39.
- clinical trial. The European Study Group. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30 (1), 19–27.
14. Redkin A.N., Chukardin A.V., Brykalina Yu.V. (2009). Validation questionnaire GSRS for studying quality of a life at the patients who have transferred abdominal surgical interventions. *System Analysis and Management in Biomed. Systems*, 8 (1), 98–100.
 15. Shklyayev A.E., Gorbunov Y.V. (2016). The use of specific and non-specific questionnaires to assess the quality of life of patients with functional disorder of intestine. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 6, (4), 53–57.
 16. Novik A.A., Ionova T.I. (2012). *Guidelines for the Study of the Quality of Life in Medicine*. 3rd ed., revised. Moscow: Publishing house of the Russian Academy of Natural Sciences, 528 p.
 17. Grigoriev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. (2016). The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*, 8, (4), 36–45.
 18. Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Y.V. (2020). Efficacy of prokinetic itopride in type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*, 181 (9), 35–39. doi: 10.31146 / 1682-8658-ecg-181-9-35-39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шкляев Алексей Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Казарин Даниил Дмитриевич — ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Горбунов Юрий Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Образец цитирования: Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021. № 2. С. 49–55.

ABOUT THE AUTHORS

Shklyayev Aleksey Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy.

Kazarin Daniil Dmitrievich — Assistant, Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy.

Gorbunov Yuri Viktorovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy.

Citation example: Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V. (2021). Predictive capabilities of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 49–55.

Морфологическая оценка слизистых мочевого пузыря и влагалища при хроническом цистите у женщин

Титяев И.И.¹, Удалов К.В.^{1,2}, Айзикович Б.И.³, Савченко С.В.², Морозов Д.В.¹

¹ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минобрнауки России

Morphological assessment of the mucous membranes of the bladder and vagina in chronic cystitis in women

Tityaev I.I.¹, Udalov K.V.^{1,2}, Aizikovich B.I.³, Savchenko S.V.², Morozov D.V.¹

¹City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

²Novosibirsk State Medical University

³Novosibirsk State University

АННОТАЦИЯ

В исследовании приняли участие 107 женщин в возрасте от 20 до 52 лет с хроническим рецидивирующим циститом (из них 57 — с лейкоплакией), протекающим на фоне патогенной и/или условно-патогенной инфекции. Все пациентки прошли стандартное клинико-инструментальное обследование. Биоптаты для культурального и микроскопического исследования забирались из области Павликова треугольника влагалища и области треугольника Льеу мочевого пузыря, при лейкоплакии — из участка визуально здоровой ткани. Проведенные цитоморфологический анализ и оценка патологических процессов в сопряженных тканях позволяют предположить, что инфекция из влагалища проникает через межсинаптические щели, межтканевые гнезда, микроциркуляторную кровеносную и лимфатическую системы в мочевой пузырь, вызывая изменения, свойственные циститу — от начальных морфологических форм до грубых, вплоть до лейкоплакии. Выделен комплекс клинико-функциональных и патоморфологических изменений, укладывающихся в рамки понятия «хронический цистовагинит».

Ключевые слова: хронический цистит у женщин, микроскопия, патоморфология, морфологическая диагностика, лейкоплакия, Павликов треугольник, треугольник Льеу.

ABSTRACT

The study involved 107 women aged 20 to 52 years with chronic recurrent cystitis (57 of them with leukoplakia) developing under conditions of a pathogenic and/or opportunistic infection. All patients underwent a conventional clinical and instrumental examination. Biopsy samples for culture-based and microscopic examination were taken from the area of the Pawlik's trigone of the vagina and the Lieutaud's trigone of the urinary bladder, in case of leukoplakia — from the field of visually healthy tissue. The carried out cytomorphological analysis and assessment of pathological processes in the adjacent tissues suggest that the infection from the vagina penetrates through the intersynaptic clefts, interstitial cell nests, the blood and lymphatic microcirculatory system into the bladder, causing cystitis inherent changes — from initial morphological forms to rough ones, up to leukoplakia. A complex of clinical, functional and pathomorphological changes that fit into the framework of the chronic cystovaginitis concept was identified.

Keywords: chronic cystitis in women, microscopy, pathomorphology, morphological diagnostics, leukoplakia, Pawlik's trigone, Lieutaud's trigone.

Поступила 29.12.2020
Принята 28.01.2021

Автор, ответственный за переписку
Титяев Игорь Иванович: ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1». 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.
E-mail: iit@yandex.ru

Received 29.12.2020
Accepted 28.01.2021

Corresponding author
Tityaev Igor Ivanovich: City Clinical Hospital No. 1, 6, Zaleskogo str., Novosibirsk, 630047, Russia.
E-mail: iit@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема цистита у женщин по-прежнему остается в полной мере не решенной, что связано с анатомо-морфологическими особенностями мочевыводящих путей и половых органов. Это подтверждается тем фактом, что женщины в 30 раз чаще, чем мужчины, страдают инфекцией нижних мочевых путей, а у 1 из 4 пациенток с циститом в анамнезе в течение первого года развивается рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей [1–3].

Анатомические особенности женского уrogenитального тракта при возникновении инфекции нижних мочевых путей способствуют его заселению патогенной кишечной палочкой, являющейся в 80 % случаев иницирующим этиологическим фактором в общей структуре неосложненных инфекций нижних мочевых путей у женщин [4–6]. Возбудителями инфекции нижних мочевых путей являются также фекальный энтерококк, сапрофитный стафилококк, легочная клебсиелла, вульгарный протей, энтеробактерии [7–9]. Доказано, что при повреждении гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря так называемыми растворимыми факторами вирулентности, провоцируемыми кишечной палочкой, развиваются каузативный фактор интерстициального цистита, инфекции нижних мочевых путей и даже рак мочевого пузыря [9].

С учетом выше изложенного изучение патоморфологических изменений слизистых нижних мочевых путей при рецидивирующем инфицировании продолжает оставаться актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характер патоморфологических изменений слизистых оболочек влагалища и мочевого пузыря при хроническом цистите у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено патоморфологическое исследование образцов слизистых мочевого пузыря и влагалища, полученных при клинико-инструментальном обследовании 107 женщин в возрасте от 20 до 52 лет с хроническим рецидивирующим циститом (из них 57 — с лейкоплакией), протекающим на фоне патогенной и/или условно-патогенной уrogenитальной инфекции.

Критерий включения в исследование: наличие у женщин хронического рецидивирующего цистита, протекающего на фоне уrogenитальной инфекции. Критерии исключения: прием в последние 5 мес любых антибактериальных препаратов; гонококковая инфекция; сифилис; онко-

INTRODUCTION

The problem of cystitis in women is still not fully resolved, which is associated with the anatomical and morphological characteristics of the urinary tract and genitals. This is supported by the fact that women are 30 times more likely to suffer from lower urinary tract infections than men, and 1 of 4 patients with a past history of cystitis develop recurrent lower urinary tract infections during the first year [1–3].

In case of a lower urinary tract infection, the anatomical features of the female urogenital tract contribute to its colonization by the pathogenic *Escherichia coli* (*E. coli*), which in 80% of cases is the initiating etiological factor in the general structure of uncomplicated lower urinary tract infections in women [4–6]. The causative agents of lower urinary tract infections are also *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, and enterobacteria [7–9]. It has been proven that when the glycosaminoglycan layer of the urinary bladder is damaged by the so-called soluble virulence factors provoked by *E. coli*, a causative factor of interstitial cystitis, lower urinary tract infections and even bladder cancer develop [9].

In view of the above, the study of pathomorphological changes in the mucous membranes of the lower urinary tract with recurrent infection continues to be relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To study the nature of pathomorphological changes in the mucous membranes of the vagina and urinary bladder in chronic cystitis in women.

MATERIALS AND METHODS

We performed a pathomorphological study of the bladder and vagina mucous membranes' samples obtained during the clinical and instrumental examination of 107 women aged 20 to 52 years with chronic recurrent cystitis (57 of them with leukoplakia) developing under conditions of a pathogenic and/or opportunistic urogenital infection.

Study inclusion criterion: the presence of chronic recurrent cystitis in women with urogenital infection. Exclusion criteria: treatment with any antibacterial drug in the last 5 months; gonococcal infection; syphilis; past history of oncological disease; mental and neurological diseases.

The study was carried out in full compliance with the existing ethical standards of the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki (Edinburgh, Scotland, 2000), taking into account the note of paragraph 29, adopted by the

логическое заболевание в анамнезе; психические и неврологические заболевания.

Исследование проведено в полном соответствии с существующими этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (Эдинбург, Шотландия, 2000), с учетом примечания п. 29, принятого Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и одобрено локальным этическим комитетом. Всеми обследуемыми было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациентки были обследованы в урологической клинике ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск) по общепринятой методике, включающей сбор жалоб, подробного анамнеза заболевания, общий осмотр и физикальные методы исследования. Во всех случаях оценивали общеклинические лабораторные показатели. Всем пациенткам проведены бактериологические и бактериоскопические исследования мочи, а также идентификация бактериальной флоры (*C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*) с помощью ДНК-диагностики методом полимеразной цепной реакции. Биоптаты для культурального и микроскопического исследования забирались из области Павликова треугольника влагалища и треугольника Льео мочевого пузыря, при наличии лейкоплакии — из участка визуально здоровой ткани. Цистоскопия проводилась операционным цистоскопом со стекловолоконным световодом ЦИС-ВС-1.

При выполнении манипуляций и последующем заборе материала с целью проведения патоморфологического исследования ориентировались на Павликов треугольник, который располагается на передней стенке влагалища в виде гладкой поверхности, не имеющей складок, слизистая оболочка влагалища в этом участке рыхло сращена с мочевым пузырем и прилегает к мочепузырному треугольнику Льео. В пределах треугольника Льео слизистая оболочка плотно, без складок сращена с мышечной оболочкой; слизистые хорошо иннервированы, отмечается множество мелких эпителиальных гнезд.

При цистоскопии оценивались наличие остаточной мочи, тонус, емкость и продолжительность отмывания мочевого пузыря, состояние устьев мочеточников, сосудистый рисунок.

Биоптаты слизистых оболочек мочевого пузыря и влагалища исследовали с помощью световой микроскопии и последующей стереологии. Для светооптического исследования биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального фор-

General Assembly of the WMA (Washington, 2002), and approved by the local ethics committee. All patients signed informed consent to participate in the study.

All patients were examined at the Urological Clinic of the City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) according to the conventional method including the case taking with patient's complaints, detailed medical history, physical examination and general clinical tests. In all cases, general clinical laboratory parameters were assessed. All patients underwent bacteriological and bacterioscopic urine examinations, as well as the bacterial flora identification (*C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*) using DNA diagnostics by polymerase chain reaction. Biopsy samples for culture and microscopic examination were taken from the Pawlik's trigone of the vagina and the Lieutaud's trigone of the bladder, in the presence of leukoplakia — from an area of visually healthy tissue. Cystoscopy was performed with an operation cystoscope with a fiber light guide TsIS-VS-1.

When performing manipulations and subsequent biopsy sampling of material for the pathomorphological examination we were guided by the Pawlik's trigone, which is located on the anterior wall of the vagina in the form of a smooth surface having no folds, the vaginal mucosa in this area adheres loosely to the bladder and is contiguous to the Lieutaud's trigone. Within the vesical trigone, the mucous membrane is tightly, without folds, adhered to the muscle membrane; mucous membranes are well innervated, there are many small epithelial cell nests.

During cystoscopy, the presence of residual urine, tone, capacity and duration of washing of the bladder, ureteral orifices state, vascular pattern were evaluated.

Biopsy samples of the bladder and vagina mucous membranes were examined using light microscopy and subsequent stereology. For light-optical examination, the biopsy samples were fixed in a 10% solution of neutral formalin, paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin. We used a LEICA DM4000 B universal microscope (Germany). Photomicrographs were obtained using a LEICA DFC320 digital camera (Germany) and a LEICA QWin software.

RESULTS AND DISCUSSION

At the first stage of the study, during cystoscopy in female patients with chronic cystitis, two variants of structural changes were revealed. The first variant was characterized by diffuse or focal hyperemia of

малина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Использовали универсальный микроскоп LEICA DM4000 B (Германия). Микрофотографии получали при помощи цифровой камеры LEICA DFC320 (Германия) и компьютерной программы LEICA QWin.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе проводимого исследования при цистоскопии у пациенток с хроническим циститом было выявлено два варианта структурных изменений. Первый вариант характеризовался диффузной или очаговой гиперемией слизистой оболочки мочевого пузыря. Это был участок ограниченной гиперемии в области мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря. Второй, более часто наблюдаемый вариант структурных изменений был представлен атрофией слизистой мочевого пузыря, при этом слизистая оболочка мочевого пузыря была истончена, имела сглаженный рельеф бледно-желтого цвета из-за обеднения сосудистого рисунка, что свидетельствует о наличии выраженных микроциркуляторных изменений. При оказании слабого давления тубусом цистоскопа на стенку мочевого пузыря наблюдали образование реактивных микрокровоизлияний за счет повышенной кровоточивости измененных сосудов.

Длительно протекающее в результате инфицирования хроническое воспаление приводило к так называемым неопухолевым изменениям слизистой мочевого пузыря, при этом особое значение в развитии таких изменений принадлежит непролиферативным и пролиферативным циститам. В то же время, учитывая анатомическую близость стенки влагалища, можно предположить патологию этого отдела при длительном воспалительном воздействии на исследуемую зону. Проведение клинко-инструментальных и патоморфологических исследований позволяет охарактеризовать состояние структуры слизистых и взаимоотношение близких по расположению участков мочевого пузыря и влагалища.

У части больных данные визуального исследования не всегда соответствовали результатам гистологического исследования слизистой оболочки мочевого пузыря. Характерные для лейкоплакии бляшки были выявлены не во всех наблюдениях, в большинстве случаев патогистологическое заключение о наличии лейкоплакии было сделано только после проведенного патоморфологического исследования.

Согласно данным анализа патоморфологических изменений, степень выраженности пло-

the vesical mucosa. This was an area of circumscribed hyperemia in the region of the bladder trigone and neck. The second, more often observed variant of structural changes was represented by atrophy of the vesical mucous membrane, while the latter was thinned, had a smoothed relief of a pale yellow color due to the depletion of the vascular pattern, which indicates the presence of pronounced microcirculatory changes. When a weak pressure was applied with a cystoscope shaft on the bladder wall the formation of reactive microbleedings was observed due to increased bleeding tendency of altered vessels.

The chronic inflammation, long-standing due to an infection, leads to the so-called non-neoplastic changes in the mucous membrane of the bladder, wherein non-proliferative and proliferative cystitis is of particular importance in the development of such changes. At the same time, taking into account the anatomical proximity of the vaginal wall, it is possible to assume that pathology of this region characterized by long-term inflammation, affects the studied area. Carrying out clinical, instrumental and pathomorphological studies allows us to characterize the state of the structure of the mucous membranes and the relationship of closely located areas of the bladder and vagina.

In some patients, the visual examination data did not always correspond to the results of a histological examination of vesical mucosa. Plaques characteristic of leukoplakia were not detected in all cases; in most cases, the pathohistological conclusion about the presence of leukoplakia was made only after a pathomorphological examination.

According to the analysis of pathomorphological changes, the degree of squamous metaplasia of the transitional epithelium in the examined patients was heterogeneous. In a number of observations, it was possible to identify the early stages of transformation of the transitional epithelium into a stratified squamous one, manifested by the expansion of the epithelial layer of the mucous membrane and hydropic degeneration of the epithelial cells (Fig. 1).

These developing pathomorphological changes were combined with keratohyalin dystrophy (Fig. 2). In this case, the epithelial layer expanded significantly, and the number of layers in it increased due to the proliferation of epithelial cells, which completely lost their resemblance to the transitional epithelium.

Pathomorphological changes in the submucosal layer of the bladder wall were manifested by its thi-

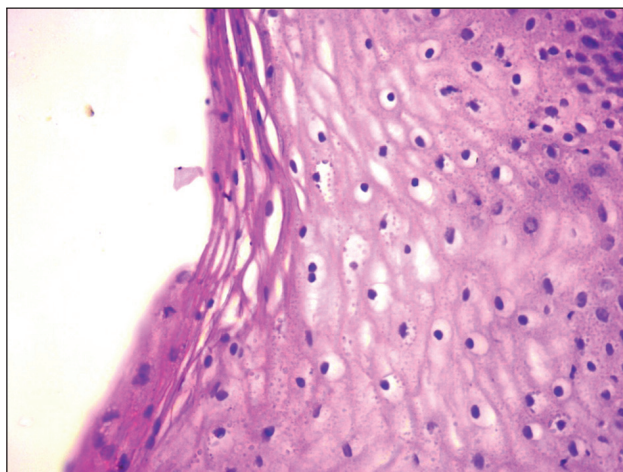


Рис. 1. Расширение эпителиального слоя, гидропическая дистрофия эпителиальных элементов слизистой мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 100$

Fig. 1. Expansion of the epithelial layer, hydropic degeneration of the epithelial cells of the vesical mucosa. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification (magn.) $\times 100$

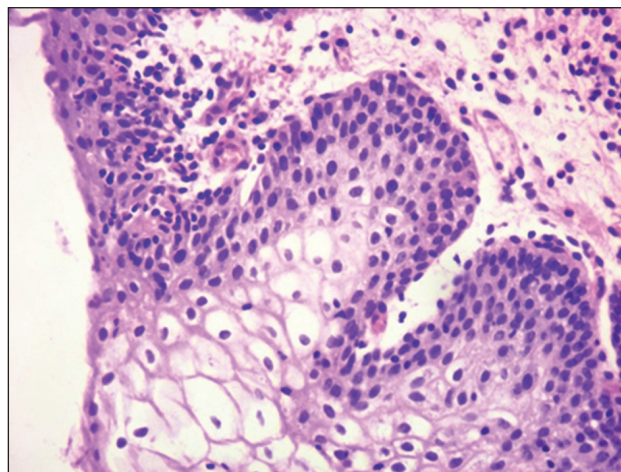


Рис. 2. Кератогиалиновая дистрофия слизистой мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 2. Keratohyalin dystrophy of the vesical mucosa. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

сколлеточной метаплазии переходного эпителия у обследованных больных была неоднородной. В ряде наблюдений удалось выявить ранние стадии трансформации переходного эпителия в многослойный плоский, проявляющиеся расширением эпителиального слоя слизистой оболочки и гидропической дистрофией эпителиальных элементов (рис. 1).

Эти развивающиеся патоморфологические изменения сочетались с кератогиалиновой дистрофией (рис. 2). При этом эпителиальный пласт значительно расширялся, а количество слоев в нем увеличивалось вследствие пролиферации эпителиальных элементов, полностью утративших сходство с переходным эпителием.

Патоморфологические изменения подслизистого слоя стенки мочевого пузыря проявлялись его утолщением, отеком и полнокровием (рис. 3). Наблюдалась инфильтрация клетками воспалительного ряда (рис. 4). Изменения отмечались и в микроциркуляторном русле, они характеризовались расширением просвета сосудов, агрегацией эритроцитов с явлениями эритродиapedеза. В отдельных наблюдениях в слизистой оболочке мочевого пузыря определялись брунновские гнезда, часть которых трансформировалась в кистозный и железистый цистит (рис. 5, 6).

Не исключено, что на этой ранней стадии изменения в дифференцировке переходного эпителия в условиях воспаления являются еще обратимыми и подвергаются обратному развитию после устранения механического раздражения или вос-

akening, edema and congestion (Fig. 3). Infiltration with inflammatory cells was observed (Fig. 4). Changes were also noted in the microvasculature, they were characterized by vasodilatation, aggregation of erythrocytes with the phenomena of erythrodiapedesis. In some cases, Brunn's nests were identified in the mucous membrane of the bladder, some of which transformed into cystic and glandular cystitis (Fig. 5, 6).

It is possible that at this early stage, changes in the differentiation of the transitional epithelium under conditions of inflammation are still reversible and undergo a reverse development after the elimination of mechanical irritation or inflammation. The developing structural changes are not yet metaplastic, unstable zones can turn into each other. It can be assumed that the stratified squamous epithelium, formed by cell differentiation of the transitional epithelium under conditions of constant influence of inflammatory factors and mechanical irritation, may to a greater extent undergo reverse development when external effects are eliminated.

All observations revealed a concomitant inflammatory pathology of the vaginal mucosa with the underlying benign pathological processes in the form of focal hyperplasia, leukoplakia without atypia (Fig. 7).

Assessment of the morphology of the vesical mucosa, carried out on the basis of the endoscopic and pathomorphological examinations' results, makes it possible to characterize structural changes in the adjacent tissues. The results obtained suggest

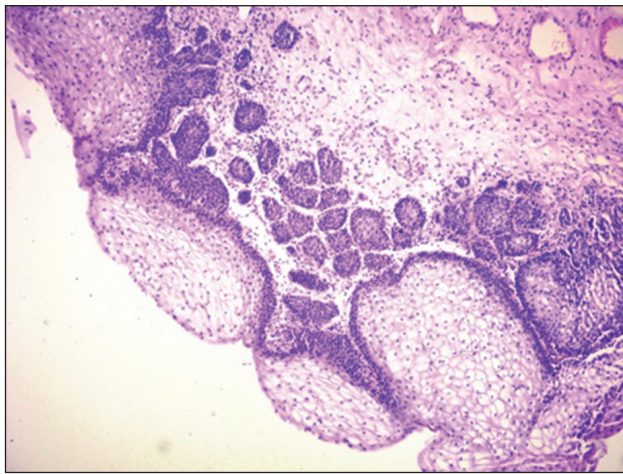


Рис. 3. Утолщение, отек и полнокровие подслизистого слоя мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

Fig. 3. Thickening, edema and congestion of the submucosal layer of the bladder. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 150$

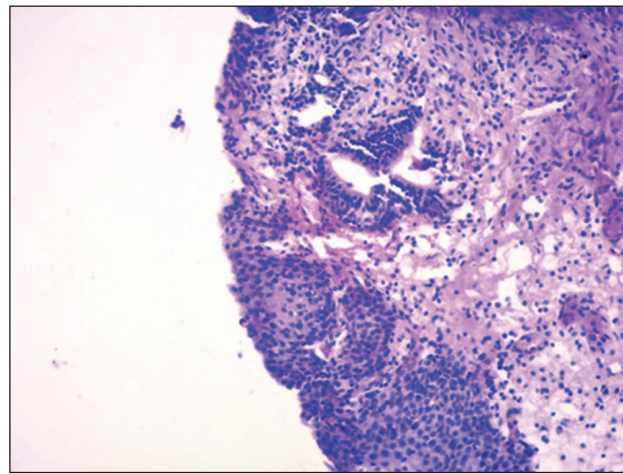


Рис. 4. Инфильтрация клетками воспалительного ряда слизистой мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 4. Infiltration of the vesical mucosa with inflammatory cells. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

паления. Развивающиеся структурные изменения еще не являются метапластическими, нестабильные зоны могут переходить друг в друга. Можно предположить, что многослойный плоский эпителий, образованный путем цитодифференцировки переходного эпителия в условиях постоянного влияния воспалительных факторов и механического раздражения, в большей мере может подвергнуться обратному развитию при устранении внешних явлений.

Во всех наблюдениях обнаружена содружественная воспалительная патология слизистой влагалища с фоновыми доброкачественными па-

that the infection from the vagina penetrates through the intersynaptic clefts and interstitial cell nests' as well as through the blood and lymphatic microvessels into the bladder, causing structural changes characteristic of cystitis. In this case, the nature of structural changes in the mucous membrane of the bladder can be different — from the initial morphological forms inherent in chronic inflammation to leukoplakia.

The presented data on the pathomorphological changes in the mucous membranes in chronic cysto-vaginitis make it possible to optimize the algorithms for diagnosis and therapy, namely, already with col-

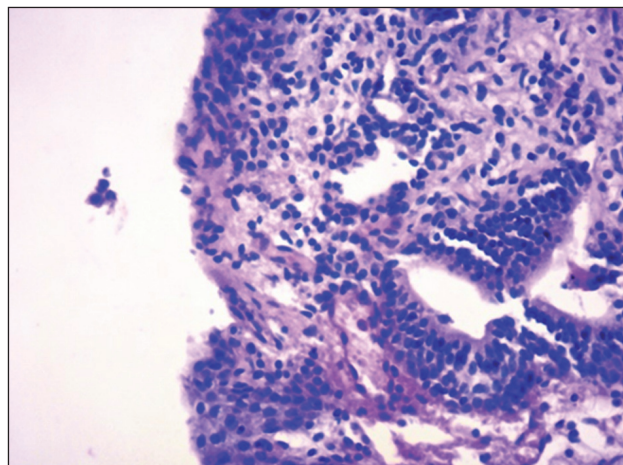


Рис. 5. Брунновские гнезда слизистой оболочки мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 5. Brunn's nests in the vesical mucosa. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 200$

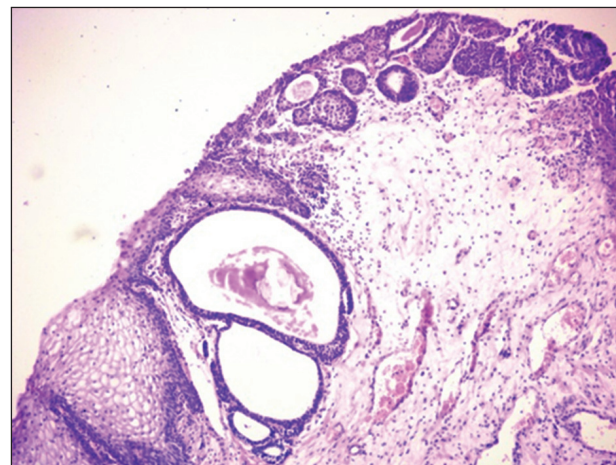


Рис. 6. Кистозный цистит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Fig. 6. Cystic cystitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 200$

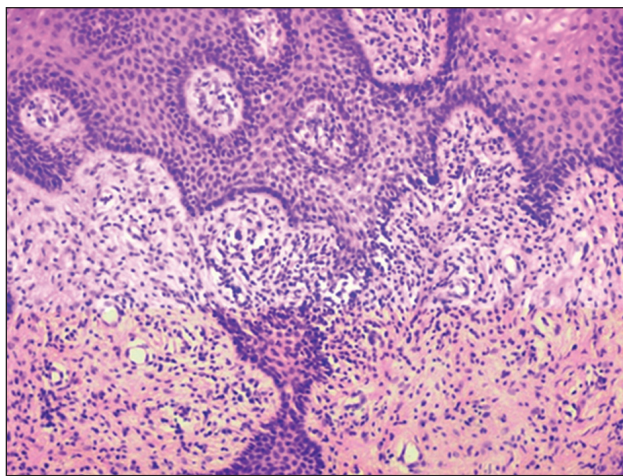


Рис. 7. Очаги гиперплазии и лейкоплакии без атипии слизистой влагалища.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$
Fig. 7. Foci of hyperplasia and leukoplakia without atypia of the vaginal mucosa.
Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 200$

тологических процессами в виде очагов гиперплазии, лейкоплакии без атипии (рис. 7).

Оценка морфологии слизистой мочевого пузыря, проведенная на основе результатов эндоскопического и последующего патоморфологического исследования, позволяет охарактеризовать структурные изменения в сопряженных тканях. Полученные результаты дают основание полагать, что инфекция из влагалища проникает через межсинаптические щели и межтканевые гнезда, а также посредством кровеносных и лимфатических микрососудов в мочевой пузырь, вызывая при этом структурные изменения, характерные для цистита. При этом характер структурных изменений слизистой мочевого пузыря может быть различным — от начальных морфологических форм, свойственных хроническому воспалению, до лейкоплакии.

Представленные данные о патоморфологических изменениях слизистых при хроническом цистовагините позволяют оптимизировать алгоритмы диагностики и терапии, а именно уже при кольпоскопии объективно оценивать характер и распространенность эпителиальных изменений с дальнейшим подтверждением их при патоморфологическом исследовании. Это требует пересмотра некоторых вопросов тактики противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, в частности возможности введения лекарства непосредственно в слизистую влагалища в области Павликова треугольника или в подслизистую влагалища в этой же области.

poscopy, to objectively assess the nature and prevalence of epithelial changes with their further confirmation during pathomorphological examination. This requires a revision of some issues in the tactics of anti-inflammatory and immunomodulatory therapy, in particular the possibility of introducing drugs directly into the vaginal mucosa in the Pawlik's triangle area or into the submucosa of the vagina in the same area.

CONCLUSION

During the morphological assessment of structural changes in the mucous membrane of the bladder, various degrees of squamous metaplasia of the transitional epithelium were noted, early stages of transformation of the transitional epithelium into a stratified squamous epithelium were observed. The described changes could be combined with keratohyalin dystrophy and infiltration with inflammatory cells. In a number of observations, Brunn's nests were revealed in the mucous membrane of the bladder, some of which developed into cystic and glandular cystitis. In all cases of chronic cystitis, a concomitant inflammatory pathology of the vaginal mucosa with the underlying benign pathological processes in the form of focal hyperplasia, leukoplakia without atypia were noted. In chronic inflammation, the stratified squamous epithelium of the vesical mucosa can undergo reverse development when the causes of the inflammatory process are eliminated.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При морфологической оценке структурных изменений слизистой мочевого пузыря была отмечена различная степень выраженности плоскоклеточной метаплазии переходного эпителия, наблюдались ранние стадии трансформации переходного эпителия в многослойный плоский. Описанные изменения могли сочетаться с кератогиалиновой дистрофией и инфильтрацией клетками воспалительного ряда. В ряде наблюдений в слизистой оболочке мочевого пузыря выявляли брунновские гнезда, часть которых трансформировалась в кистозный и железистый

цистит. Во всех случаях хронического цистита была отмечена содружественная воспалительная патология слизистой влагалища с фоновыми доброкачественными патологическими процессами в виде очагов гиперплазии, лейкоплакии без атипии. Многослойный плоский эпителий слизистой мочевого пузыря при хроническом воспалении может подвергаться обратному развитию при устранении причин, вызывающих воспалительный процесс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alidjanov J.F., Abdufattaev U.A., Makhsudov S.A. et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment // *Urol. Int.* 2016. Vol. 97. P. 402–409.
2. Lüthje P., Brauner A. Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections // *Pathogens*. 2016. Vol. 5 (1): 13.
3. Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients: update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline // *Urologe*. 2017. Vol. 56. P. 746–758. In German.
4. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial // *Urol. Int.* 2018. Vol. 101. P. 327–336. doi: 10.1159/000493368.
5. Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia // *J. Glob. Res.* 2019. Vol. 17. P. 25–34. https: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.
6. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis // *Future Microbiol.* 2017. Vol. 12 (3). P. 239–246.
7. Droupy S. The therapeutic approach to different forms of cystitis: impact on public health // *Urologia*. 2017. Vol. 84 (1). P. 8–15. doi: 10.5301/uj.5000262.
8. Perrotta C., Aznar M., Mejia R., Albert X., Ng C.W. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. 2: CD005131.
9. Foxman B., Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 15. P. 124–129.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Титяев Игорь Иванович — д-р мед. наук, профессор, врач-уролог ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Alidjanov J.F., Abdufattaev U.A., Makhsudov S.A. et al. (2016). The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol. Int.*, 97, 402–409.
2. Lüthje P., Brauner A. (2016). Novel strategies in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Pathogens*, 5 (1): 13.
3. Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. (2017). Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients: update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. *Urologe*, 56, 746–758. In German.
4. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. (2018). Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urol. Int.*, 101, 327–336. doi: 10.1159/000493368.
5. Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. (2019). Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. *J. Glob. Res.*, 17, 25–34. https: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.
6. Guglietta A. (2017). Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.*, 12 (3), 239–246.
7. Droupy S. (2017). The therapeutic approach to different forms of cystitis: impact on public health. *Urologia*, 84 (1), 8–15. doi: 10.5301/uj.5000262.
8. Perrotta C., Aznar M., Mejia R., Albert X., Ng C.W. (2008). Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD005131.
9. Foxman B., Buxton M. (2013). Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 15, 124–129.

ABOUT THE AUTHORS

Tityaev Igor Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Urologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Udalov Konstantin Viktorovich — Assistant, Department of Urology, Novosibirsk State Medical University;

Удалов Константин Викторович — ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Айзикович Борис Исаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минобрнауки России.

Савченко Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Морозов Дмитрий Вильевич — канд. мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Образец цитирования: Титяев И.И., Удалов К.В., Айзикович Б.И., Савченко С.В., Морозов Д.В. Морфологическая оценка слизистых мочевого пузыря и влагалища при хроническом цистите у женщин // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 56–64.

Head, Department of Oncourology, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Aizikovich Boris Isayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamental Medicine, Novosibirsk State University.

Savchenko Sergey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Morozov Dmitriy Vilyevich — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Pathology and Anatomy, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Citation example: Tityaev I.I., Udalov K.V., Aizikovich B.I., Savchenko S.V., Morozov D.V. (2021). Morphological assessment of the mucous membranes of the bladder and vagina in chronic cystitis in women. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 56–64.



Гранулематоз как компонент пролиферативных реакций в печени и поджелудочной железе после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза

Лазарев С.Д.¹, Урузбаев Р.М.^{1,2}, Хадиева Е.Д.^{3,4}, Куликова С.В.¹, Косикина А.В.¹, Вихарева Л.В.¹, Бычков В.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАОУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень)

³БУ ХМАО — Югры «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск)

⁴БУ ВО ХМАО — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Granulomatosis as a component of proliferative reactions in the liver and pancreas after partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis

Lazarev S.D.¹, Uruzbaev R.M.^{1,2}, Khadieva E.D.^{3,4}, Kulikova S.V.¹, Kosikina A.V.¹, Vikhareva L.V.¹, Bychkov V.G.¹

¹Tyumen State Medical University

²Clinical Medical Center "Medical City" (Tyumen)

³District Clinical Hospital (Khanty-Mansiysk)

⁴Khanty-Mansiysk State Medical Academy

АННОТАЦИЯ

Введение. Описторхоз на территории России имеет преимущественно суперинвазионную форму, т.е. заболевание в гиперэндемичных очагах протекает с более тяжелыми проявлениями и структурными изменениями в эконошах паразита (печень, поджелудочная железа). При суперинвазионном описторхозе (СО) у человека и животных наблюдается гранулематозное воспаление с формированием гранул.

Цель исследования. Выявить особенности гранулематозного процесса в печени и поджелудочной железе после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза у сирийских хомяков.

Материалы и методы. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 180$) — моделирование СО путем введения в желудок 50 метацеркариев *Opisthorchis (O.) felineus*, суперинвазии 50 метацеркариями *O. felineus* повторяли на 6, 16-е сутки после первичного заражения; 2-я группа ($n = 86$) — моделирование СО по той же схеме, что и для группы 1, и частичная гепатэктомия (ЧГЭ) (удаление срединной доли органа, 17.3–17.7 % его массы) на 16-е сутки после последней суперинвазии. Животных выводили из эксперимента на 7, 16-е, 23-и, 32, 38, 120, 240-е сутки. Изучение препаратов печени и поджелудочной железы проводилось с помощью гистологического, гистохимического, иммуногистохимического методов.

Результаты. Выявлены виды, морфогенез, течение, исходы гранул в печени и поджелудочной железе. Фактором гранулемообразования являлись секретом, яйца и метаболиты *O. felineus* в обеих экспериментальных группах.

Заключение. Гранулематоз при суперинвазионном описторхозе, в том числе после ЧГЭ, является эмергентным состоянием системы паразит — хозяин вследствие накопления антигенного материала в количестве, превышающем неравновесное состояние в данной системе. Регенераторный процесс в группе после ЧГЭ на фоне СО не влияет на гранулематозное воспаление и формирование гранул.

Ключевые слова: описторхоз суперинвазионный, частичная гепатэктомия, поджелудочная железа, гранулематоз.

Поступила 02.12.2020

Принята 22.01.2021

Автор, ответственный за переписку

Лазарев Семен Дмитриевич: ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

E-mail: raproerk@mail.ru

Received 02.12.2020

Accepted 22.01.2021

Corresponding author

Lazarev Semen Dmitriyevich: Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia.

E-mail: raproerk@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Opisthorchiasis on the territory of Russia has a predominantly superinvasive form, i.e., the disease in hyperendemic foci proceeds with more severe manifestations and structural changes in the parasite's ecological niche (liver, pancreas). With superinvasive opisthorchiasis (SO) in humans and animals, granulomatous inflammation with the formation of granulomas is observed.

Aim of the research. To reveal the features of the granulomatous process in the liver and pancreas after partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis in Syrian hamsters.

Materials and methods. Research animals were divided into 2 groups: group 1 ($n = 180$) — SO modeling by introducing into the stomach of 50 *Opisthorchis (O.) felineus* metacercariae, superinvasions with 50 *O. felineus* metacercariae were repeated on the 6, 16th days after the primary infestation; group 2 ($n = 86$) — modeling of SO according to the same scheme as for group 1, and partial hepatectomy (PHE) (removal of the median lobe of an organ, 17.3–17.7% from its mass) on the 16th day after the last superinvasion. The animals were removed from the experiment on 7, 16th, 23rd, 32nd, 38, 120, 240th day. The study of liver and pancreas preparations was carried out using histological, histochemical, immunohistochemical methods.

Results. The types, morphogenesis, course, outcomes of granulomas in the liver and pancreas were revealed. The factors of granuloma formation were the secretome, eggs and metabolites of *O. felineus* in both experimental groups.

Conclusion. Granulomatosis in superinvasive opisthorchiasis, including after PHE, is an emergent state of the parasite-host system due to the accumulation of antigenic material in an amount exceeding the nonequilibrium state in this system. The regenerative process in the group of animals after PHE in the SO setting does not affect granulomatous inflammation and the formation of granulomas.

Keywords: superinvasive opisthorchiasis, partial hepatectomy, pancreas, granulomatosis.

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз — системное паразитарное заболевание, вызываемое гельминтом из класса трематод. Подавляющая часть мирового очага описторхоза сосредоточена на территории России и Украины в 3 основных очагах: Обь-Иртышском, Волго-Камском и Днепровском, причем к гиперэндемичным относится только первый [1]. Гельминтоз, вызываемый трематодой *Opisthorchis (O.) felineus* (Rivolta, 1884), в гиперэндемичном очаге представлен преимущественно суперинвазионной формой, при которой в пролиферативный процесс вовлекаются все органы хозяина: человека и животных. Структурно-функциональные нарушения гомеостаза хозяев при суперинвазионном описторхозе (СО) активно изучаются специалистами многих дисциплин [1–3].

Гранулематозное воспаление встречается при туберкулезе, брюшном тифе, саркоидозе, паразитарных болезнях (шистосомоз, амебиаз) и других инвазиях. Патоморфология гранулематозного поражения печени и поджелудочной железы изучена при суперинвазионной форме описторхоза [4]. Гранулемогенез при описторхозе может быть частично модифицирован при воздействии других аллергических факторов [5, 6].

В экспериментальных работах морфологов достаточно полно описаны процессы регенерации печени после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) на фоне СО: выделены 3 регенераторные зоны (А, В, С), характеризующиеся различными

INTRODUCTION

Opisthorchiasis is a systemic parasitic disease caused by helminths from the class Trematoda. The overwhelming part of the world focus of opisthorchiasis is concentrated on the territory of Russia and Ukraine in 3 main foci: Ob-Irtysh, Volga-Kama and Dnepr, and only the first belongs to the hyperendemic [1]. Helminthiasis, caused by the fluke *Opisthorchis (O.) felineus* (Rivolta, 1884), in the hyperendemic focus is represented mainly by the superinvasive form, in which all organs of a host (human and animal) are involved in the proliferative process. Structural and functional disorders of host homeostasis in superinvasive opisthorchiasis (SO) are being actively studied by specialists in many disciplines [1–3].

Granulomatous inflammation occurs in tuberculosis, typhoid fever, sarcoidosis, parasitic diseases (schistosomiasis, amebiasis) and other invasions. The pathomorphology of granulomatous lesions of the liver and pancreas has been studied in the superinvasive form of opisthorchiasis [4]. Granulomogenesis in opisthorchiasis can be partially modified when influenced by other allergic factors [5, 6].

In the experimental works of morphologists, the processes of liver regeneration after partial hepatectomy (PHE) in the setting of SO are described quite fully: 3 regenerative zones (A, B, C), characterized by different cellular and tissue characteristics, have been identified [7–9]. Description of granulomatosis after partial hepatectomy in SO is presented schematically in a few publications [10].

клеточными и тканевыми особенностями [7–9]. Описание гранулематоза после частичной гепатэктомии на фоне СО представлено схематично в единичных публикациях [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности гранулематозного процесса в печени и поджелудочной железе после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза у сирийских хомяков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Личинки *O. felinus* выделяли по методам Г.А. Глазкова и S. Pracobwong et al. СО моделировали у половозрелых сирийских хомяков ($n = 180$) путем введения в желудок 50 метацеркариев *O. felinus*, суперинвазии 50 метацеркариями повторяли на 6-е и 16-е сутки после первичного заражения — 1-я группа. Частичную гепатэктомию — удаление срединной доли печени (17.3–17.7 % массы органа) — проводили 86 хомякам с СО (который моделировали по той же схеме, что и для группы 1) по методу малой резекции G.M. Higgins, R.M. Anderson [11] на 16-е сутки после последней суперинвазии — 2-я группа. Животных выводили из эксперимента путем передозировки наркозом на 7, 16-е, 23-и, 32, 38, 120, 240-е сутки после начала эксперимента.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986), приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», после получения разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ткань печени и поджелудочной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после парафиновой проводки изготавливались срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Слинченко, Самсонову, реактивом Шиффа. После стандартного гистологического исследования проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм. Депарафинирование, демаскировку антигенов и ИГХ-реакции проводили с использованием автоклаватора Leica Bond-Max. В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к Ki-67 (клон OV-TL 12/30, Agilent/Dako, RTU (ready-to-use — готовый к использова-

AIM OF THE RESEARCH

To reveal the features of the granulomatous process in the liver and pancreas after partial hepatectomy in case of superinvasive opisthorchiasis in Syrian hamsters.

MATERIALS AND METHODS

O. felinus larvae were isolated according to the G.A. Glazkov and S. Pracobwong et al. methods. SO was modeled in mature Syrian hamsters ($n = 180$) by introducing 50 metacercariae of *O. felinus* into the stomach, then superinvasions with 50 metacercariae were repeated on the 6th and 16th days after the primary infestation — group 1. Partial hepatectomy — removal of the median liver lobe (17.3–17.7% of the organ weight) — was carried out in 86 hamsters with SO (which was modeled according to the same scheme as for group 1) by G.M. Higgins, R.M. Anderson method of small resection [11] on the 16th day after the last superinvasion — group 2. The animals were removed from the experiment by lethal overdose of anesthesia on the 7, 16th, 23rd, 32nd, 38, 120th, and 240th days after the start of the experiment.

Experiments on animals were carried out in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Purposes (Strasbourg, 1986), by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from April 1, 2016 No. 199n “On Approval of Rules of Good Laboratory Practice”, after receiving permission of the ethical committee of the Tyumen State Medical University.

The liver and pancreas tissues were fixed in 10% solution of neutral formalin, after paraffin embedding sections were made, which were stained with hematoxylin and eosin, according to Van Gieson, Slinchenko, Samsonov, and with Schiff's reagent. After a histological examination, an immunohistochemistry (IHC) was performed on dewaxed sections of 4–5 μm thick. Dewaxing, antigen unmasking, and IHC reactions were carried out using a Leica Bond-Max auto-stainer. Mouse monoclonal antibodies to Ki-67 (clone OV-TL 12/30, Agilent / Dako, RTU (ready-to-use)), CD31 (clone JC70, Cell Marque, dilution 1 : 100), CD34 (clone QBEnd / 10, Cell Marque, dilution 1 : 100), Oct-4 (clone MRQ-10, Cell Marque, dilution 1 : 200), rabbit monoclonal antibodies to CD117 (clone YR145, Cell Marque, dilution 1 : 500) and rabbit polyclonal antibodies to insulin (Cloud-Clone Corp., dilution 1 : 100), alpha-fetoprotein (Agilent/Dako, RTU) were used as primary antibodies. After the IHC reaction, the cell

нию)), CD31 (клон JC70, Cell Marque, разведение 1 : 100), CD34 (клон QBEnd/10, Cell Marque, разведение 1 : 100), Oct-4 (клон MRQ-10, Cell Marque, разведение 1 : 200), кроличьи моноклональные антитела к CD117 (клон YR145, Cell Marque, разведение 1 : 500) и кроличьи поликлональные антитела к инсулину (Cloud-Clone Corp., разведение 1 : 100), альфа-фетопroteinу (Agilent/Dako, RTU). После проведения ИГХ-реакции ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Оценку ИГХ-реакции проводили с использованием полуколичественных и количественных методов. Оценивалась интенсивность реакции по шкале от 0 до 3 баллов (0 — реакция отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная реакция) и количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения (при увеличении (ув.) $\times 400$). Подсчет числа позитивно окрашенных клеток выполнялся на 10 полях зрения, ув. $\times 400$ и рассчитывалось среднее арифметическое. Для определения достоверности различий средних величин использовали параметрические и непараметрические статистические критерии (Стьюдента, Манна — Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Площадь воспалительных инфильтратов (ПВИ), площадь гранул (ПГ) и площадь некрозов в гранулемах (ПНГ) определяли с помощью программного обеспечения для цитологического анализа в медицине и биологии Vision Cyto (West Medica Produktions- und Handels-GmbH, Австрия) в μm^2 , вычисляли индексы этих образований как отношение ПВИ (ПГ, ПНГ) к площади препарата в поле зрения микроскопа при ув. $\times 50$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что в процессе регенерации в культе печени на фоне некротических и пролиферативных процессов развивается гранулематозное воспаление.

В зоне А преобладают гранулемы инородных тел как реакция на неантигенный материал (без признаков иммунного ответа). Единичные макрофаги скапливаются вдоль шовных нитей (кетгут) и формируют неиммунные гранулемы (рис. 1). К 20-м суткам после ЧГЭ формируются гигантские многоядерные клетки (ГМК) инородных тел с многочисленными ядрами, рассеянными по цитоплазме, но не по периферии, в отличие от гигантских клеток Лангханса. Клеточная активность в этих гранулемах минимальна, так как шовный материал не подвержен ни фагоцитозу, ни ферментативной обработке. В гранулемах инородных тел не выявлено некрозов, в бо-

nuclei were counterstained with Mayer's hematoxylin.

Assessment of the IHC reaction was performed using semi-quantitative and quantitative methods. The intensity of the reaction was assessed on a scale from 0 to 3 points (0 — no reaction, 1 — weak, 2 — moderate, 3 — pronounced reaction), and by the number of positively stained cells in 1 field of view (at magnification (magn.) $\times 400$). The number of positively stained cells was counted in 10 fields of view, at magnification $\times 400$ and the arithmetic mean was calculated. To determine the reliability of differences in mean values, parametric and nonparametric statistical tests were used (Student's test, Mann-Whitney test). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The inflammatory infiltrates' area (IIA), granulomas' area (GA) and necrosis area in granulomas (NAG) were determined using the software for cytological analysis in medicine and biology Vision Cyto (West Medica Produktions- und Handels-GmbH, Austria) in μm^2 , the indices of these formations were calculated as the ratio of IIA (GA, NAG) to the area of the specimen in the field of view of the microscope at magnification $\times 50$.

RESULTS AND DISCUSSION

It was revealed that during the regeneration in the liver stump along with the observed necrotic and proliferative processes, the granulomatous inflammation develops.

In zone A, granulomas of foreign bodies predominate as a reaction to non-antigenic material (without signs of an immune response). Single macrophages accumulate along the suture threads (catgut), and form non-immune granulomas (Fig. 1). By the 20th day after PHE, multinucleated giant cells (MGCs) of foreign bodies with numerous nuclei scattered throughout the cytoplasm, but not along the periphery, are formed, in contrast to Langhans giant cells. Cellular activity in these granulomas is minimal, since the suture material is not subject to either phagocytosis or enzymatic treatment. No necrosis was found in the granulomas of foreign bodies; at a later date (120th day), they were prone to gross sclerosis. In zone A, the formation of structures from the elements of the hepatocellular cell lineage (HCL) is observed: single regenerative formations from hepatocytes with a positive reaction to α -fetoprotein and rich in glycogen. Tubules with alcian-positive secretion are differentiated from the committed cells.

The granulomatous process in the liver with SO and after PHE in the SO setting begins at the loci of

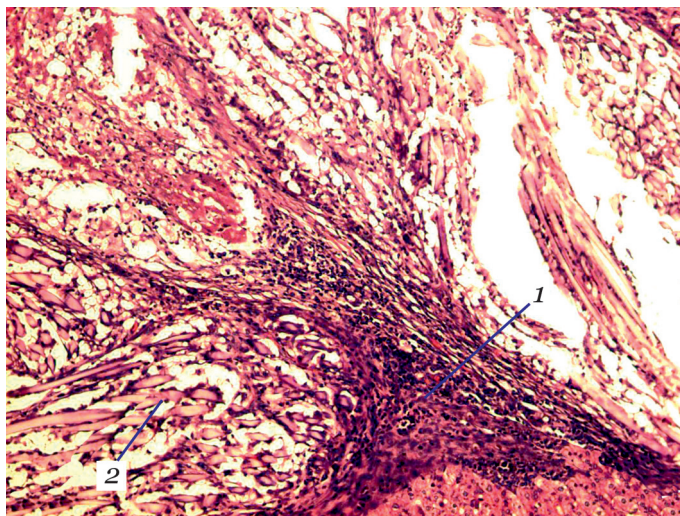


Рис. 1. ЧГЭ на фоне СО. Зона А. Неинфекционная гранулема (1) вокруг шовного материала (2). 32-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200
Fig. 1. PHE in the SO setting, Zone A. Non-infectious granuloma (1) around suture material (2). 32nd day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification (magn.) ×200

лее поздние сроки (120-е сутки) они подвержены грубому склерозу. В зоне А наблюдается формирование структур из элементов гепатоцеллюлярного дифферона (ГЦД): единичные регенераторные образования из гепатоцитов с положительной реакцией на α -фетопроtein, богатые гликогеном. Из коммитированных клеток дифференцируются трубочки с альциан-позитивным секретом.

Гранулематозный процесс в печени при СО и после ЧГЭ на фоне СО развивается в локусах контакта тегумента паразита со слизистой оболочкой протоков. К 7-м суткам инвазии *O. felinus* занимает неподвижную позу (постуральный доминантный рефлекс по Ж. Дюрану). Методом трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии М.М. Щудло [12] удалось выявить несколько видов шипиков тегумента *O. felinus*, среди которых имеются образования с отверстиями, уходящими в тело паразита, через которые происходит инокуляция секреторных продуктов в подстилающие эпителий ткани, что создает таким образом локусы повышенного антигенного потенциала, инициирующего гранулематозное воспаление. В этом локусе стенки протока наблюдается уменьшение высоты цилиндрического эпителия и формируются участки денудации, что объясняется процессами пристеночного пищеварения, свойственного трематодам (рис. 2).

Развитие иммунного воспаления у животных обеих групп по линии денудации (обнажения) является ответной реакцией на антигенный субстрат (секретом), поступающий из паразита. В этих участках появляются небольшие скопле-

contact of the parasite tegument with the mucous membrane of the ducts. By the 7th day of invasion, *O. felinus* takes a motionless position (postural dominant reflex according to G. Durand). By means of the method of transmission and scanning electron microscopy M.M. Shchudlo [12], we have identified several types of tegument spines of *O. felinus*, among which there were formations with holes that extend into the body of the parasite, through which secretory products are inoculated into the underlying tissues of epithelium, thus creating loci of increased antigenic potential that initiates granulomatous inflammation. In this locus of the duct wall, a decrease in the height of the cylindrical epithelium is observed and areas of denudation are formed, which is explained by the processes of parietal digestion characteristic of trematodes (Fig. 2).

The development of immune inflammation in animals of both groups along the denudation line (exposure) is a response to an antigenic substrate (secretome) coming from the parasite. In these areas, small clusters of monocytes, macrophages, eosinophilic and neutrophilic leukocytes, mononuclear cells appear, just an interductal (intramural) granuloma is formed, which, after replacing erosion with cholangiocytes, is sclerosed. Interductal granulomas are not subject to necrosis. The largest area index of such granulomas in both groups did not exceed 0.068.

After 15 days, *O. felinus* acquires the second variant of the dominant reflex, nutritive, which allows the helminth to tear off large layers of mucosal epithelium with the help of an oral sucker (Fig. 3). The area of exposure increases significantly and is

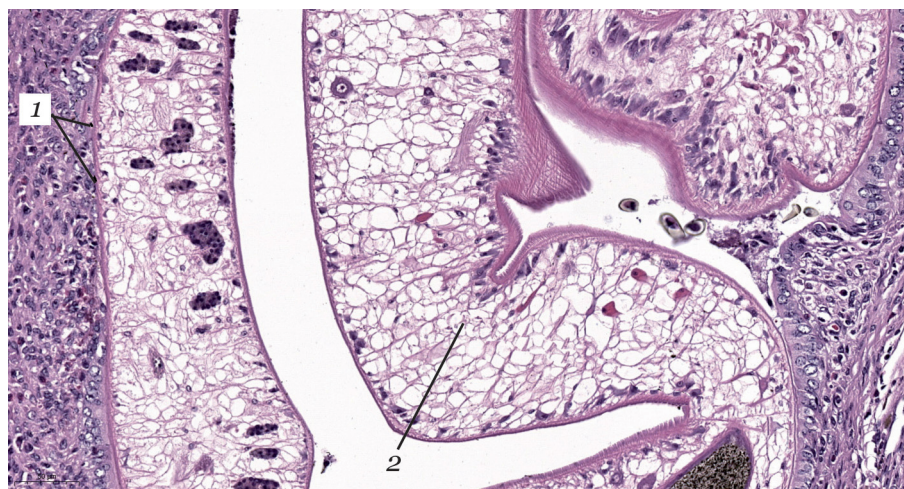


Рис. 2. ЧГЭ на фоне СО. Неполовозрелый описторхис тесно прилегает к стенке протока с формированием очагов денудации (1), половозрелый паразит (2). 7-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 270$

Fig. 2. PHE in the setting of SO. Immature *O. felinus* closely adjoins the duct wall with the formation of denudation foci (1), the mature parasite (2). 7th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 270$

ния моноцитов, макрофагов, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, мононуклеаров — формируется интердуктальная (внутристеночная) гранулема, которая после замещения эрозии холангиоцитами склерозизируется. Интердуктальные гранулемы не подвергаются некрозу. Наибольший индекс площади таких гранулем в обеих группах не превышал 0.068.

После 15 сут описторхис приобретает нутрицевтивный — второй вариант доминантного рефлекса, что позволяет гельминту при помощи ротовой присоски отрывать большие пласты эпителия слизистой оболочки (рис. 3). Площадь обнажения значительно увеличивается и неизменно сопровождается большим поступлением секрето-

invariably accompanied by a greater inflow of secretome into the duct wall, which causes a more pronounced immune response, proliferation of CD31, CD34, CD117, Oct 4-positive cells, their differentiation, organization and pronounced inflammation with the development of intraductal granulomas from mesenchymal components covered with cellular elements of the cholangiocellular lineage. Single giant multinucleated cells with fragments of *O. felinus* eggs in the cytoplasm are observed.

The most evident granulomatous inflammation and the formation of granulomas are detected in zone B. In the vast area between the liver stump (zone A) and hepatocytes areas (zone C), cholangiectases with an area of up to $6201.83 \mu\text{m}^2$ are formed,

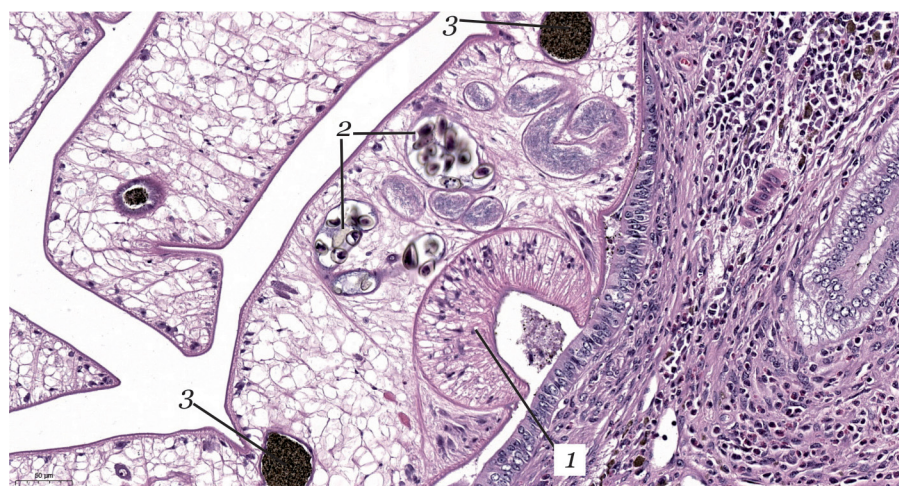


Рис. 3. ЧГЭ на фоне СО. Паразит в протоке. Готовность к отрыву слизистой оболочки (1). Яйца в матке (2). Экзометаболиты в кишке (3). 35-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 240$

Fig. 3. PHE in the SO setting. The parasite is in the duct. Readiness to tear off the mucous membrane (1). Eggs in the uterus (2). Exometabolites in the gut (3). 35th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 240$

ма в стенку протоков, что вызывает более выраженный иммунный ответ, пролиферацию CD31, CD34, CD117, Oct 4-позитивных клеток, их дифференциацию, организацию и формирование выраженного воспаления с образованием интрадуктальных (внутрипротоковых) гранул, состоящих из мезенхимальных компонентов, покрытых клеточными элементами холангиоцеллюлярного дифферона. Наблюдаются единичные гигантские многоядерные клетки с фрагментами яиц *O. felineus* в цитоплазме.

Наиболее выраженное гранулематозное воспаление и формирование гранул выявляется в зоне В. На обширной территории между культей печени (зона А) и участками гепатоцитов (зона С) формируются холангиоэктазы площадью до 6201.83 мкм², стенки которых истончились до 62.38 мкм² (ув. ×50). В зоне В фиксируется наибольший индекс площади пролифератов — 0.315, в состав которых входят CD31, CD34, CD117, Oct 4-позитивные клетки, лимфоциты, моноциты, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты. При частичной резекции на фоне СО в зоне В наиболее выражены гранулематозное воспаление и гранулемогенез по сравнению с зоной А.

Интрадуктальные (внутрипротоковые) гранулемы (ИГ), как и предыдущие 2 вида гранул, встречаются в 100 % наблюдений. Различали мелкие, средние и крупные интрадуктальные гранулемы в зависимости от степени заполнения просвета протока: мелкие закрывают просвет протока на 10 %, средние — на 25 %, крупные занимают более 1/4 площади просвета. Кроме гранул внутри протока наблюдаются гиперпластические образования — псевдососочковые структуры. Истинные сосочки (рис. 4) могут быть на тонкой и толстой ножках, что обусловлено экспрессией пролиферативных генов, вызванной секретом паразита. Кроме того, в просвете протоков формируются полипозные структуры — результат хронического продуктивного воспаления и, возможно, гиперрегенерации производных многих закладок. Выраженность гиперпластических процессов в целом была одинаковой как в 1-й, так и во 2-й группе животных.

Индекс ПГ зоны В при СО варьирует от 0.47 до 0.58 ($Me = 0.36$). Фактором образования внутрипротоковых гранул являлись яйца и экзo-метаболиты *O. felineus*. Гранулемы данной локализации крепятся к стенке протока посредством тонкой или широкой ножек (рис. 5, 6). При гранулематозном воспалении вокруг яиц паразитов *O. felineus* наблюдается феномен Спландора — Хепли — скопление эозинофильной гомогенной

the walls of which have thinned to 62.38 μm² (magn. ×50). In zone B, the highest index of the area of proliferative tissue is recorded — 0.315, which consists of CD31, CD34, CD117, Oct 4-positive cells, lymphocytes, monocytes, eosinophilic and neutrophilic leukocytes. In partial resection in the SO setting, the most pronounced granulomatous inflammation and granulomogenesis is observed in zone B as compared to zone A.

Intraductal granulomas (IG), like 2 types previously described, are found in 100% of cases. We differentiate between small, medium and large intraductal granulomas depending on the degree of filling the duct lumen: small ones close the duct lumen by 10%, medium — by 25%, large ones occlude more than 1/4 of the lumen area. In addition to granulomas, hyperplastic formations — pseudo-papillary structures are observed inside the duct. True papillae (Fig. 4) can be on thin and thick pedicles, which is due to the expression of proliferative genes, caused by the secretome of the parasite. In addition, polypoid structures are formed in the lumen of bile ducts — a result of chronic proliferative inflammation and, possibly, hyperregeneration of derivatives of many anlagen. The intensity of hyperplastic processes was generally the same in both the 1st and 2nd groups of animals.

The GA index of zone B with SO varies from 0.47 to 0.58 ($Me = 0.36$). *O. felineus* eggs and exometabolites were a factor of the intraductal granulomas formation. Granulomas of this localization are attached to the duct wall by means of thin or thick peduncles (Fig. 5, 6). In granulomatous inflammation around the eggs of *O. felineus*, the eosinophilic homogeneous fluid accumulation is observed, which is associated with the immune response — the formation of an antigen-antibody-complement complex (Splendore-Hoeppli phenomenon).

Intraductal granulomas in the process of formation were covered with cholangiocytes, further on small areas of denudation were found, granulomas were subject to necrosis. The NAG index reached 0.303, the maximum value of this index — 0.430 was in large granulomas ($Me = 0.318$). Necrosis of intraductal granulomas depended mainly on the state of blood supply caused by sclerosis of a peduncle. Granulomas with a short peduncle were sclerosed with less pronounced necrotic changes.

The granulomas of the portal tracts occupy separate loci. The granulomas area index did not exceed 0.14. Sclerosis occurred without preexisting necrosis.

Periductal granulomas form around small and medium-sized ducts. The exometabolites and eggs of *O. felineus* were factors in the formation of such

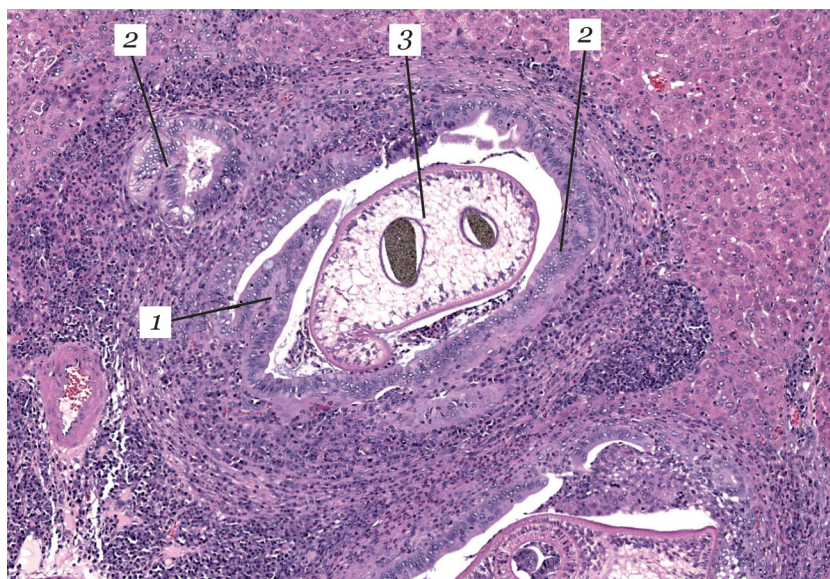


Рис. 4. ЧГЭ на фоне СО. Формирующийся истинный сосочек (1), гиперплазия слизистых оболочек (2), половозрелый описторхис в протоке (3). 38-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$
Fig. 4. PHE in the SO setting. The forming true papilla (1), hyperplasia of the mucous membranes (2), the mature *O. felinus* in the duct (3). 38th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 200$

жидкости, что связано с иммунной реакцией — образованием комплекса антиген — антитело — комплемент.

Интрадуктальные гранулемы в процессе формирования были покрыты холангиоцитами, в дальнейшем наблюдались небольшие участки денудации, гранулемы были подвержены некрозу. Индекс ПНГ достигал 0.303, максимальное значение этого индекса — 0.430 — в крупных гранулемах ($Me = 0.318$). Некроз внутрипротоковых гранул зависел преимущественно от состояния кровоснабжения, обусловленного склерозом ножки. Гранулемы с короткой ножкой склерози-

granulomas. The granulomas area index varied in a wide range: from 0.31 to 0.42. Morphogenesis of granulomas underwent a characteristic evolution: “florid” macrophagal granuloma, then necrotizing and sclerosing ones.

In zone C, the predominant processes include the regeneration of the parenchyma, first of all, the activity of the hepatocellular lineage and the formation of avascular islets from hepatocytes, adenomas (islets with a capsule), the absence of the trabecular structure of the hepatocyte fields. Granulomatous inflammation was practically not observed, there were only small formations (parenchymal granulomas)



Рис. 5. ЧГЭ на фоне СО. Интрадуктальные гранулемы на ножках (1, 2). Очаговые скопления иммунокомпетентных и прогениторных клеток (3). 38-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$
Fig. 5. PHE in the SO setting. Peduncled intraductal granulomas (1, 2). Focal aggregates of immunocompetent and progenitor cells (3). 38th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

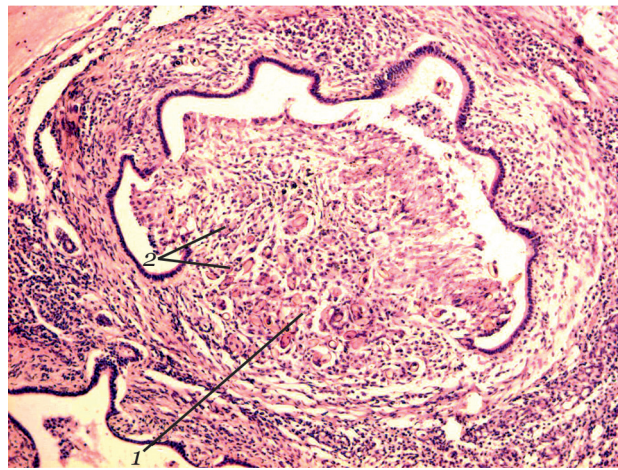


Рис. 6. ЧГЭ на фоне СО. Крупная гранулема на широкой ножке (1). Яйца в составе гранулемы (2). 120-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 140$

Fig. 6. PHE in the SO setting. Large granuloma with a wide peduncle (1). Eggs in the granuloma (2). 120th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 140$

ровались с менее выраженными некротическими изменениями.

Гранулемы порталных трактов занимают отдельные локусы. Индекс площади гранулем не превышал 0.14. Склерозирование происходило без предсущствующего некроза.

Перидуктальные гранулемы формируются вокруг протоков мелкого и среднего калибров. Фактором образования таких гранулем были экзометаболиты и яйца *O. felineus*. Индекс площади гранулем колебался в широком диапазоне: от 0.31 до 0.42. Морфогенез гранулем претерпевал характерную эволюцию: «цветущая» (макрофагальная) гранулема, некротизирующая и склерозирующая.

В зоне С к преобладающим процессам следует отнести регенерацию паренхимы, прежде всего — активность гепатоцеллюлярного дифферона и формирование аваскулярных островков из гепатоцитов, аденом (островки с капсулой), отсутствие балочного строения полей гепатоцитов. Гранулематозное воспаление практически не отмечалось, встречались лишь небольших размеров образования (паренхиматозные гранулемы) вследствие мелких некрозов в предсущствующей паренхиме — результат реакции немедленного типа при СО, значительно реже гранулемы достигали больших размеров (рис. 7).

В поджелудочной железе встречаются только паренхиматозные, интраканаликулярные и периканаликулярные гранулемы. Эволюция данных гранулем идет по указанным выше этапам: «цветущая» (макрофагальная) гранулема, некротизирующая и склерозирующая, что способствует распространению фибропластических процессов в органе. Общими для всех гранулем

due to small necroses in the preexisting parenchyma as a result of immediate hypersensitivity reaction in SO, granulomas reached large sizes much less often (Fig. 7).

In pancreas, only parenchymal, intracanalicular and pericanalicular granulomas are found. The evolution of these granulomas follows the stages indicated above: macrophagal granuloma, necrotizing and sclerosing, which contributes to the spread of fibroplastic processes in the organ. Common to all granulomas are the factors of their occurrence and development: secretome, eggs and metabolites of the cat liver fluke.

CONCLUSION

The considered granulomatosis in 2 experimental groups of animals from the standpoint of the parasite-host system should be attributed to its emergent properties. Granulomatous inflammation and granulomas occur as a result of the accumulation of antigenic material in an amount significantly exceeding the nonequilibrium state in the parasite-host system. For the opisthorchis, the formation of granulomas is not key for the accumulation of nutraceutical substrate. *O. felineus*, like all representatives of the family *Opisthorchiidae*, uses cholangiocytes and bile as a nutraceutical, since “the genomes of these helminths contain genes encoding a set of enzymes and receptors necessary for the absorption, binding and/or transformation of nutrients that are only components of bile and epithelium of the bile ducts” [13]. Representatives of the genus *Opisthorchis* can accidentally capture their own eggs, another duct substrate, including erythrocytes and other blood cells with the oral sucker.

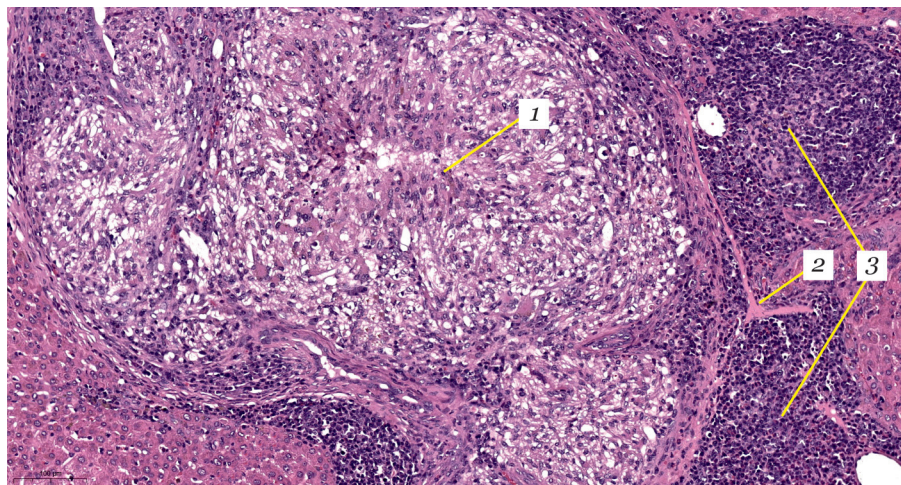


Рис. 7. ЧГЭ на фоне СО. Зона С. Паренхиматозная гранулема (1). Васкулогенез (2). Выраженное иммунное воспаление (3). 120-е сутки инвазии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×150
Fig. 7. PHE in the SO setting. Zone C. Parenchymal granuloma (1). Vasculogenesis (2). Severe immune inflammation (3). 120th day of invasion. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. ×150

являются факторы их возникновения и развития: секретом, яйца и метаболиты описторхисов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматриваемый гранулематоз в 2 экспериментальных группах животных с позиций системы паразит — хозяин следует отнести к ее эмерджентным свойствам. Гранулематозное воспаление и гранулемы возникают в результате накопления антигенного материала в количестве, значительно превышающем неравновесное состояние в системе паразит — хозяин. Для описторхисов формирование гранул не является ключевым для накопления нутрицевтического субстрата. *O. felipeus*, как и все описторхиды, использует в качестве нутрицевтического продукта холангиоциты и желчь, поскольку «в геномах этих гельминтов представлены гены, кодирующие набор ферментов и рецепторов, необходимых для поглощения, связывания и/или превращения питательных веществ, являющихся только компонентами желчи и эпителия желчных протоков» [13]. Описторхисы случайно могут захватить ротовой присоской собственные яйца, другой субстрат протока, в том числе эритроциты и иные клетки крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Ежова О.А., Гузеева Т.М. К вопросу о проблеме описторхоза в гиперэндемичном очаге // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2017. № 3. С. 14–19.
2. Бычков В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д. и др. Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе // Клиническая и экспериментальная морфология. 2018. Т. 7, № 1. С. 19–24.

Partial hepatectomy undoubtedly affects the system, but does not increase the host's antigenic concentration, since granulomas of zone A are non-immunogenic, and the quantitative characteristics of granulomas in other zones do not exceed those in hamsters with only superinvasive opisthorchiasis. Partial hepatectomy in SO does not increase granulomatous inflammation.

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

Частичная гепатэктомия, несомненно, влияет на систему, но не усиливает антигенную насыщенность хозяина, так как гранулемы зоны А являются неиммуногенными, а количественные характеристики гранул в других зонах не превышают таковые у хомячков только с суперинвазионным описторхозом. Частичная гепатэктомия на фоне СО не усиливает гранулематозное воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Kozlova I.I., Ostapenko N.A., Sisin E.I., Ezhova O.A., Guzeeva T.M. (2017). On the problem of opisthorchiasis in a hyperendemic focus. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*, 3, 14–19.
2. Bychkov V.G., Lazarev S.D., Khadieva E.D. et al. (2018). Morphological changes of the biliary system in superinvasive opisthorchiasis. *Clinical and Experimental Morphology*, 7 (1), 19–24.

3. Bychkov V.G., Kalyonova L.F., Khadieva E.D. et al. Dynamics of the *O. felinus* infestation intensity and egg production in carcinogenesis and partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis // *Anal. Cell. Path.* 2019. Art. number: ID 8078368.
4. Спирина Ю.С. Состояние желчных протоков при суперинвазивном экспериментальном описторхозе // *Университетская медицина Урала*. 2020. № 1 (20). С. 7–8.
5. Козлова И.И., Зуевский В.П. Особенности формирования гранул при описторхозной инвазии на фоне алергизации тулярином при экспериментальном описторхозе // *Морфология*. 2020. Т. 157, № 2–3. С. 103–104.
6. Харитонов А.В., Зуевская Т.В. Особенности формирования гранул при описторхозной инвазии на фоне алергизации туберкулином при экспериментальном описторхозе // *Морфология*. 2020. Т. 157, № 2–3. С. 225.
7. Lazarev S.D., Alekberov R.I. Features of liver regeneration after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. Regenerative zone B // 4th International Medical Congress: Abstracts. Baku, 2017. P. 141–142.
8. Лазарев С.Д., Опарина Е.Е., Бычков В.Г. Цитогенез восстановления печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза. Регенераторная зона А // *Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: Материалы IX терапевт. форума. Тюмень, 2017*. С. 72–73.
9. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Чернов И.А. Динамика регенераторных процессов в печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза. Регенераторная зона С // *Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: материалы X юбилейного терапевт. форума. Тюмень, 2018*. С. 49–50.
10. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Галенко О.В. Гранулематозное воспаление печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза / Науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 170-летию кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): Сб. тезисов. Москва, 20 марта 2019 года. М., 2019. С. 39–40.
11. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal // *Arch. Pathol.* 1931. Vol. 12. P. 186–202.
12. Бычков В.Г., Крылов Г.Г., Щудло М.М. и др. Влияние биотических факторов окружающей среды на здоровье человека Западной Сибири (на примере *Opisthorchis felinus*) // *The IIIrd Millenium — The New World: International Forum*, December 2–6, Moscow: Труды Междунар. форума по проблемам науки, техники и образования. М., 2002. С. 86–93.
13. Пахарукова М.Ю. Структурно-функциональная организация метаболизма ксенобиотиков у возбудителя описторхоза *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884): Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2016. 41 с.
3. Bychkov V.G., Kalyonova L.F., Khadieva E.D. et al. (2019). Dynamics of the *O. felinus* infestation intensity and egg production in carcinogenesis and partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis. *Anal. Cell. Path.*, ID 8078368.
4. Spirina Yu.S. (2020). The state of the bile ducts in superinvasive experimental opisthorchiasis. *University Medicine of the Urals*, 1 (20), 7–8. In Russ.
5. Kozlova I.I., Zuevskiy V.P. (2020). Characteristics of granuloma formation in opisthorchis infestation and tuberculin allergization in experimental opisthorchiasis. *Morphology*, 157 (2–3), 103–104.
6. Kharitonova A.V., Zuevskaya T.V. (2020). Characteristics of granuloma formation following opisthorchis infestation and tuberculin allergization in experimental opisthorchiasis. *Morphology*, 157 (2–3), 225.
7. Lazarev S.D., Alekberov R.I. (2017). Features of liver regeneration after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. Regenerative zone B. In 4th International Medical Congress: Abstracts (pp. 41–42). Baku.
8. Lazarev S.D., Oparina E.E., Bychkov V.G. (2017). Cytogenesis of liver recovery after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. In Regeneration Zone A. Topical Issues of Diagnosis and Treatment of the Most Common Diseases of Internal Organs: Proceedings of the IX Therapeutic Forum (pp. 72–73). Tyumen. In Russ.
9. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Chernov I.A. (2018). Dynamics of regenerative processes in the liver after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. Regeneration Zone C. In Topical Issues of Diagnosis and Treatment of the Most Common Diseases of Internal Organs: Proceedings of the X Anniversary Therapeutic Forum (pp. 49–50). Tyumen. In Russ.
10. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Galenko O.V. (2019). Granulomatous inflammation of the liver after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. In Scientific Conf. with International Participation to mark Anniversary of the Pathologic Anatomy Department, Sechenov University: Collection of Abstracts (pp. 39–40). Moscow. In Russ.
11. Higgins G.M., Anderson R.M. (1931). Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.*, 12, 186–202.
12. Bychkov V.G., Krylov G.G., Shchudlo M.M. et al. (2002). Influence of biotic environmental factors on human health in Western Siberia (on the example of *Opisthorchis felinus*). In *The IIIrd Millenium — The New World: International Forum*, December 2–6 (pp. 86–93). Moscow. In Russ.
13. Pakharukova M.Yu. (2016). *Structural and functional organization of xenobiotic metabolism in the causative agent of opisthorchiasis Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884): Thesis Dr. Sci. (Biol.). Novosibirsk, 41 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Lazarev Semen Dmitriyevich — Assistant, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарев Семен Дмитриевич — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Урузбаев Ринат Маратович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и высокотехнологичных методов исследования ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень).

Хадиева Елена Дмитриевна — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины БУ ВО ХМАО — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; заведующий патолого-анатомическим отделением, врач-патологоанатом БУ ХМАО — Югры «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск).

Куликова Светлана Витальевна — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Косикина Анна Валерьевна — ординатор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Вихарева Лариса Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, руководитель Центра студенческой и молодежной науки ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Бычков Виталий Григорьевич — д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М., Хадиева Е.Д., Куликова С.В., Косикина А.В., Вихарева Л.В., Бычков В.Г. Гранулематоз как компонент пролиферативных реакций в печени и поджелудочной железе после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 65–76.

Uruzbaev Rinat Maratovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University; Pathologist, Department of Oncomorphology and High-Tech Research Methods, Clinical Medical Center “Medical City” (Tyumen).

Khadieva Elena Dmitriyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head, Pathologist, Pathology Department, District Clinical Hospital (Khanty-Mansiysk).

Kulikova Svetlana Vitalyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.

Kosikina Anna Valeryevna — Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.

Vikhareva Larisa Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Head, Center for Student and Youth Science, Tyumen State Medical University.

Bychkov Vitaliy Grigoryevich — Dr. Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University.

Citation example: Lazarev S.D., Uruzbaev R.M., Khadieva E.D., Kulikova S.V., Kosikina A.V., Vikhareva L.V., Bychkov V.G. (2021). Granulomatosis as a component of proliferative reactions in the liver and pancreas after partial hepatectomy in the setting of superinvasive opisthorchiasis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 65–76.

Рак (краткий обзор)

Мимун Н.^{1, 2*}, Баху М.В.^{1*}, Букхекем С.³, Маруф Н.У.¹, Келеф Д.¹, Каиди Р.²

¹Национальная высшая школа ветеринарии (г. Алжир, Баб-Эззуар, Алжир)

²ЛБРЖ, Институт ветеринарии, Университет Блidy 1 (Алжир)

³Национальный институт ветеринарии (г. Эль-Хруб, Алжир)

* Эти авторы приняли равное участие в подготовке статьи.

Cancer at a glance

Mimoun N.^{1, 2*}, Bahouh M.W.^{1*}, Boukhechem S.³, Marouf N.O.¹, Khelef D.¹, Kaidi R.²

¹National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Bab-Ezzouar, Algeria)

²LBRA, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria)

³National Veterinary Institute (El-Khroub, Algeria)

* These authors have contributed equally to this work.

АННОТАЦИЯ

Термином «рак» обозначают злокачественные опухоли различного типа. Каждый из этих типов классифицируется в зависимости от ткани, из которой развивается опухоль. Рак возникает вследствие неконтролируемого деления клеток, которые занимают место здоровых клеток. Летальность при раке, в основном, является результатом повреждений, вызванных метастазами. Вот почему крайне важно диагностировать заболевание на ранней стадии, прежде чем появятся метастазы. После постановки диагноза начинается лечение рака: оно предполагает использование различных методов, применение которых координируется на протяжении всего курса лечения. Ответ опухоли на терапию может быть различным. Одни виды рака лучше лечатся с помощью хирургических методов, другие восприимчивы к химиотерапии. Нередко для достижения наилучшего результата необходимо одновременное использование нескольких методов терапии. Исследования в области онкологии до настоящего времени в большинстве своем были посвящены раковой клетке как таковой. Актуальной задачей на современном этапе представляется понимание того, как эта клетка взаимодействует со своим ближайшим окружением. Какие процессы она приводит в действие, чтобы ускользнуть от иммунной системы, либо, напротив, успешно диссеминировать? Понимание этих механизмов может привести к созданию новых эффективных методов лечения.

Ключевые слова: рак, ДНК, генетика, онкогенез.

ABSTRACT

Cancer is a generic term that groups different types of malignant tumors. Each of them has a specific name according to the tissue that gave birth to it. It appears when cells multiply in an uncontrolled manner and take the place of healthy cells. Deaths from cancer are mainly due to damage caused by metastases. This is why it is important to diagnose the disease early, before it spreads in the body. After the diagnosis announcement, cancer management is put in place: it involves several treatments that are articulated throughout the course of care. Cancers have the particularity of reacting differently to treatments. Some types of cancer are best treated with surgery. Others respond better to drugs called chemotherapy. It often happens that several treatments are administered together to ensure the best possible results. Studies have so far focused largely on the tumor cell itself. The new challenge for researchers is now to understand how these cells interact with their immediate environment. What processes do they put in place to escape the immune system or to successfully spread? Understanding these mechanisms could lead to the development of new types of treatment.

Keywords: cancer, DNA, genetic, oncogenesis.

Поступила 18.02.2021

Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку

Мимун Нура: Лаборатория биотехнологий репродукции животных (ЛБРЖ), Институт ветеринарии, Университет Блidy 1, PB 270, г. Блidy, Алжир.

E-mail: nora.mimoun@gmail.com

Received 18.02.2021

Accepted 15.03.2021

Corresponding author

Mimoun Nora: Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction (LBRA), Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1, PB 270, Blida, Algeria.

E-mail: nora.mimoun@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак представляет собой неконтролируемую пролиферацию так называемых злокачественных клеток, обусловленную рядом их патологических характеристик. Пролiferация может быть локальной (опухоль) либо распространяться на различные органы и ткани посредством лимфо- или кровотока (метастазы). Рак — это патология ДНК. В некоторых генах представлены аномалии, уже имевшиеся в исходной яйцеклетке: характерные для редких видов наследственной формы рака и те, что возникают в отдельных клетках в течение жизни и свойственны многим видам приобретенного рака. Это значит, что гены, имевшие вначале нормальную структуру, подверглись изменениям. Рак вызывается генетическими аномалиями в клетке. Как минимум необходимы 2 или более, обычно 4, аномалии, чтобы клетка стала злокачественной [1]. В этом случае клетка утрачивает специфическую форму, перестает отвечать на внешние сигналы, в частности, на сигналы, подавляющие рост [2]. Она, так же как и ее потомство, бесконтрольно размножается. Единственная малигнизированная клетка может стать причиной рака [3]. Данное общее определение рака носит описательный характер, и его сложно применять в повседневной практике, требуется рабочее определение. Введение новых маркеров повысило точность онкодиагностики, но это может привести к серьезным изменениям показателей распространенности и погрешностям применительно к части раковых поражений. Текущие классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включают новые разработки, основанные на данных патоморфологии и генетики, при этом ведущими диагностическими критериями по-прежнему остаются морфологические, в данной ситуации результаты молекулярных исследований могут стать важным дополнением к гистологическому исследованию, но не заменят его [4].

Рак является важнейшей проблемой здравоохранения вследствие большой распространенности, тяжести вызываемого поражения и сложностей, связанных с лечением пациентов онкологического профиля [5]. Согласно исследованиям GLOBOCAN 2012 (Мировой атлас рака), в 2012 г. зарегистрировано приблизительно 14.1 млн новых случаев рака и 8.2 млн умерших от причин, связанных с раком; для сравнения в 2008 г. эти цифры составили 12.7 и 7.6 млн соответственно. Оценка распространенности показала, что в 2012 г. в мире у 32.6 млн чел. старше 15 лет был рак, диагностированный в предшествующие 5 лет [6].

INTRODUCTION

Cancer is the uncontrolled proliferation of so-called malignant cells, due to certain abnormal characteristics. The proliferation can remain localized (tumor) or spread to other sites, either lymphatically or through the blood (metastasis). Cancer is a DNA disease. Certain genes present abnormalities already existing in the initial egg for rare hereditary cancers and appearing in certain cells during life for the many acquired cancers. This means that genes of normal structure at the start have changed. Cancer is caused by genetic abnormalities in a cell. At least two changes and often more, usually four, are necessary for the cell to become malignant [1]. The cell loses its specific shape, no longer reacts to external signals, in particular to signals growth inhibiting [2]. It multiplies excessively, as well as its descendants. A single malignant cell can be the basis of cancer [3]. This general definition of cancer is descriptive and difficult to apply routinely, working definitions being required. The introduction of new markers has improved diagnostic precision, but can potentially result in big changes in prevalence and uncertainties for particular lesions. The current World Health Organization classifications of tumors incorporate new developments based on pathology and genetics, the leading criteria still being morphological; in this context, molecular findings complement the histological evaluation without replacing it [4].

Cancer is a real public health problem, due to its frequency, its severity and the difficulties associated with its management [5]. According to GLOBOCAN 2012 (Global Cancer Atlas), an estimated 14.1 million new cancer cases and 8.2 million cancer-related deaths occurred in 2012, compared to 12.7 million and 7.6 million in 2008, respectively. Prevalence estimates for 2012 show that there were 32.6 million living people (over the age of 15) diagnosed with cancer in the previous five years [6].

After the diagnosis is announced, cancer management is put in place: it involves several treatments that are articulated throughout the course of care. The decision on the choice of treatment is taken by mutual agreement between the doctor and the patient [7]. There are three primary approaches to treating cancer: surgery, radiation, and pharmacological therapy (including chemotherapy, targeted therapy, hormone therapy and immunotherapy). Surgery and radiotherapy remain two essential strategies in the treatment of cancer [5]. The main objective of the current researches is to reduce the side effects of these treatments. Regarding surgery,

После того, как диагноз рака поставлен, разрабатываются меры по его лечению: оно подразумевает мультидисциплинарный подход — применение различных методов, которые будут координироваться в процессе лечения. Принятие решения относительно лечения происходит с учетом мнения пациента. [7]. Существует три основных подхода к лечению рака: хирургический, лучевая терапия и фармакотерапия (химио-, таргетная, иммуно- и гормонотерапия). Хирургия и лучевая терапия остаются двумя базовыми стратегиями в лечении рака [5]. Основная задача современных исследований — снизить побочные эффекты лечения рака. Благодаря достижениям роботизированной хирургии появилась возможность проводить малоинвазивные вмешательства. Что касается лучевой терапии, то задачей является разработка методик, которые позволят максимально точно облучать опухоль, без повреждения окружающих здоровых тканей. Таким образом, современные исследования фокусируются на изучении собственно клетки опухоли. Сейчас перед исследователями стоит новая задача: им предстоит понять, как раковые клетки взаимодействуют со своим ближайшим окружением и какие процессы они используют, чтобы избежать встречи с иммунной системой или метастазировать? Понимание этих механизмов может привести к появлению новых видов лечения. В нашем обзоре представлены современные данные, касающиеся онкогенеза и механизмов, приводящих к метастазированию. Он охватывает общие аспекты онкопатологии, включая новые данные о лечении рака.

ЧТО ТАКОЕ РАК?

Рак — это термин из области генетики, используемый для описания большой группы заболеваний, поражающих любую часть тела и характеризующихся патологической пролиферацией вышедших из-под контроля клеток [8] и тем отличающихся от здоровых, рост и деление которых контролируется организмом. Если здоровые клетки, со временем стареющие или оказывающиеся поврежденными, умирают, то аномальные вырастают до необычных размеров и безостановочно делятся, формируя, как правило, достаточно большую совокупность клеток, называемую опухолью. Вышедшие из-под контроля клетки способны прорасти в прилегающие ткани или распространяться в любые другие органы — этот процесс называется метастазированием, фактически он является основной причиной смерти онкобольных [9, 10]. С точки зрения биологии

advances in robotics allow the development of less invasive approaches. With regard to radiotherapy, the objective is to develop more precise irradiation techniques, allowing as much as possible to spare the healthy tissues surrounding the tumor to be destroyed. Research has so far focused largely on the tumor cell itself. The new challenge for researchers is now to understand how these cells interact with their immediate environment. What processes do they put in place to escape the immune system or to successfully spread? Understanding these mechanisms could lead to the development of new types of treatment. This review highlights the new facts in cancer development and mechanisms implicated in oncogenesis and metastasis. It covers the general aspects of cancer including the new data in cancer therapy.

WHAT IS CANCER

Cancer is a genetic term used to describe a large group of diseases that can affect any part of the body and are characterized by the abnormal proliferation of miss-regulated body cells [8], which in contrast to normal cells that grow and divide to form new ones as the body needs them; and when they grow old or become damaged, they die, these abnormal cells grow beyond their usual boundaries and divide without stopping, forming in most cases lumps of cells called tumors, the miss-regulated cells can invade adjoining parts of the body and even spread to other organs in a process called metastasis, which is in fact the major cause of deaths from cancer [9, 10]. From a biological point of view, cancer could be described as a loss of multicellularity, where cells lose their specialization, value their existence over the organism's and ignore body signals that normally tell cells to stop dividing and/or ones that start a process known as apoptosis (programmed cell death) [8, 9] (Fig. 1).

With the possible unique exception of the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*), almost all metazoans especially long living animals face the challenge of cancer, with some animals being more prone to it than others [8], beyond animals there is an argument that other multicellular organisms, i.e. plants, suffer from cancer as well [11], however, other authors beg to differ, they state that plants do not develop cancer [12]. This quasi-ubiquity across almost all metazoan species enforces the idea that cancer mechanisms are deeply embedded in our evolutionary history, a conjecture that is in line with Genetics and Paleontology [8] as dinosaur tumors have been documented several times [13].

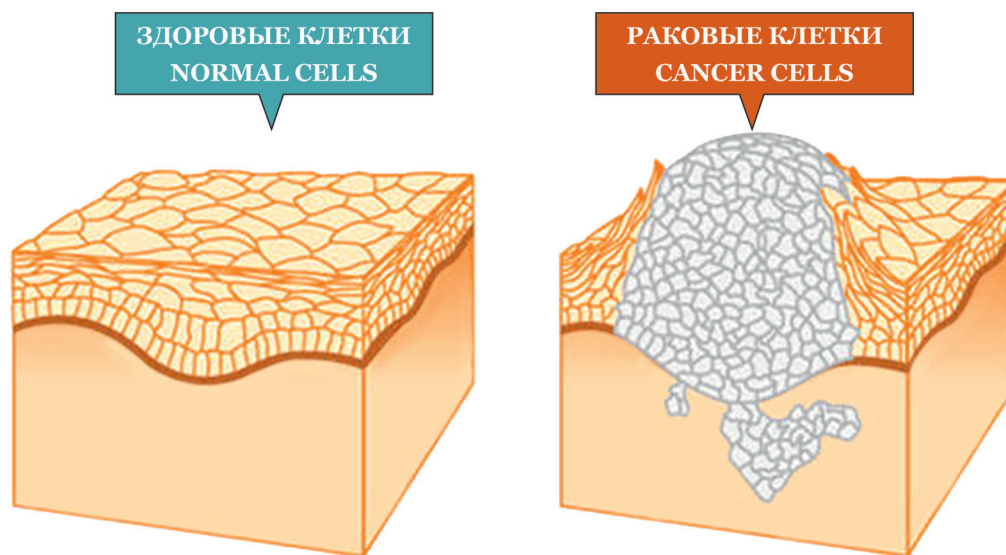


Рис. 1. Здоровые и пораженные раком ткани [9]
Fig. 1. Normal tissues and cancerous ones [9]

рак можно рассматривать как утрату многоклеточности, когда клетки теряют свою специализацию, функцию и игнорируют сигналы о необходимости прекратить деление и/или включиться в процесс апоптоза (программированной гибели клеток) [8, 9] (рис. 1).

Практически все многоклеточные организмы, особенно животные с большой продолжительностью жизни, подвержены раку, одни в большей, другие — в меньшей степени, и, возможно, единственным и уникальным исключением является голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) [8]. Ряд ученых полагает, что, помимо животных, раком поражаются и другие многоклеточные организмы — например, растения [11], их оппоненты придерживаются другого мнения, считая, что у растений не может быть рака [12]. Эта якобы универсальность рака практически для всех многоклеточных видов подтверждает гипотезу о том, что в основе канцерогенеза лежит древнейший эволюционный механизм — предположение, которое согласуется с данными исследований в области генетики и палеонтологии, поскольку неоднократно были описаны опухоли у динозавров [8, 13].

ВИДЫ РАКА

Раковая опухоль может возникнуть в любой области организма, состоящего из триллионов клеток. В настоящее время выделяют более 200 разновидностей рака, большинство из которых подпадают под одну из трех основных категорий: 1) карциномы, 2) саркомы и 3) лейкозы и лимфомы. Карцинома — злокачественная опухоль, раз-

CANCER TYPES

Cancer can arise from almost anywhere in the body, which is comprised of trillions of cells. There are more than 200 types of cancer and most fall under one of three main categories: 1) carcinomas, 2) sarcomas, and 3) leukemias and lymphomas. Carcinomas are malignancies of epithelial cells; the most prevalent category as they account for more than 90% of human cancer. Sarcomas are malignancies of connective tissues like muscles, bones, cartilage and fibrous tissue, the rarest in human cancer, accounting for no more than 2%. Leukemias and lymphomas account for 8% of human cancer and arise from the blood-forming cells and from cells of the immune system, respectively [9, 14].

Cancer in animal cells

How cancer arises and cancer drivers. The question of “What causes cancer” has intrigued humanity for many generations and was among the hottest topics of science for centuries [15]. And today, we know that the fundamental abnormality resulting in the development of cancer is the continual unregulated proliferation of cancer cells [14]. These cells arise from normal cells after they undergo a transformation process known as carcinogenesis (oncogenesis or tumorigenesis) [16], this histopathological process is accompanied by the accumulation of genetic alterations to genes that normally control cell function, mainly ones that control how a cell grows and divides [9, 17]. These genetic changes that contribute to cancer are called “Cancer driver mutations” and tend to

вивающаяся из эпителиальных клеток. Это самый распространенный вид рака, на долю которого приходится более 90 % всей онкопатологии человека. Саркома — злокачественная опухоль, которая развивается из соединительной ткани (мышечной, костной, хрящевой и фиброзной). Это самый редкий вид рака — на его долю приходится не более 2 % случаев. Лейкоз и лимфома происходят из клеток кроветворной и иммунной систем соответственно, на их долю приходится 8 % случаев рака в человеческой популяции [9, 14].

Рак и клетки организма

Возникновение и развитие раковой опухоли.

Вопрос о том, что вызывает рак, интересовал человечество на протяжении многих поколений и был в науке одним из самых злободневных [15]. На сегодняшний день известно, что основа аномалии, приводящей к развитию опухоли — непрекращающаяся бесконтрольная пролиферация раковых клеток [14]. Эти клетки возникают из здоровых, после того как они подверглись трансформации в ходе процесса, называемого канцерогенезом (онкогенезом) [16]. Онкогенез сопровождается накоплением повреждений в генах, контролирующих клеточные функции, главным образом, рост и деление клеток [9, 17]. Генетические изменения, способствующие образованию опухоли (их называют драйверными канцерогенными мутациями), влияют на протоонкогены, гены-супрессоры опухолевого роста и гены, участвующие в репарации ДНК [9]. Поврежденные гены, которые способствуют возникновению опухоли, называют генами-драйверами рака [18].

Все патологические изменения обычно являются соматическими событиями, хотя некоторые герминальные мутации могут провоцировать возникновение передающегося по наследству или семейного ракового синдрома. Здесь следует отметить, что главным пунктом в представлении молекулярной онкологии о раке является то, что он не возникает внезапно, в один момент, а единичная генетическая мутация редко приводит к образованию злокачественной опухоли, это, скорее, многоступенчатый процесс, состоящий из последовательных повреждений в нескольких, зачастую многочисленных раковых генах [19], в числе которых:

— Протоонкогены. Они кодируют протеины, контролирующие клеточную пролиферацию, апоптоз или оба процесса. Когда эти гены определенным образом повреждаются или активируются, они трансформируются в онкогены, кото-

аffect the following genes: proto-oncogenes, tumor suppressor genes and DNA repair genes [9], the affected genes are known as “Cancer driver genes” [18].

The alterations are usually somatic events, although some germ-line mutations can predispose a person to heritable or familial cancer and we must note that a central feature of today’s molecular view of cancer is that cancer does not develop all at once, a single genetic change is rarely sufficient for the development of a malignant tumors, rather it is a multistep process of sequential alterations in several, often many of the cancer genes [19] among which are:

— Proto-oncogenes. They encode proteins that control cell proliferation, apoptosis, or both. When these genes are altered in certain ways or activated, they may become cancer-causing genes or oncogenes, allowing cells to grow and survive when they should not [9, 20].

— Tumor suppressor genes. These genes belong to the negative regulators of the cell cycle, they regulate cell growth and division, cells with certain alterations in tumor suppressor genes may divide in an uncontrolled manner [9, 21]. Among these tumor suppressor genes is the *p53* gene, alterations or inactivation of *p53* through mutations or interactions with oncogenes are the most common genetic changes in human cancer [21].

— Oncogenes and tumor suppressor genes. They may come in the form of microRNAs (miRNAs) which are a family of small non-coding RNAs that regulate a wide array of biological processes including carcinogenesis. In cancerous cells these dysregulated miRNAs have been shown to affect the hallmarks of cancer, including sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, activating invasion and metastasis, and even inducing angiogenesis (the process of forming new blood vessels) [22].

— DNA repair genes encode proteins involved in fixing damaged DNA. Cells with mutations in these genes tend to develop additional mutations in other genes facilitating the Carcinogenesis process [9] (Fig. 2).

The driver mutations are the result of either intrinsic factors namely the evolutionary nature of metazoan cells and aging, or due to the interaction between a person’s genetic factors and external agents [18] which are classified into 3 categories:

— Physical carcinogens, such as ultraviolet and ionizing radiation.

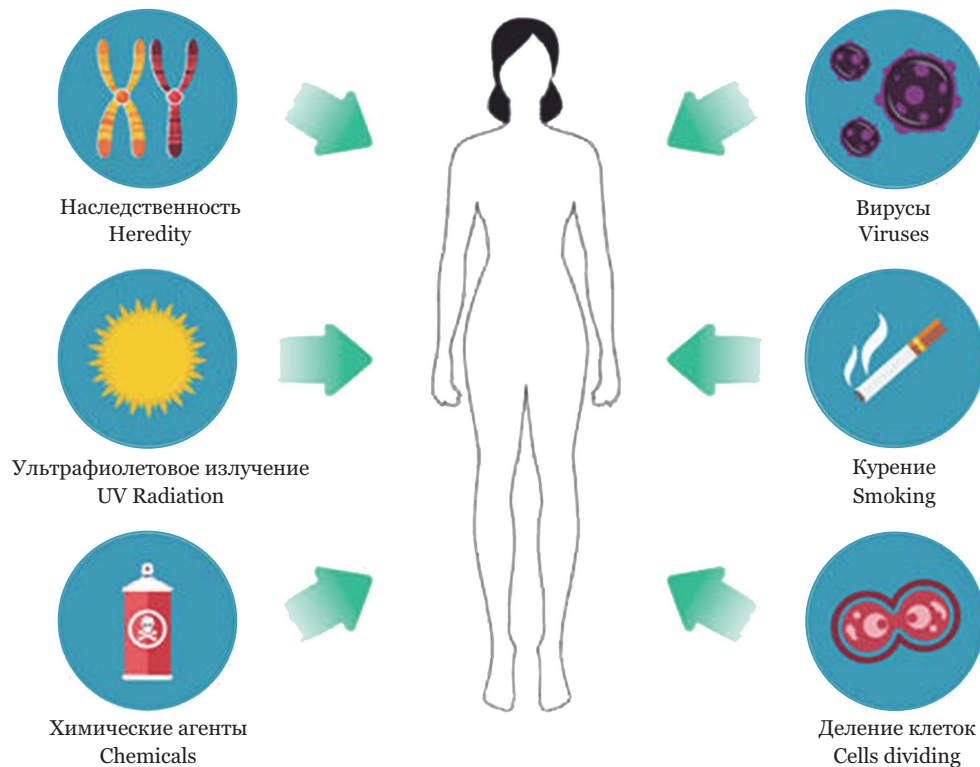


Рис. 2. Факторы канцерогенеза [9]
Fig. 2. Cancer carcinogens [9]

рые позволяют клеткам бесконтрольно делиться и не гибнуть [9, 20].

— Гены, подавляющие опухолевый рост. Являются негативными регуляторами цикла роста и деления клеток; клетки с определенными мутациями в генах-супрессорах могут бесконтрольно делиться [9, 21]. Ген *p53* — один из наиболее значимых среди генов-супрессоров, повреждения в нем или его инактивация вследствие мутации или контакта с онкогеном являются одной из самых распространенных генетических аномалий у человека при раке [21].

— Онкогенами и генами-онкосупрессорами могут выступать микроРНК — класс малых некодирующих молекул РНК, регулирующих широкий спектр биологических процессов, в том числе канцерогенез. В раковых клетках deregulated микроРНК могут содействовать ключевым процессам, характерным для раковой опухоли, включая поддержание устойчивой пролиферативной сигнализации, уклонение от супрессоров пролиферации и защиту от апоптоза, инвазию и метастазирование и даже ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов) [22].

— Гены репарации ДНК. Кодировать белки, участвующие в восстановлении исходной ДНК после повреждения. Клетки с мутациями в генах

— Chemical carcinogens, such as components of tobacco smoke, arsenic (a drinking water contaminant).

— Biological carcinogens, such as infections from certain viruses, bacteria, or parasites [10].

Tumors and how cancer cells interact with their surroundings. Cancer cells have an increased capacity for proliferation, survival and invasion, allowing them to survive when they should not, and to form new cells when they are not needed, the extra cells just like the original divide and multiply without stopping, they have also the ability to compete with normal cells, go unnoticed by the immune system and establish themselves in tissues forming in most cases growths called Tumors [9, 23]. A tumor is any abnormal proliferation of cells and almost all cancer types result in solid tumors with the exception of blood cancers like leukemias. Tumors can be benign or malignant. A benign tumor does not spread into, or invade, nearby tissues but rather stay confined to its original location, and when removed this type of tumors do not usually grow back. A malignant tumor on the other hand is capable of both invading surrounding tissues and of spreading to distant organs throughout the body via the circulatory or lymphatic systems: metastasis. In oncology

репарации ДНК обуславливают развитие дополнительных мутаций в других генах, что способствует процессу канцерогенеза [9] (рис. 2).

Драйверные мутации являются результатом либо внутренних процессов, а именно — следствием эволюционной природы клеток многоклеточных организмов и старения, либо взаимодействия генетических факторов человека и внешних факторов [18]. Внешние факторы подразделяются на 3 вида:

- Физические канцерогены, такие как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение.

- Химические канцерогены, такие как компоненты табачного дыма, мышьяк (загрязнитель питьевой воды).

- Биологические канцерогены, такие как инфекции, вызываемые некоторыми вирусами, бактериями или паразитами [10].

Опухоли и взаимодействие раковых клеток со своим окружением. Раковые клетки отличаются повышенной способностью к пролиферации, инвазии и значительной выживаемостью, что позволяет им избежать запрограммированной гибели, бесконтрольно расти и непрерывно делиться. Кроме того, эти клетки конкурируют со здоровыми клетками, обходя защитные механизмы иммунной системы; в тканях такие клетки в большинстве случаев образуют разрастания, называемые опухолями [9, 23]. Опухоль — результат неконтролируемой пролиферации клеток, и практически все виды рака приводят к солидным/плотным опухолям, за исключением лейкозов. Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Доброкачественная опухоль не прорастает в близлежащие ткани, не обладает инвазивным ростом, остается там, где возникла, а после хирургического лечения обычно не рецидивирует. Злокачественная опухоль, напротив, способна активно прорасти в близлежащие ткани и через кровоток и лимфатическую систему распространяться в удаленные от первичного очага части организма — метастазировать.

В онкологии к раку относят только злокачественные опухоли; в сущности, именно способность к метастазированию обуславливает их крайнюю опасность и является причиной летальности у пациентов онкологического профиля [14]. В отличие от доброкачественных опухолей разной локализации, доброкачественные опухоли головного мозга представляют крайнюю опасность и, практически так же, как и злокачественные опухоли, несут угрозу жизни больного [9].

Учитывая, что опухоли возникают вследствие избыточной и непрекращающейся пролифера-

cy only malignant tumors are properly referred to as cancer, and in fact the property of being metastatic is what makes this type of tumors so dangerous and is the reason for most deaths of cancer [14]. Contrary to most benign tumors elsewhere in the body, benign brain tumors are extremely dangerous and much like malignant tumors are life threatening [9].

Given the fact that tumors arise from the excessive and the non-stopping proliferation of cancer cells, it is a common misconception that they are lumps of clones of the same cells, tumors however much like organs are composed of multiple cell types with different functions and even an extracellular matrix, and despite being structurally and functionally abnormal a lot of tumor development aspects resemble processes seen in developing organs [24]. As tumors progress and develop they undergo dramatic morphological changes and much like normal organs this includes the stroma. Different components of the tumor stroma influence the progression and with varying influence rates as the stroma of the later stages is more supportive of tumor progression than the stroma of early stages. Cancer cells can also instruct surrounding tissues to undergo changes that promote malignancy, fibroblasts activated by the tumor microenvironment are largely responsible for tumor-associated changes in the extracellular matrix (ECM), mainly upregulating and extensive remodeling, this altered ECM then influences tumor progression by architectural and signaling interactions, further more normal fibroblast when in contact with their neighboring cells inhibit migration and adhere normal cells to each other, forming an orderly array of cells, cancer cells in contrast, move nonstop even after contact with their neighbors, migrate over adjacent cells, and grow in disordered, multilayered patterns.

Another fundamental aspect of the development and differentiation of tumors is the recruitment of vasculature. To assure growth, tumors recruit blood vessels in a process named the “Angiogenic switch”, which can occur at different tumor progression stages. In contrast to the normal vasculature, tumor blood vessels are irregular and can have dead ends resulting in an abnormal blood flow, as well as extravasation of excess fluid and proteins from the capillaries, the leaked fluids and proteins are then taken by the lymphatic system and reintroduced into the blood stream promoting lymphatic growth [14, 24].

ции раковых клеток, существует ошибочное, на наш взгляд, представление, согласно которому опухоль — это образование, состоящее из одинаковых клеток, являющихся клонами одних и тех же клеток, но опухоли, подобно другим органам, состоят из множества типов клеток с различными функциями и даже внеклеточного матрикса и, несмотря на структурную и функциональную дефектность, многие аспекты их развития напоминают таковые в развивающихся органах [24]. Опухоли в ходе роста и развития претерпевают серьезные морфологические изменения: как и в обычных, здоровых органах, в эти изменения вовлечена и строма. Различные элементы стромы опухоли влияют на ее прогрессирование в разной степени: на поздних стадиях развития опухоли строма в большей степени поддерживает опухолевую прогрессию, чем строма той же опухоли на ранней стадии. Раковые клетки также могут ин-структировать клетки окружающих тканей, способствуя изменениям, ведущим к их малигнизации. Активированные опухолевым микроокружением фибробласты в значительной мере способствуют развитию изменений в экстрацеллюлярном матриксе — прежде всего, стимулируя его активность и приводя к обширному ремоделированию. Теперь этот измененный внеклеточный матрикс оказывает влияние на опухолевую прогрессию через архитектуру и сигнальное взаимодействие. Все это ведет к трансформации внеклеточного матрикса. Если в норме при контакте фибробластов с соседними клетками они подавляют миграцию и удерживают клетки друг возле друга, формируя достаточно упорядоченную клеточную структуру, то при наличии опухолевого процесса раковые клетки, напротив, двигаются в режиме нон-стоп даже после контакта с соседними клетками, на-ползают на них и пролиферируют, образуя многослойные неупорядоченные клеточные скопления.

Другая ключевая особенность развития и дифференцировки опухолей — вовлечение в процесс сосудистого русла. Для обеспечения своего роста опухоли вовлекают кровеносные сосуды в процесс, который называется «ангиогенное пере-ключение» и который может происходить на разных стадиях опухолевой прогрессии. В отличие от нормальной кровеносной сети, опухолевая имеет неправильное строение, могут встречаться слепые петли, что обуславливает нарушения кро-вотока, а также трансудацию избыточной жид-кости и белков из капилляров. Эта избыточная жидкость и протеины попадает в лимфатическую систему и затем вновь в кровоток, что ведет к по-явлению метастазов в лимфоузлах [14, 24].

The first step in the tumor development process is the initiation phase; it is the result of the original progenitor cell that gives rise to the tumor acquiring the genetic alterations that gives it the characteristics of a cancerous cell.

The promotion phase is next and it is a lengthy step characterized by the excessive proliferation and the outgrowth of a population of preneoplastic tumor cells. The next phase is a transitional phase between the premalignant state and the development of invasive cancer: the progression phase, at this stage the proliferating cells may undergo more mutations at an accelerating rates, some of these mutations may give a selective advantage to the cell, such as an even more rapid growth, and the descendants of a cell bearing such a mutation will consequently become dominant within the tumor population, this causes a fast increase in the tumor size, some other mutations are theorized to have an invasive and metastatic potential that could promote the next phase which is Metastasis [14, 25].

When cancer spreads “metastasis”. Considered a hallmark of cancer, metastasis involves the spread of tumor cells from the primary site to invade neighboring tissues and more importantly distant organs using both the circulatory and lymphatic systems, and the formation of secondary tumors throughout the body [26] (Fig. 3). Even in tumors that are sensitive to radiotherapy or chemotherapy, once cancer spreads throughout the body, it becomes a formidable foe even for the most sophisticated therapies as metastasis is the main reason of treatment failure, and is the primary cause of cancer morbidity and mortality (90% of cancer deaths), the best that people in this situation can hope for is to survive for a few more years [26–28]. Despite the high survivability only less than 0.1% of tumor cells acquire the ability to metastasize as these cells go through a series of sequential and interrelated stochastic events that first allow cancer cells to disperse and survive in distant sites and later to grow as secondary tumors. In order to complete the process which is termed Metastatic cascade, cancer cells must detach from the primary tumor, break through supporting membranes; go into the circulatory and lymphatic systems, hide from the immune system, extravasate at distant capillary beds, and finally infiltrate, invade and proliferate in distant organs. The adaptation to the microenvironment of the tissue in which the cells have landed which is invariably quite different, this may cause

Первой фазой развития опухолевого процесса является инициация. В геноме клетки-предшественника происходят генетические нарушения, наделяющие клетку свойствами раковой клетки. Вторая фаза — промоции — более длительна, чем первая, и характеризуется избыточной пролиферацией и ростом популяции предраковых клеток. Следующая фаза — прогрессии — переходная между предраковым состоянием и возникновением инвазивного рака, когда делящиеся клетки могут накапливать мутации с возрастающей скоростью. Некоторые из этих мутаций могут наделить отдельную клетку избирательным преимуществом, например, еще более высокой скоростью деления; впоследствии это приведет к тому, что, обладая подобным преимуществом, ее потомство станет доминировать в популяции опухолевых клеток. В результате опухоль быстро увеличится в размерах. Можно предположить, что какие-то другие мутации, обладающие инвазивным и метастатическим потенциалом, приведут к следующей фазе — метастазированию [14, 25].

Как метастазирует рак. Считается одним из отличительных признаков рака метастазирование подразумевает распространение опухолевых клеток из первичного очага в окружающие ткани и, что самое важное, в отдаленные органы посредством как кровеносной и лимфатической систем, так и с помощью образования вторичных опухолей по всему организму [26] (рис. 3). Даже опухоли, чувствительные к лучевой и химиотерапии, в случае метастазирования становятся грозным испытанием даже для самых высокотехнологичных методов лечения, поскольку метастазы — основная причина неэффективности терапии и ведущая причина онкологической заболеваемости и смертности (90 % смертей), и лучшее, на что могут надеяться люди в подобной ситуации, — это прожить еще несколько лет [26–28]. Несмотря на высокую выживаемость, лишь менее 0.1 % опухолевых клеток приобретают способность к метастазированию, так как переживают ряд последовательных и связанных между собой стохастических событий, позволяющих им сначала распространиться в любые зоны организма, выжить там, а впоследствии — сформировать вторичные опухоли. Чтобы завершить процесс, который называется метастатическим каскадом, опухолевые клетки должны отделиться от первичной опухоли, преодолеть базальную мембрану, попасть в просвет кровеносного и лимфатического сосуда, укрыться от иммунной системы, затем выйти из капиллярно-

the metastatic cells to remain inactive at the distant site for a long time before proliferating again, if at all, when they do however, these cells establish a microenvironment much like the original tumor to facilitates angiogenesis and proliferation, resulting in malignant secondary tumors [26].

Despite being the leading cause of deaths, metastasis remains the least understood process in cancer development as little is known about why it occurs, an early hypothesis suggests that it is an innate trait of cancer, caused by the genetic mutations, this conjecture, however, is not in line with evidence-based medicine as not a single gene has yet been identified as responsible for metastasis, also a number of embryonic cells during the development of any organism, naturally migrate over long distances to their final location, without any genetic mutations. Other hypothesis states that metastasis is acquired, and induced by external factors like an adequate oxygen supply or immune reaction/inflammation [29].

A new hypothesis suggests that chromosomal instability induces the metastatic cascade. Chromosomal instability is caused by continuous errors in chromosome segregation during mitosis, these errors induce the rupture of micronuclei and the secretion of genomic DNA into the cytosol, which subsequently activates cytosolic DNA-sensing pathways. The chronic signaling promotes transcriptional shift from a proliferative and highly metabolic state, ideally suited for primary tumor growth, to a mesenchymal state associated with up-regulation of inflammatory pathways. On the light of these results a specific process comes to mind: the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [30]. EMT (Fig. 4) is the trans-differentiation process through which transformed epithelial cells develop the ability to invade, resist stress, and disseminate. It was shown that the various EMT stages possess diverse cellular characteristics, chromatin landscapes, and gene expression signatures which are regulated by distinct transcription factors and signaling pathways. Not only that but within a tumor, the various EMT stages are situated in diverse microenvironments and not in an anarchical manner, as metastatic cells with the most pronounced mesenchymal phenotype for example proliferate near endothelial and inflammatory cells. These tumor cells stimulate angiogenesis by releasing large quantities of chemokines and proteins to attract immune cells, thus promoting the development of a unique inflammatory and highly vascularized niche

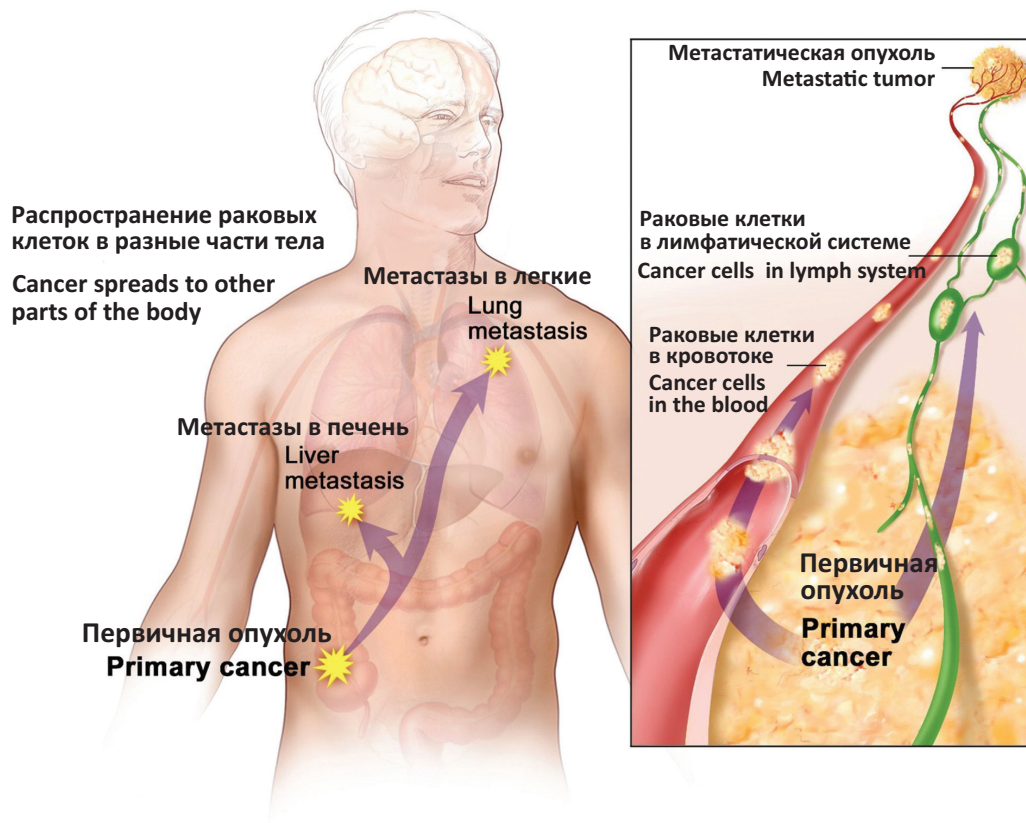


Рис 3. Метастазирование [9]
Fig. 3. Metastasis: when cancer spreads [9]

го русла в другой части тела и, наконец, проникнуть в какой-либо отдаленный орган, захватить его и бесконтрольно пролиферировать. Необходимость адаптироваться к микроокружению ткани, в которой они оказались и которая заведомо значительно отличается, может привести к тому, что опухолевые клетки довольно долгое время останутся неактивными, прежде чем в какой-то момент вновь начнут пролиферировать; и, даже если это произойдет, клетки используют те же механизмы, что в первичном очаге — создадут микроокружение, близкое к тому, что было в первичной опухоли, чтобы способствовать ангиогенезу и пролиферации, и это завершится образованием вторичного очага малигнизации [26].

Процесс метастазирования, являясь основной причиной смерти, остается менее всего понятным, поскольку мало известно, в чем его причина. Ранее полагали, что метастазирование — характерная особенность рака, обусловленная генетическими мутациями. Между тем эта гипотеза не согласуется с тем, что доказательной медицине не удалось обнаружить ни одного гена, ответственного за метастазирование, кроме того, в ходе развития любого организма некоторое количество эмбриональных клеток в норме мигри-

facilitating the intravasation of metastatic cells into the blood and lymph streams. This hypothesis is further supported by the fact that tumor cells that express a mix of epithelial and mesenchymal phenotypes are more effective in circulation, colonization at the secondary site, and the development of metastasis [28, 30].

How the body deals with cancer. Another question that always follows “What causes cancer?” is “How do cancer cells avoid destruction by the immune system?” The involvement of one’s immune system in tumor progression is well documented, whether is it inhibiting or enhancing the development of tumors, this interaction is considered a hallmark of cancer [31, 32]. In theory, the immune system by its adaptive nature should be able to control and stop tumors from developing, it is not the case however, as the tumor develops from neoplastic tissues to a clinically detectable tumors, cancerous cells develop mechanisms to go by unnoticed or ignored by the immune system and avoid tumoricidal attacks [32].

Carcinogenesis is a very conditional process, it is known that cells possess innate and effective defense mechanisms like DNA repair tools to deal with

рует на большое расстояние к месту своего окончательного расположения безо всяких генетических мутаций. Согласно другой гипотезе метастазирование — это приобретенный процесс, индуцированный внешними факторами, как, например, неадекватное поступление кислорода или иммунная реакция/воспаление [29].

Согласно одной из современных гипотез метастатический каскад индуцирован хромосомной нестабильностью, которая обусловлена ошибками в расхождении хромосом во время митоза. Эти ошибки провоцируют разрушение микроядер и секрецию геномной ДНК в цитозоль, что впоследствии активирует пути обнаружения цитозольной ДНК. Хроническая сигнализация способствует транскрипционному сдвигу от состояния интенсивной пролиферации и активного метаболизма, идеально соответствующих потребностям развивающейся первичной опухоли, к мезенхимальному состоянию, ассоциированному с активацией воспалительных путей. Сказанное выше подводит нас к конкретному процессу, называемому эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) [30]. ЭМП (рис. 4) — процесс трансдифференцировки, при котором трансформированные эпителиальные клетки получают способность к инвазии, сопротивлению стрессовым воздействиям и диссеминированию. Показано, что различные стадии ЭМП имеют различные клеточные характеристики, хроматиновый ландшафт, сигнатуры экспрессии генов, которые регулируются разными факторами транскрипции и сигнальными путями. Но не только это: внутри опухоли разные стадии ЭМП локализованы в разном микроокружении, причем не беспорядочно, поскольку, например, метастатические клетки с наиболее выраженным мезенхимальным фенотипом пролиферируют рядом с эндотелиальными и воспалительными клетками. Эти опухолевые клетки стимулируют ангиогенез, высвобождая большое количество хемокинов и белков, чтобы привлечь иммунные клетки, тем самым способствуя образованию уникальной воспалительной и высоко васкуляризованной ниши, попаданию метастатических клеток в кровотоки (интравасация). Эта гипотеза дополнительно подтверждается тем фактом, что опухолевые клетки, которые экспрессируют смешанный эпителиальный и мезенхимальный фенотип, имеют более высокий потенциал в отношении циркуляции, диссеминирования и образования метастазов [28, 30].

Как организм борется с раком. Следом за вопросом «Что вызывает рак?» всегда встает дру-

mutations, and when the damage is beyond repair, they commit suicide or apoptosis. However, in light of the fact that thousands of damage events affect the genome every day and the trillions upon trillions of cells where this could happen the chances of those mutations to go by unfixed and accumulate increase dramatically [33], most of the times though this isn't an issue as the immune cells eliminate rather quickly any cell that displays cancerous behavior, but this is a numbers game, sooner or later some cells will develop the ability to elude from the immune system [10].

This ability is termed Cancer immune evasion and it imposes a big obstacle in the development of effective cancer therapies [31].

Tumors and immunity

Generally speaking, immune cells (CD8+ and CD4+) can suppress tumor growth through the production of interferon (IFN)- γ and cytotoxins, however, several factors such as chronic inflammation may negatively affect this process.

Cancer cells possess tumor antigens, which facilitate their recognition and elimination by the immune cells, however, due to the genetic instability the constant cell division can generate tumor cells with reduced immunogenicity that can evade immune elimination, this could create an “equilibrium” where the immune cells destroy tumor cells that keep dividing and accumulating mutational changes by chance or in response to immune-induced inflammation, this balanced state eventually favors the tumor as cancer cells develop the ability to impair the immune system capability to eradicate them, through immune suppressive effects or by loss of target antigen expression. This phenomenon explains tumor dormancy, where tumors stay dormant for years in patients before re-emerging or re-initiating their proliferation [31].

Immune suppression. In essence this happens mainly due to activated regulatory T cells (Tregs) or other regulatory cells in the tumor microenvironment suppressing other immune system components. Due to the dead ends in the tumor vascularization, a leakage of liquid and proteins happen at the site encouraging lymphatic formation while tumor cells release chemokines to attract the Treg cells [9, 31].

Defective antigen presentation. Tumors also evade the immune system through a complex downmodulating antigen processing that downregulate the major histocompatibility complex (MHC) I path-

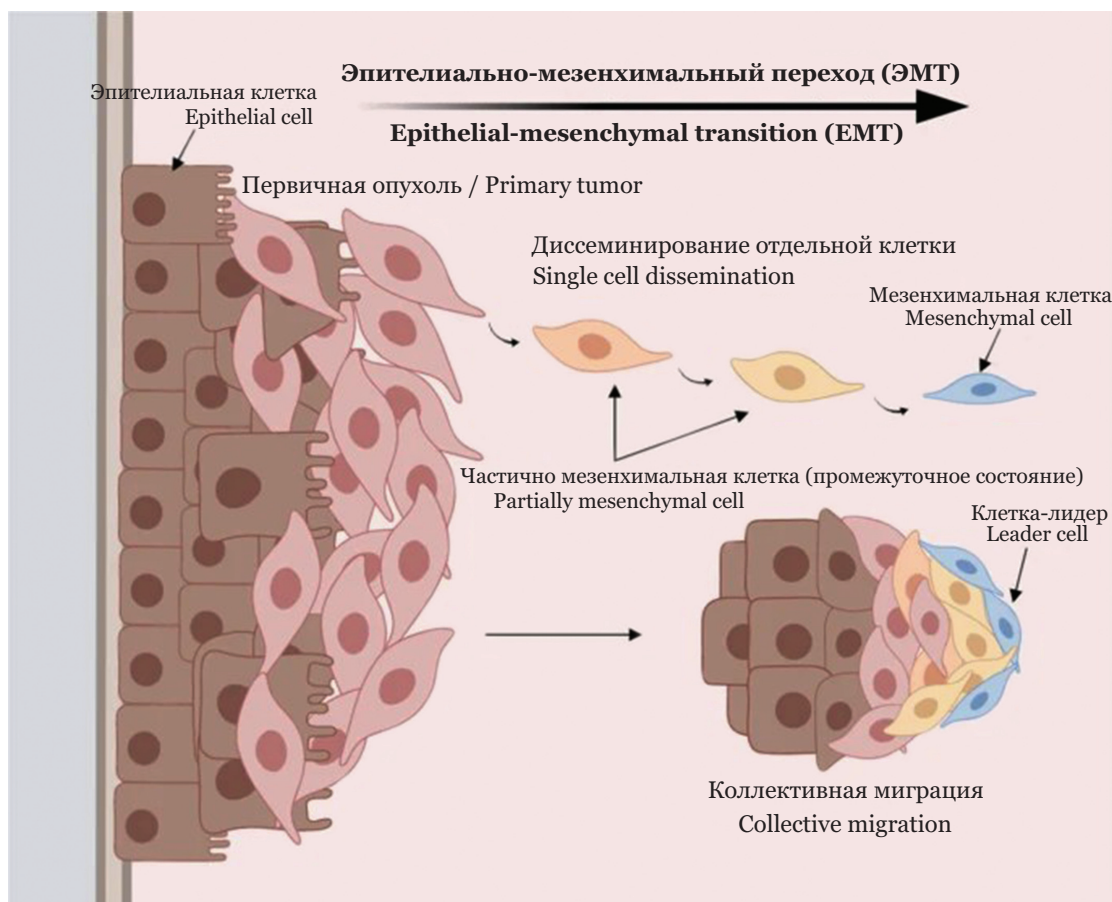


Рис. 4. Эпителиально-мезенхимальный переход [28]
Fig. 4. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition [28]

гой вопрос: «Как раковым клеткам удастся избежать уничтожения иммунной системой?» Реакция иммунной системы, которая может как подавлять развитие опухоли, так и, напротив, усиливать его, — документально подтверждена и считается одним из ключевых признаков рака [31, 32]. Теоретически иммунная система в силу своего адаптивного характера должна была бы контролировать и останавливать развитие опухоли. Однако в действительности все обстоит иначе: раковые клетки вырабатывают механизмы, позволяющие им развиваться из неопластических тканей в клинически распознаваемые опухоли и, оставаясь незамеченными или не вызывая реакции иммунной системы, избегать ее опухоoricidal активности [32].

Канцерогенез — крайне обусловленный процесс. Известно, что клетки обладают врожденным эффективным механизмом репарации ДНК, способным устранить мутации либо, если исправление ошибок невозможно, вызвать самоуничтожение поврежденной клетки (апоптоз). Однако, учитывая тот факт, что тысячи вызывающих повреж-

way, proteasome subunits latent membrane protein (LMP)2 and LMP7, transporter associated with antigen processing (TAP) protein, and tapasin, which leads to cytotoxic T lymphocytes (CTL) no longer recognizing target antigens on the tumor cells, allowing them to go by unnoticed [31].

Immune deviation. Tumor cells exhibit a behavior where they induce anergy in T cells by engaging the T cell receptor in the absence of costimulation, this happens because cancer cells in themselves fail to express costimulatory molecules.

Tumor cells evade immune attack by shifting the balance from Th1 to Th2 as well hence the name “deviation”, they do this by releasing transforming growth factor (TGF)- β [31].

Apoptosis. Apoptotic cells, themselves, are potent regulators of their cellular environment. Tumors, especially, exist in a dynamic balance of cell proliferation and cell death. In both normal and malignant tissues, apoptotic regulation is exerted through immune as well as non-immune mechanisms. Apoptotic cells suppress the repertoire of immune reactivities, both by attenuating innate (espe-

дение факторов ежедневно воздействуют на геном, а это триллионы и триллионы клеток, вероятность того, что возникшие ошибки будут пропущены и накопятся, резко возрастает [33]. Но в большинстве случаев клетки иммунной системы достаточно быстро распознают и нейтрализуют всякую клетку, обнаруживающую опухолевое поведение; и все же, как в лотерее, раньше или позже у некоторых клеток возникает способность уклоняться от распознавания иммунной системой [10]. Такая способность, называемая раковой иммунной эвазией, является серьезным препятствием для разработки эффективной онкотерапии [31].

Опухоли и иммунитет

Вообще говоря, иммунные клетки (CD8+ и CD4+) могут подавлять рост опухоли за счет выработки интерферона γ (ИФН- γ) и цитотоксинов, однако некоторые факторы, к примеру хроническое воспаление, могут негативно влиять на этот процесс. Раковые клетки обладают опухолевыми антигенами, которые облегчают распознавание и элиминацию иммунными клетками. Но вследствие генетической нестабильности постоянное деление клеток способно генерировать клетки с пониженной иммуногенностью, которые могут избежать элиминации. Это может создать определенное равновесие, когда иммунная система уничтожает опухолевые клетки, которые продолжают делиться и накапливать мутации, случайно или в ответ на иммунно-индуцированное воспаление. Это сбалансированное состояние в конечном итоге благоприятствует опухоли, поскольку раковые клетки приобретают способность ослаблять иммунный механизм, направленный на их эрадикацию, через иммуносупрессивное воздействие или утрату экспрессии антигена-мишени.

Описанный феномен объясняет состояние покоя опухоли, когда она многие годы находится в латентном состоянии, «спит», прежде чем активизироваться или возобновить пролиферацию [31].

Иммуносупрессия. Обусловлена, главным образом, активацией регуляторных Т-клеток (Treg) или других регуляторных клеток в микроокружении опухоли, которые подавляют другие звенья иммунной системы. Из-за наличия слепых петель в сосудистой сети опухоли происходит выход жидкости и белков в ткань опухоли, что способствует образованию лимфы, в то время как опухолевые клетки секретируют хемокины, активирующие Treg [9, 31].

Дефектная презентация антигена. Опухоли также избегают туморицидных механизмов иммунной системы посредством понижающей регу-

ляторно-воспалительных (сpecially inflammatory) responses and by abrogating adaptive responses. In addition, apoptotic cells modulate multiple vital cell activities, including survival, proliferation, and growth [31, 34].

Tumor heterogeneity. As we stated earlier tumors much like organs present a wide range of different cells with different genetic alterations and states of differentiation, this is known as “Tumor heterogeneity”, and is translated in tumor cells expressing a wide variety of antigens, an “Antigen heterogeneity” that contributes to differences in behavior towards the immune system, also these antigens are unevenly distributed throughout the tumor’s population and induce different immune responses to the same determinant, making the tumor more resilient [19, 31].

ONCOLOGY

What is Oncology

Oncology is a branch of science that deals with prevention, diagnosis and treatment of cancer.

Prevention

Involves any action taken to lower the risk of cancer, this includes maintaining a healthy lifestyle, avoiding exposure to known cancer-causing substances and cancer risk factors, and taking medicines or vaccines that help the body prevent the occurrence of cancer [9].

Screening

Cancer screening is the action of checking for cancer (or for abnormal cells that may become cancer) in people who do not display any cancer symptoms. The screening is carried out through a series of tests known as “Screening tests” and is of great importance, because one of the worst things about cancer is its ability to develop undetected, as such the screening helps doctors to diagnose and treat types cancer early on before reaching life threatening stages, where treating it might be difficult or even fail [9].

Of the most effective tests we name:

— Low-dose helical computed tomography: used for the detection of the most predominant type of cancer: lung cancer, showing great results as it helped in reducing deaths among heavy smokers.

— Pap test and human papillomavirus (HPV) testing: each alone or in a combination used for the early detection, diagnosis and prevention of cervical cancer as they allow doctors to spot abnormal cells before fully becoming cancerous.

ляции в процессе подготовки антигена к презентации, что вызывает дисрегуляцию в главном комплексе гистосовместимости I класса (МНС I), латентных мембранных белках 2 и 7 (LMP2 and LMP7), транспортном белке, связанном с подготовкой антигена к презентации (ТАР), и тапазине, приводящую к тому, что цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) теряют способность распознавать антиген на опухолевой клетке-мишени, позволяя ей остаться незамеченной [31].

Иммунная девиация. Опухолевые клетки демонстрируют поведение, при котором они вызывают анергию Т-клеток, взаимодействуя с рецептором в отсутствие дополнительной стимуляции (костимуляции). Это происходит потому, что раковые клетки сами по себе утрачивают способность экспрессировать молекулы для дополнительной стимуляции.

Опухолевые клетки избегают действия защитных факторов системы иммунитета вследствие смещения баланса от Т-хелперов 1 (Th1) к Т-хелперам 2 (Th2) (это, собственно, и называют девиацией), которое происходит за счет высвобождения трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [31].

Апоптоз. Апоптозные клетки сами по себе являются потенциальными регуляторами своего клеточного микроокружения. Опухоли в особенности развиваются в условиях динамического баланса пролиферации и гибели клеток. Как в здоровой, так и в пораженной раком ткани апоптоз регулируется как иммунными механизмами, так и механизмами неиммунной природы. Апоптозные клетки снижают иммунореактивность, истощая возможности врожденного (особенно воспалительного) иммунного ответа и подавляя адаптивный иммунный ответ. Кроме того, апоптозные клетки модулируют многие жизненно важные проявления клеточной деятельности, включая выживание, пролиферацию и рост [31, 34].

Гетерогенность опухолевых клеток. Как мы уже говорили ранее, опухоль представляет собой широкий спектр различных клеток, с разными генетическими повреждениями и в различной степени дифференцированных (это, собственно, и есть гетерогенность), что транслируется опухолевым клеткам, экспрессируя широкий спектр антигенов. Такая антигенная гетерогенность определяет различия в их поведении по отношению к иммунной системе в системе клеточного иммунитета. Кроме того, эти антигены неравномерно распределяются в клеточной популяции и вызывают разный иммунный ответ на действие одной и той же антигенной детерминанты, делая опухоль еще более устойчивой [19, 31].

— Colonoscopy, sigmoidoscopy, and stool tests (high-sensitivity fecal occult blood tests and stool DNA tests): these screening tests help in the early detection of colorectal cancer, colonoscopy and sigmoidoscopy help in spotting abnormal growths before turning into cancer.

— Mammography: used for the detection of breast cancer and has been shown to reduce deaths from the disease among women over age 50.

— Other screening tests include: alpha-fetoprotein blood test, breast MRI, CA-125 test, clinical breast exams and regular breast self-exams, PSA test, skin exams, transvaginal ultrasound and virtual colonoscopy [35].

Diagnosis

Diagnosing cancer is not an easy task, due to its stealthy nature and having generic symptoms that can be confused with symptoms caused by other illnesses, doctors often use the following tests to better diagnose cancer [35]:

— Lab tests: includes any lab examination of tissue samples, blood, urine or other body fluids, to measure the levels of certain substances that could indicate the presence of cancer, these substances are dubbed tumor markers, which are any substance produced by tumor cells or by other normal body cells in response to the presence of cancer. Some of these lab tests provide good results about the state of the patient, other tests are done in addition to imaging tests for a more precise and better diagnosis.

— Cancer imaging: a term that covers an array of tests that are carried out using specialized machines to create images of areas inside of the body allowing doctors to check for the presence of tumors. Cancer imaging is also used to help guide surgical and radiographical treatments [35]. The imaging tests include:

- CT scan, or computed tomography: the patient lies down on a table that slides through a donut-shaped scanner which is linked to a computer, the scanner uses X-rays to take a series of images from different angles to construct a detailed 3D image of the inside of the body.

- MRI: much like the CT scan the patient lies down on a table but in this case, it slides into a long round chamber that uses powerful magnet and radio waves to produce detailed images that can show the difference between healthy and unhealthy tissues as well as the abnormal growths. In some cases, when taking CT and MRI tests, the patient may receive a contrast material either by swallowing a dye or by in-

ОНКОЛОГИЯ

Что такое онкология?

Онкология — раздел медицины, занимающийся проблемами профилактики, диагностики и лечения рака.

Профилактика

Включает различные мероприятия, направленные на снижение риска заболевания раком — ведение здорового образа жизни, исключение контакта с известными канцерогенными веществами и факторами риска, прием, в случае необходимости, лекарственных препаратов либо использование вакцин, которые помогают предотвратить развитие рака [9].

Скрининг

Онкологический скрининг — обследование на выявление злокачественных новообразований, представляет собой систему ранней диагностики людей, не имеющих каких-либо симптомов рака; он позволяет выявлять либо уже имеющиеся злокачественные опухоли, либо атипичные клетки, которые могут их вызвать.

Скрининг подразумевает проведение ряда исследований, известных как скрининговые тесты, и имеет чрезвычайно большое значение, поскольку одно из самых коварных свойств рака — это способность развиваться незаметно. Скрининг позволяет выявить злокачественные опухоли на ранних стадиях, прежде чем они достигнут угрожающих жизни этапов развития, когда их лечение может оказаться трудным или даже безрезультатным [9].

Наиболее эффективные методы скрининга:

— Низкодозная спиральная компьютерная томография. Используется для выявления наиболее распространенного вида рака — рака легких. Этот метод показал свою эффективность в снижении смертности среди заядлых курильщиков.

— Тест Папаниколау и тест на обнаружение вируса папилломы человека (ВПЧ). Применяемые по отдельности или вместе используются для выявления, постановки диагноза и предупреждения рака шейки матки, позволяя выявлять атипичные клетки в цервикальном канале до того, как они превратятся в злокачественную опухоль.

— Колоноскопия, сигмоидоскопия и анализы кала (высокочувствительный анализ на скрытую кровь и анализ фекальной ДНК). Используются для ранней диагностики колоректального рака. Колоноскопия и сигмоидоскопия позволяют выявить аномальные новообразования до того, как они приобретут злокачественные характер.

jection to help highlighting certain areas and makes reading the images easier.

• Nuclear scan: before this scan the patient takes radioactive substance known as “Tracer” which flows through the blood stream and collects in certain areas of the body, then the scanner measures the radioactivity in the body resulting in images of the organs or bones where the tracer has collected. The tracer then loses its radioactivity with time and is eliminated naturally from the body.

• Bone scan: falls under the nuclear scans type, it checks for abnormal areas in bones and is used to diagnose bone cancer or metastatic cancer that has spread into the bone.

• PET: Positron emission tomography, also a nuclear scan, in this case, however, the tracer “radioactive glucose” is used to visualize and measure metabolic activities by tracking of where glucose is taken, cancer cells by nature take more glucose than normal cells giving 3D detailed pictures of the health and cancerous tissues.

Ultrasound: the scanner “transducer” is passed on the skin of the body parts in question by a technician while the patient lies down on a table. The transducer uses high energy sound waves that runs through the tissues, then the machine captures the echo and uses it to produce the images which are dubbed “sonogram” [35].

— Biopsy: in oncology biopsies are considered the cornerstone of malignancy diagnosis and are used to identify tumor histology, and confirm the presence of metastases for staging [36]. A biopsy test involves the observation of a tissue sample under the microscope to produce a complete “pathology report”, which contains details about the diagnosis. The sample is usually taken using a needle, through surgery or endoscopy (colonoscopy and bronchoscopy) [35]. In the past 2 decades, the introduction of imaging techniques into biopsy have enabled safe and accurate diagnosis of primary and metastatic cancer, and today percutaneous image-guided biopsy is one of the most commonly performed procedures in radiology departments [37]. Another recent development in biopsy is the ability to detect, characterize tumors using cancer biomarkers (circulating tumor cells, circulating tumor DNA and exosomes) circulating in body fluids such as the blood, this approach is known as “liquid biopsy” and is set to revolutionize the early detection of cancer by allowing doctors to analyze the blood instead of a tissue sample as the synergy of multiple circulating biomarkers can reveal the specifics and of a cancer including status, origin

— Маммография. Используется для диагностики рака молочных желез и, как было показано, играет важную роль в снижении смертности от этой патологии у женщин старше 50 лет.

— Другие скрининговые методы: анализ на альфа-фетопротеин, магнитно-резонансная томография молочных желез, анализ на СА-125, клинический осмотр молочных желез либо самостоятельный осмотр, анализ крови на ПСА, осмотр кожи; трансвагинальное УЗИ, виртуальная колоноскопия [35].

Диагностика

Диагностика рака — непростая задача из-за скрытого характера течения и неспецифических симптомов, которые могут быть интерпретированы как признаки какого-либо другого заболевания. Врачи часто используют следующие методы для уточнения диагноза [35]:

— Лабораторная диагностика. Исследование образцов ткани, крови, мочи и других жидкостей организма с целью определения уровня специфических веществ, которые могут свидетельствовать о наличии рака. Эти вещества, называемые онкомаркерами, продуцируются опухолевыми клетками или здоровыми клетками организма при наличии раковой опухоли. Некоторые из этих лабораторных тестов позволяют составить представление о статусе пациента, другие используются совместно с визуальными методами исследования для повышения качества диагностики и уточнения диагноза.

— Визуализация. Это целый ряд методов, позволяющих с помощью специализированной аппаратуры визуализировать определенные регионы в теле человека с целью выявления опухоли. Визуализация также используется при проведении хирургических вмешательств и радиотерапии [35].

Основные методы визуализации:

- Компьютерная томография (КТ). Пациент помещается на стол, который плавно перемещается через кольцо сканера, который подключен к компьютеру. Используется рентгеновское излучение, позволяющее получить серию снимков под разным углом, чтобы генерировать детальные 3D-изображения исследуемых областей.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ). Во многом напоминает КТ: пациент укладывается на стол, но только затем он перемещается в длинную округлой формы камеру, в которой с помощью мощных магнитных и радиоволн создаются детальные изображения, позволяющие дифференцировать здоровые и измененные ткани, а также выявить новообразования.

and progression. Moreover, liquid biopsy helps characterize the immune response towards cancer facilitating immunotherapy [38]. Artificial intelligence plays a huge role in the standardization of liquid biopsy as the development of an algorithm that handles the information and classifies the tumor. In fact, the development of an algorithm that can combine all the data liquid biopsy provides to obtain a precise tumor profile would usher a new era in cancer diagnosis, screening, and could provide a detailed orientation to guide treatment choices [39].

Staging

Cancer staging involves the classification of cancer by determining its state and extent of spread, determining the stage of cancer is indispensable in oncology as it helps doctors understand the state of the patient, the prognosis and the seriousness of the disease, and is a prerequisite to shape the optimal treatment plan [40].

Several staging systems enable the determination of the stage of cancer, of which the TNM classification system is the most widely used. The TNM system classifies cancer according to the size and state of the primary Tumor (T), the involvement of regional lymph Nodes (N) and the presence of Metastasis (M) [9].

Primary tumor (T):

TX: Main tumor cannot be measured.

T0: Main tumor cannot be found.

T1, T2, T3, and T4: Refers to the size and/or extent of the main tumor. The higher the number after the T, the larger the tumor or the more it has grown into nearby tissues. T may be further divided to provide more detail, such as T3a and T3b.

Regional lymph nodes (N):

NX: Cancer in nearby lymph nodes cannot be measured.

N0: There is no cancer in nearby lymph nodes.

N1, N2, and N3: Refers to the number and location of lymph nodes that contain cancer. The higher the number after the N, the more lymph nodes that contain cancer.

Distant metastasis (M):

MX: Metastasis cannot be measured.

M0: Cancer has not spread to other parts of the body.

M1: Cancer has spread to other parts of the body [9].

Treatment

The history of cancer treatment dates back to ancient Egyptian and Greek civilizations, although

В некоторых случаях для повышения точности диагностики при проведении КТ и МРТ пациентам вводят контрастное вещество — путем внутривенной инъекции либо перорально.

- Радиоизотопное исследование (сцинтиграфия). Перед исследованием пациент принимает радиофармацевтический препарат — индикатор, который попадает в кровоток и накапливается в определенных областях тела. Затем сканером измеряется радиоактивность в местах, где он был накоплен; по результатам сканирования создаются изображения органов или костного скелета, где был обнаружен индикатор, который со временем теряет свою радиоактивность и естественным путем выводится из организма.

- Радиоизотопное сканирование костей. Вариант радиоизотопного исследования. Используется для диагностики опухолей костей или распространенности метастазов в костной ткани.

- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Также вариант радиоизотопного исследования. Используется радиофармацевтический препарат с глюкозой для визуализации и измерения метаболической активности по поглощению индикатора с глюкозой клетками организма. Наибольшее потребление глюкозы происходит в раковых клетках, что и позволяет дифференцировать здоровые и пораженные ткани, а также получить детальные 3D-изображения здоровых и пораженных раком тканей.

- Ультразвуковое исследование. Обследование проводится с помощью ультразвукового датчика, которым оперирует специалист, проводя его им по исследуемой части тела пациента, лежащего на столе. Используется высокоинтенсивный ультразвук, который проходит через ткани организма, затем отраженный сигнал (эхо) улавливается аппаратурой и формирует изображение, называемое сонограммой [35].

— Биопсия. В онкологии биопсия считается ключевым исследованием в постановке диагноза и используется для определения гистологического строения опухоли, а также подтверждения факта метастазирования для уточнения стадии заболевания [36]. Биопсия включает изучение образца опухоли с использованием микроскопа, чтобы представить исчерпывающее патогистологическое заключение, позволяющее дать оценку патологии и сформулировать диагноз. Образцы для анализа забираются с помощью пункционной иглы при хирургических вмешательствах либо эндоскопических процедурах (колоно- и бронхоскопия) [35]. В последние два десятилетия использование методов ви-

radical and primitive, surgery and cauterizations were practiced to remove the abnormal growths, these were in most cases ineffective and even caused deaths, but it was a start, a start to a bumpy history with ups and downs, not only to the ineffectiveness and side effects but also to raising hope and facing the harsh reality of failure [41, 42].

Nowadays, oncology and cancer treatment branch of into three categories: medical oncology which is based on the use of chemotherapy, immunotherapy, hormonotherapy, and several drugs to treat cancer; radiation oncology which includes the use of radiation to treat the disease, and surgical oncology which rely on surgical approaches to remove tumors and deal with cancer. Chemotherapy, surgery and radiotherapy remain the most common and widely used cancer treatments [41]. Being a complex disease, most cancer cases are treated with a combination of two or more treatment approaches rather than one.

Another concept that has always been involved with cancer treatment is the management of side effects. Because cancer is essentially a malfunction and abnormal proliferation of cells, most treatments that deal with it tend to harm healthy tissues as well, which in some cases would have sever implications on the patient's health [9].

Common treatment approaches

Surgery. The oldest trick in the book regarding the treatment of cancer, although quite different and evolved than early approaches in ancient civilizations in essence cancer surgery still involves the removal of the tumor or cancerous cells from the body. The classical surgery approach remains the most used in cancer treatment, technological advances, however, drove several approaches to surgically treat cancer:

- Cryosurgery: for some early stage cancer types like skin cancers this approach is used, it involves the use of liquid nitrogen or argon gas to destroy tumorous cells by exposure to extreme cold.

- Lasers: unlike classical surgery which depends on sharp tool to cut the tissues this approach uses focused light beams which increase the accuracy dramatically.

Hyperthermia. It refers to exposure of the tumor cells to high temperatures for their destruction or to make them more sensitive for other treatments like chemotherapy and radiotherapy [41, 42].

Chemotherapy. Chemotherapy relies on the use of drugs to stop or slow the fast growth of can-

зуализации при проведении биопсии позволило значительно повысить безопасность и точность диагностики первичного либо метастатического рака, и в настоящее время чрескожная биопсия под визуальным контролем является одной из наиболее востребованных диагностических манипуляций, проводимых в отделениях лучевой терапии [37]. Другим современным достижением в технологиях биопсии является выявление и оценка прогрессии опухолей с использованием биомаркеров рака (циркулирующих опухолевых клеток, их ДНК и экзосом), присутствующих в биологических жидкостях, в частности в крови. Это направление, получившее название «жидкостная биопсия», без преувеличения можно считать прорывом в диагностике рака, поскольку без инвазивных вмешательств позволяет выявить особенности злокачественной опухоли, в том числе статус, происхождение и наличие прогрессии. Более того, жидкостная биопсия позволяет оценивать иммунный ответ на проводимую иммунотерапию рака [38]. Искусственный интеллект играет огромную роль в стандартизации жидкостной биопсии, поскольку позволяет создавать алгоритмы, значительно облегчающие анализ и классификацию опухоли. С уверенностью можно сказать, что использование технологий искусственного интеллекта, разработка алгоритма, который обобщает все данные жидкостной биопсии для получения детального профиля опухоли, открывает новую эру в диагностике и скрининге рака и будет способствовать более эффективному выбору терапии [39].

Классификация

В основу классификации рака положены такие показатели, как стадия развития и степень распространения, наличие метастазов в лимфатических узлах и отдаленных частях тела. Классификация опухоли необходима в онкологии, поскольку дает представление о состоянии пациента, позволяет прогнозировать ход болезни, ее тяжесть и исход; а также является необходимым условием для разработки оптимального плана лечения [40].

Для классификации рака применяются несколько систем, наиболее распространена классификация TNM, в которой учитываются следующие параметры: размеры и местное распространение первичной опухоли (T), вовлечение регионарных лимфатических узлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M) [9].

cer cells; the substances are known as cytostatics and they fall under different types and often are used in combination with each other. The medication is usually introduced into the body through infusion into a vein or in some cases as tablets. In systemic treatments the drugs circulate in the blood stream and affect the whole body meaning they could deal with undetected cancer cells or tumors; however, this causes these cytostatics to act on and harm healthy tissues. In some types of cancer local chemotherapy is used and the medications are introduced not into the blood stream but rather injected directly into the affected part of the body. For people requiring chemotherapy treatment over a long period of time a port is installed under their skin, which is a small container that is connected to a large vein and remain in the body for as long as the course of treatment lasts enabling the infusion to be connected directly to it without having to look for a vein and puncture it for each treatment.

Chemotherapy cycles. Most chemotherapy treatments are given in repeated cycles with specific intervals, the nature of the drug (how long the effect lasts and side effects), the state of the patient (how much it takes for the body to recover), and the overall length of the treatment influence the number of cycles and the intervals [9].

Radiotherapy. Radiotherapy falls under two types depending on the type of radiation used: photons radiation (x and gamma rays) which is the most widely used and particles radiation (protons, electrons and neutrons) [43, 44].

In oncology, radiation therapy plays a big role in dealing with cancer as 50% of all cancer patients receive radiation therapy at some point during their course of cancer treatment, and it contributes towards 40% of curative treatment. Radiation could be used as a cure for cancer as well as palliative treatment to relieve patient of the symptoms, and in a lot of cases is used in combination with surgery, chemotherapy and immunotherapy.

Considered a physical agent (photons, protons, electrons or neutrons), the radiation used in this approach form electrically charged ions hence the name “ionizing radiation”, and deposit energy into the cells of the tissues it passes through. The radiation acts by damaging genetic materials, thus blocking and stripping the cells of the ability to divide, multiply and proliferate, this, however, is true for all cells and radiotherapy is harmful for both healthy and cancerous tissues. Normal cells are more effi-

Первичная опухоль (Т):

ТХ — определить размеры и местное распространение первичной опухоли невозможно.

Т0 — первичная опухоль не обнаружена.

Т1, Т2, Т3 и Т4 — относятся к размерам и местной распространенности первичной опухоли. Чем больше цифра после буквы Т, тем крупнее опухоль либо тем сильнее она врастает в окружающие ткани. Для большей детализации процесса в классификации могут добавляться буквы после цифр, например Т3а и Т3б.

Регионарные лимфатические узлы (N):

NX — оценка не может быть проведена.

N0 — метастазы отсутствуют.

N1, N2 и N3 — соотносится с количеством и вовлеченностью лимфатических узлов.

Отдаленные метастазы (M):

MX — оценка не может быть проведена.

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1 — есть отдаленные метастазы [9].

Лечение

История лечения рака начинается еще в Древнем Египте и Древней Греции, где практиковались такие, пусть радикальные и примитивные, методы лечения новообразований, как иссечение и прижигание, которые в большинстве случаев были неэффективны либо приводили к смерти больного. Но это было лишь началом тернистого пути, на котором были взлеты и падения, связанные не только с неэффективностью, побочными эффектами лечения, но также с окрыляющей надеждой и суровой реальностью поражения [41, 42].

В настоящее время лечение онкологических заболеваний объединяется в три основные группы: лекарственная терапия (химио-, иммуно- и гормонотерапия, а также использование других препаратов); лучевая терапия (применение ионизирующего излучения); хирургическое лечение (удаление опухолей и пораженных ими органов). Наиболее распространенными остаются химиотерапия, лучевая терапия и хирургическое лечение [41]. Поскольку рак — многофакторное заболевание, в большинстве случаев используется комбинация из двух или более видов лечения.

Другой важный аспект лечения рака — коррекция побочных эффектов, вызываемых некоторыми видами терапии. Поскольку рак — это, в сущности, нарушение функции и неконтролируемая пролиферация клеток, то в большинстве случаев лечение, направленное против этих феноменов, способно повредить и здоровые ткани, что в ряде случаев может иметь тяжелые последствия для организма больного [9].

cient at repairing themselves compared to cancerous ones, still with the aid of technological advances the aim of this type of therapy is to maximize the radiation doses to abnormal cells while minimizing exposure to normal cells even in tumor neighboring tissues.

In most cases radiation is delivered as external radiation by specialized machines that aim high energy beams to the tumor; in some cases like prostate cancer that requires routine treatment or when re-treatment is indicated, internal radiation is used instead, dubbed “Brachytherapy” is done by sealing a radiation source directly to the tumor site; other cases require a third type known as “Radioisotope therapy” which involves the injection of a liquid form of radiating substances that are designed to target specific tissues like thyroid.

Given that radiotherapy is very harmful to healthy tissues, innovation and technological advances are of great importance for optimal treatment process this drives different techniques for radiotherapy:

— Fractionation: in a nutshell it involves the deliverance of different radiation regimes depending on the type, stage and state of the tumor, as well as the sensibility of the tissues surrounding it.

— 3D Conformal radiotherapy (3D CRT): guided by CT imaging this technique allows for accurate localization of tumor for the deliverance of radiation as well as normal organs for shielding.

— Intensity modulated radiation therapy (IMRT): guided and controlled by a computer, this approach allows the oncologist to control the intensity of the radiation enabling irregular-shape radiation doses, enabling better targeting for tumors and avoidance of healthy tissues.

— Stereotactic body radiation therapy (SBRT): Relying on the previous technological advances this approach is based on the precise deliverance of very high individual doses of radiation over only a few treatment fractions to small, well-defined primary and oligometastatic tumors anywhere in the body.

Radiation therapy other than as a cure, it is commonly used as an adjuvant treatment following surgery, or after chemotherapy when by itself is not expected to be enough of a cure. Another revolutionary use for radiotherapy is when associated with chemotherapy in what is known as “Radio-chemotherapy”, as cytostatics have effects that activate when combined with radiation, in this case it is local chemotherapy as it only has an effect where radiation was applied [44].

Наиболее распространенные виды лечения рака

Хирургическое лечение. Это старейший из всех возможных способов лечения рака, хотя он в значительной мере отличается и успел эволюционировать по сравнению с подходами древних цивилизаций. В сущности, онкохирургия по-прежнему подразумевает удаление опухоли или опухолевых клеток из организма. Классический хирургический подход остается наиболее используемым в лечении рака, однако технологические достижения привели к появлению некоторых новых подходов:

— Криохирургия. Применяется на ранних стадиях некоторых видов рака — например, кожи. С целью деструкции опухолевых клеток их подвергают действию экстремально низких температур, которые характерны для жидкого азота и аргона.

— Применение лазеров. В отличие от классической хирургии, которой для иссечения тканей необходим острый инструмент, в данном подходе используются сфокусированные высокоинтенсивные пучки света, что существенно повышает точность воздействия.

Гипертермия. Представляет собой воздействие высоких (41–45 °C) температур на клетки опухоли с целью их разрушения либо повышения восприимчивости к другим видам лечения, таким как химио- или лучевая терапия [41, 42].

Химиотерапия. Опирается на применение лекарственных препаратов для прекращения или замедления роста раковых клеток. Наиболее распространенными являются цитостатики, которые делятся на несколько групп и обычно используются в комбинации друг с другом. Цитостатические препараты обычно вводятся путем инфузии в вену, внутривенно, но в некоторых случаях принимаются пациентом внутрь в виде таблеток. При системном лечении они циркулируют в кровотоке и влияют на весь организм, что подразумевает воздействие на невыявленные раковые клетки или опухоли; однако это приводит к тому, что цитостатики воздействуют и на здоровые ткани и повреждают их. Поэтому при некоторых разновидностях рака проводится местная химиотерапия, когда цитостатические препараты вводятся не в общий кровоток, а непосредственно в пораженную область. Пациентам, которым показана длительная химиотерапия, имплантируется подкожная порт-система для инфузии, представляющую собой небольшую емкость, которая через трубочку-катетер подключена к крупной вене и остается в теле, пока продол-

Immunotherapy. Surgery, chemotherapy and radiotherapy have few things in common of which the wide use in oncology and that they are not specific therapies, in contrast cancer immunotherapy represents a standing example of precision oncology, in essence, this type of treatment could be defined as helping or tailoring the immune system to deal with cancer. The idea of using the immune system to fight off cancer originated in the nineteenth century when scientists noticed spontaneous regression of tumors following the development of superficial skin infection; the idea reemerged again in the twentieth century but it remained a hard to control and to manipulate approach, until recent years with better understanding of the process of immune surveillance, by which innate immune cells eliminate cancer ones and thanks to technological advances it revolutionized the field of oncology in terms of survival and quality of life [45–47]. Immunotherapy is built on 4 main pillars:

— Immune checkpoint blockade: one of the main ways cancer cells evade the destruction by the immune cells is through immune suppression by calling for regulatory T cells, this approach involves inhibition of the immune system's intrinsic regulatory mechanisms, thus, driving the activation of a better anti-cancer immunological responses.

— Immunotherapy with cytokine therapy: cancer cells influence and activate their microenvironment (stroma, blood vessels and immune cells), this influence has a positive feedback on the development of cancer and is indispensable for tumor progression and metastasis. This happens through an orchestrated signaling crosstalk between tumor-associated neutrophils (TANs), tumor-associated macrophages (TAMs), innate lymphoid cells (ILCs), myeloid derived suppressor cells (MDSCs), mast cells, T cells and NK cells that produce various factors such as enzymes, chemokines and cytokines which can increase angiogenesis and drive cancer progression. This therapeutic approach relies on the disruption of this dynamic by the calculated injection of cytokines that stimulate the immune cells to attack and destroy the cancerous ones [48].

— Cellular therapy (redirected T cells): a new and very promising approaches have surfaced in the last few years which include the isolated tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) from an existing tumor mass, and co-culturation with IL2 to grow and proliferate *ex vivo*, then the reintroduction of the subpopulation of the proliferating cells into the tumor site. The high numbers of TILs are reinfused to the

жается курс лечения. Такая система позволяет вводить препараты длительное время без поиска вен и их повторной пункции для каждого сеанса терапии.

Большинство химиотерапевтических медикаментов, как правило, вводится повторяющимися циклами с определенными интервалами. Количество циклов и длительность интервалов зависят от типов используемых препаратов (продолжительность действия, побочные эффекты), состояния пациента (времени, необходимого для восстановления организма), а также общей длительности лечения [9].

Лучевая терапия. Лучевая терапия подразделяется на два вида в зависимости от типа используемого излучения: волновое (рентгеновское и гамма-излучение), используемое чаще всего, и корпускулярное (протоны, электроны и нейтроны) излучение [43, 44].

В онкологии лучевая терапия играет важную роль, поскольку 50 % всех онкологических пациентов на том или ином этапе лечения получают ее, и она на 40 % обеспечивает радикальность лечения. Лучевая терапия может применяться как для излечения, так и для паллиации, облегчения симптомов больного, и во многих случаях она используется совместно с хирургическим лечением, химио- и иммунотерапией.

Суть метода заключается в использовании ионизирующего излучения (потока различных частиц: фотонов, протонов, электронов или нейтронов), способного образовывать электрически заряженные ионы (отсюда его название «ионизирующее») и передавать энергию клеткам тканей, через которые оно проходит. Излучение воздействует на клетки, повреждая их генетический материал и, таким образом, лишая их способности к росту и пролиферации; однако оно воздействует на все клетки, поэтому лучевая терапия вредит как злокачественным, так и здоровым клеткам. Здоровые клетки имеют больший репаративный потенциал по сравнению с раковыми клетками, тем не менее важнейшая задача лучевой терапии состоит в применении, благодаря технологическим новшествам, максимальной дозы излучения к раковым клеткам при минимальном воздействии даже на прилежащие здоровые ткани.

В большинстве случаев лучевое воздействие на опухоль происходит дистанционно с помощью специальной аппаратуры, которая направляет высокоэнергетические пучки — источник излучения находится снаружи; в некоторых случаях, например при раке простаты, когда требуется

patient to provoke *in vivo* immune response, this is known as the adoptive cell transfer (ACT). Despite being promising and showing great results, this approach, however, works only on specific cancers and not all types, hence the focus on the development of ACT strategies using modified patient-specific T cells that carry genetically engineered antigen receptors in the form of either native engineered T cell receptor (TCRs) or chimeric antigen receptors (CARs). The idea for the TCRs approach arose from the fact that not all patients have T cells that have already recognized their tumors due to defective antigen presentation or other factor, thus taking T cells from patients, but instead of just activating and expanding the available anti-tumor T cells like with the classic ACT strategy, here the T cells can also be equipped with a new receptor that enables them to target specific cancer antigens enabling targeted therapy. The CARs approach on the other hand revolves around equipping the T cells (and in newer trials natural killer cells — NK) with synthetic receptors to overcome the biological limitations of the antigens needing to be bounded by the major histocompatibility complex (MHC) to be recognized by the immune cells [48].

— Therapeutic vaccines: vaccination against tumor initiation-involved viruses can provide a precautionary measure against cancer. This is known as “Preventative vaccines” that help in the prevention of cancer, the revolutionary approach however, involves engineered vaccines that stimulate an immune response against cancer — “Therapeutic vaccines”. By acting against both tumor-specific antigens (TSAs) and tumor-associated antigens (TAAs) these engineered vaccines can provoke an immune response by stimulating the immune system to recognize and destroy tumor cells presenting said antigens. Another promising and novel approach revolves around the activation of anti-Treg cells (anti-regulatory T cells), this enables the immune system to bypass the immune suppression induced by the cancerous cells in the tumor microenvironment [9, 48].

Why conventional treatments fail

Despite coming along way, despite all the technological advancements, and despite all the efforts of oncologists, research centers and philanthropists, cancer therapeutics remains the treatment with the lowest clinical trial success rate of all major diseases. This is in one part to the inability of conventional treatments (surgery, chemotherapy and radiation) to

стандартное продолжительное лечение либо показан повторный курс лучевой терапии, источник излучения вводится непосредственно в сам орган (простату), это так называемая брахитерапия; в других случаях применяется терапия, известная как радиоизотопная, которая подразумевает инъекцию радиоактивного фармпрепарата, целью которого является определенная ткань, например щитовидной железы.

Учитывая, что лучевая терапия наносит большой вред здоровым тканям, инновации и технологические достижения, позволяющие минимизировать влияние излучения на организм, востребованы и прокладывают дорогу новым методикам, среди которых:

- Фракционная лучевая терапия: необходимая общая доза радиации делится на несколько доз — фракций. Режимы фракционной терапии зависят от типа, характеристик, стадии опухоли, а также чувствительности окружающих ее тканей.

- 3D-конформная лучевая терапия (3D CRT): эта технология, реализуемая под контролем КТ-визуализации, позволяет максимально точно воздействовать на пораженную ткань, не причиняя ущерб окружающим тканям.

- Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT). Использование компьютеризированных линейных ускорителей позволяет контролировать интенсивность лучевого потока и обеспечивать получение дозы опухолью неправильной формы, избегая воздействия на здоровые ткани.

- Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT). Опирается на предшествующие технологические достижения; основывается на прецизионном облучении очень высокими индивидуальными дозами радиации, поделенными на определенное количество сеансов. SBRT позволяет воздействовать на мелкие, с четкими контурами первичные и олигометастатические опухоли в любой части тела.

Лучевая терапия применяется не только в качестве самостоятельного метода лечения в онкологии. Обычно она используется как адъювантная терапия после хирургических операций или химиотерапии, когда их самостоятельное применение не представляется достаточным для излечения. Другим принципиально новым направлением лучевой терапии является ее использование в комплексе с химиотерапией — оно известно как химиолучевая терапия, поскольку имеющиеся у цитостатиков эффекты проявляются после воздействия излучения. Это касается местного применения химиотерапии [44].

completely eradicate cancer, even if few tumor cells survive, their nature gives them the ability to proliferate again, and cancer will reemerge, even though immunotherapy shows great promise to deal with this problem, the fact of the matter is that the approaches of this type of treatment are in the early stages and more clinical trials are needed for the incorporation of this treatment method [46–49]. To make matter worse, this survivability issue is amplified by the fact that tumors possess cytogenetically different clones that arise from the initial transformed cell after undergoing further genetic alterations, this heterogeneity results cancer cells behaving differently and vary widely in their response and sensitivity to radiation and to the different kinds of cytotoxic drugs, making clinical management difficult [19, 49].

Due to their genetic instability cancer cells can develop treatment resistance and it gets even worse as in a lot of cases it is a “multidrug resistance” even for drugs these cells have never been exposed to, this is correlated with the amplification of a part of the genome that contains a gene called *MDR1*. This gene codes for a plasma-membrane-bound transport ATPase, which, if overproduced, can prevent the intracellular accumulation of certain lipophilic drugs by pumping them out of the cell [49].

Another big reason and one of the most treatment failure causing properties of cancer is its metastatic nature. Metastasis renders almost all local therapies useless, and furthermore the ability to metastasize in a stealthy manner hinders the accuracy of diagnosis and the ability to determine the right treatment plan [50].

CONCLUSION

The search of cancer cures is very difficult but the situation is not entirely hopeless, our understanding of cancer increases by the second, and new technological advances are always on the horizon, one in particular carries with it a great promise to revolutionize cancer treatment field, as well as plethora of other biology and translational medicine: the CRISPR/CAS system (clustered regularly interspaced short palindromic repeats — CRISPR associated proteins).

This paper does not contain any studies involving animals or human participants performed by the authors.

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

Иммунотерапия. Хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия имеют несколько общих характеристик, среди которых — широкое применение в онкологии и неспецифичность лечебного воздействия, напротив, иммунотерапия рака представляет собой неизменный пример прецизионной (персонализированной) онкологии. По сути, этот метод лечения можно определить как помощь иммунной системе или ее настройка для борьбы с раком. Идея использования иммунной системы для борьбы с раком возникла еще в XIX в., когда ученые отметили спонтанную регрессию опухолей после перенесенной поверхностной инфекции кожи; вновь эта идея возникла в XX в., но по-прежнему было трудно контролировать иммунные процессы и управлять ими. Уже в настоящее время, благодаря прогрессу в понимании механизмов иммунной защиты, в частности, способности врожденного иммунитета идентифицировать и затем элиминировать раковые клетки, а также благодаря развитию технологий, появилось направление, позволяющее повысить выживаемость и качество жизни пациентов онкологического профиля [45–47]. Иммунотерапия включает 4 подхода:

— Ингибирование контрольных точек иммунного ответа. Известно, что одним из основных способов, позволяющих раковым клеткам избежать уничтожения иммунной системой — это иммуносупрессия, связанная с повышением уровня регуляторных Т-лимфоцитов. Подход основан на ингибировании внутренних регуляторных механизмов иммунитета, что способствует повышению иммунного ответа на раковую инвазию.

— Цитокинотерапия: раковые клетки оказывают активирующее влияние на свое микроокружение (строму, кровеносные сосуды, иммунные клетки), что положительно сказывается на развитии опухоли и является обязательным условием опухолевой прогрессии и метастазирования. Основа этого процесса — согласованное сигнальное взаимодействие между опухолеассоциированными нейтрофилами (TANs), опухолеассоциированными макрофагами (TAMs), лимфоидными клетками врожденного иммунитета (ILCs), супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSCs), тучными клетками, Т-лимфоцитами и NK-клетками, продуцирующими различные факторы, такие как ферменты, хемокины и цитокины, которые способны стимулировать ангиогенез и служить драйверами опухолевой прогрессии. Данный терапевтический подход основан на прерывании описанного динамического

взаимодействия путем инъекции рассчитанной дозы цитокинов, чтобы стимулировать иммунную атаку и уничтожение опухолевых клеток [48].

— Клеточная терапия. Новый и достаточно перспективный подход. Основан на культивировании изолированных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), выделенных из имеющейся опухоли. Культивирование выполняется совместно с IL-2, с тем чтобы обеспечить рост и пролиферацию клеток *ex vivo*, для последующего введения субпопуляции делящихся клеток в очаг опухоли пациента. Большое количество TILs вводится пациенту, чтобы вызвать иммунный ответ *in vivo* — этот процесс получил название «адоптивный перенос Т-лимфоцитов» (АСТ). Несмотря на определенные успехи в применении этого подхода, следует отметить, что он эффективен при лечении не всех видов рака. Следствием этого стала разработка стратегий адоптивной иммунотерапии, предполагающих создание модифицированных пациент-специфичных Т-лимфоцитов с генетически модифицированными антигенными рецепторами, как нативными трансгенными рецепторами Т-клеток (TCRs), так и трансгенными химерными антигенными рецепторами (CARs). Суть этой технологии состоит в следующем: из-за дефектной презентации антигена либо действия других негативных факторов не все Т-лимфоциты способны распознавать опухолевые клетки. Поэтому у пациента извлекается часть Т-лимфоцитов и заново ему вводится, только уже в модифицированном виде, с трансгенными CARs, которые позволяют Т-лимфоциту точно распознавать опухолевые клетки. Кроме того, в рамках подхода к терапии с использованием Т-лимфоцитов с CARs предпринимаются попытки создания рецепторов (в новейших исследованиях — для NK-клеток, киллеров), благодаря синтетическим рецепторам преодолевающим биологические ограничения в распознавании антигенов, представленных главным комплексом гистосовместимости (МНС), клетками иммунной системы [48].

— Вакцинотерапия. Вакцинация против вирусов, потенциально приводящих к развитию опухолей, является превентивным мероприятием. Такие вакцины называют профилактическими. Но есть и более современное направление, в рамках которого разрабатываются вакцины, которые не предотвращают развитие опухолей, а стимулируют иммунный ответ. Действуя на мишени — опухолеспецифичные антигены (TSAs) и опухолеассоциированные антигены (TAAs), та-

кие вакцины вызывают иммунный ответ, позволяющий распознать и уничтожить раковые клетки. Другой перспективный подход предполагает активацию антирегуляторных Т-клеток, что позволит организму избежать иммуносупрессии, индуцируемой раковыми клетками, в микроокружении злокачественной опухоли [9, 48].

Причины неудач в конвенциональной терапии рака

Несмотря на продолжающиеся исследования в области терапии рака, технологический прогресс и усилия, предпринимаемые онкологами и общественностью, всё применяемое лечение при раке по-прежнему имеет самые низкие показатели эффективности в клинических испытаниях среди всех основных болезней. Не существует гарантии, что любой из известных методов терапии рака (хирургический, химио- или лучевая терапия) может полностью уничтожить все раковые клетки. Даже если после проведенного лечения выжила минимальная популяция злокачественных клеток, в силу своей природы они способны вновь начать пролиферацию, что приведет к рецидиву. Большие надежды возлагаются на революционное иммунотерапевтическое направление, но исследования в этой области находятся еще на начальной стадии, а разрабатываемые методы нуждаются в подтверждении результатов в ходе дальнейших клинических исследований [46, 47, 49]. Ситуация усугубляется еще и тем, что изначально трансформированная клетка имеет цитогенетически различное потомство (клоны), что объясняется последующими генетическими повреждениями. Такая гетерогенность популяции злокачественных клеток приводит к тому, что раковые клетки по-разному ведут себя, они значительно отличаются своим ответом и чувствительностью к лучевому воздействию и разным видам цитотоксических лекарств, что крайне осложняет терапию [19, 49].

Вследствие генетической нестабильности раковые клетки могут выработать резистентность к

проводимому лечению и, более того, в некоторых случаях развивается множественная лекарственная устойчивость, даже к лекарствам, с которыми эти клетки не встречались прежде. Этот феномен связан с амплификацией той части генома, в которой находится ген *MDR1*. Этот ген ответственен за механизм АТФ-зависимого трансмембранного переноса, который, при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, кодируемого геном *MDR1*, выводит из клетки некоторые липофильные лекарственные средства, препятствуя их аккумуляции [49].

Другая важная причина, достаточно часто приводящая к неудачам в терапии рака, заключается в способности опухоли к метастазированию. Наличие метастазов делает почти все виды местного лечения бесполезными; более того, тенденция к латентному метастазированию препятствует точной постановке диагноза и не позволяет составить корректный план лечения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск эффективного лечения против рака представляется крайне сложной, но, надеемся, не безнадежной задачей. Наши представления о природе рака и механизмах его развития постоянно расширяются, разрабатываются новые технологии, которые могут быть внедрены в клиническую практику. Одни из них связаны с прорывами в терапии, другие — с открытиями в молекулярной биологии и трансляционной медицине (речь идет о кластерной системе коротких палиндромных повторов (CRISPR) с CRISPR-ассоциированным белком 9 (Cas9) с регулярными интервалами как мощной платформе для редактирования генома, нарушений транскрипции, эпигенетической модуляции и визуализации генома).

Эта статья не содержит выполненных авторами исследований с участием животных или людей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavenee W., White R. Anomalies génétiques et cancers // *Pour la Science*. 1995. Vol. 211. P. 60–68.
2. Paul S., Régulier E. Bases moléculaires de l'oncogenèse // *Ann. Biol. Clin.* 2001. Vol. 59. P. 393–402.
3. Favrot M.C. La cellule cancéreuse // *Rev. Prat.* 1997. Vol. 47. P. 1029–1036.
4. Diaz-Cano S.J. General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings // *Histopathology*. 2008. Vol. 53. P. 1–19.

REFERENCES

1. Cavenee W., White R. (1995). Anomalies génétiques et cancers. *Pour la Science*, 211, 60–68.
2. Paul S., Régulier E. (2001). Bases moléculaires de l'oncogenèse. *Ann. Biol. Clin.*, 59, 393–402.
3. Favrot M.C. (1997). La cellule cancéreuse. *Rev. Prat.*, 47, 1029–1036.
4. Diaz-Cano S.J. (2008). General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings. *Histopathology*, 53, 1–19.

5. Azzouz M.Y., Mimoune N., Kaidi R. Les Tumeurs Utérines Chez la Femme, Notions Classiques et Nouvelles. Presses Académiques Francophones, 2020.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2013.
7. Scotté F., Colonna P., Andrieu J.-M. Cancérologie. Nouvelle édition. Paris: Ellipses, 2008.
8. Davies P.C., Lineweaver C. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors // Physical Biol. 2011. Vol. 8 (1): 015001.
9. National Cancer Institute. About cancer. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Дата обращения: 26.03.2021.
10. WHO. Cancer. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Дата обращения: 26.03.2021.
11. Gaspar T., Hagège D., Kevers C., Penel C. When plant teratomas turn into cancers in the absence of pathogens // Physiologia Plantarum. 1991. Vol. 83. P. 696–701.
12. Doonan J., Hunt T. Why don't plants get cancer? // Nature. 1996. Vol. 380 (6574). P. 481–482.
13. Rothschild B.M., Tanke D.H., Helbling M. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs // Naturwissenschaften. 2003. Vol. 90 (11). P. 495–500.
14. Geoffrey C. The Cell: A Molecular Approach. 2nd ed., Sinauer Associates Inc., 2000.
15. Clarke B.B. Historical review of the causes of cancer // World J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 7 (1). P. 54–86.
16. Tessitore A., Cicciarelli G., Del Vecchio F. et al. MicroRNAs in the DNA damage/repair network and cancer // Int. J. Genom. 2014: 820248.
17. Sibransky D. Emerging molecular markers of cancer // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2 (3). P. 210–219.
18. Stratton M., Campbell P., Futreal P. The cancer genome // Nature. 2009. Vol. 458 (7239). P. 719–724.
19. Croce C.M. Oncogenes and cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (5). P. 502–511.
20. Sarkar S., Horn G., Moulton K. et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14 (10). P. 21087–21113.
21. Levine A., Momand J., Finlay C. The p53 tumour suppressor gene // Nature. 1991. Vol. 351 (6326). P. 453–456.
22. Peng Y., Croce C. The role of MicroRNAs in human cancer // Sign. Transduct. Targ. Ther. 2016. Vol. 1: 15004.
23. Buder T., Deutsch A., Klink B., Voss-Böhme A. Patterns of tumor progression predict small and tissue-specific tumor-originating niches // Front. Oncol. 2019. Vol. 8: 668.
24. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism // Develop. Cell. 2010. Vol. 18 (6). P. 884–901.
25. Siddiqui I., Sanna V., Ahmad N., Sechi M., Mukhtar H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2015. Vol. 1348 (1). P. 20–31.
26. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. On the origin of cancer metastasis // Crit. Rev. Oncogen. 2013. Vol. 18 (1–2). P. 43–73.
27. Qian C.-N., Mei Y., Zhang J. Cancer metastasis: issues and challenges // Chin. J. Cancer. 2017. Vol. 36 (1): 38.
5. Azzouz M.Y., Mimoune N., Kaidi R. (2020). *Les Tumeurs Utérines Chez la Femme, Notions Classiques et Nouvelles*. Presses Académiques Francophones.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
7. Scotté F., Colonna P., Andrieu J.-M. (2008). *Cancérologie*. Nouvelle édition. Paris: Ellipses.
8. Davies P.C., Lineweaver C. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Physic. Biol.*, 8 (1), 015001.
9. National Cancer Institute. About cancer (2015). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
10. WHO. Cancer (2018). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
11. Gaspar T., Hagège D., Kevers C., Penel C. (1991). When plant teratomas turn into cancers in the absence of pathogens. *Physiologia Plantarum*, 83, 696–701.
12. Doonan J., Hunt T. (1996). Why don't plants get cancer? *Nature*, 380 (6574), 481–482.
13. Rothschild B.M., Tanke D.H., Helbling M. (2003). Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften*, 90 (11), 495–500.
14. Geoffrey C. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed., Sinauer Associates Inc.
15. Clarke B.B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World J. Clin. Oncol.*, 7 (1), 54–86.
16. Tessitore A., Cicciarelli G., Del Vecchio F. et al. (2014). MicroRNAs in the DNA damage/repair network and cancer. *Int. J. Genom.*, 820248.
17. David S. (2002). Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2 (3), 210–219.
18. Stratton M., Campbell P., Futreal P. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458 (7239), 719–724.
19. Croce C.M. (2008). Oncogenes and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 358 (5), 502–511.
20. Sarkar S., Horn G., Moulton K. et al. (2013). Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int. J. Mol. Sci.*, 14 (10), 21087–21113.
21. Levine A., Momand J., Finlay C. (1991). The p53 tumour suppressor gene. *Nature*, 351 (6326), 453–456.
22. Peng Y., Croce C. (2016). The role of MicroRNAs in human cancer. *Sign. Transduct. Targ. Ther.*, 1, 15004.
23. Buder T., Deutsch A., Klink B. et al. (2019). Patterns of tumor progression predict small and tissue-specific tumor-originating niches. *Front. Oncol.*, 8, 668.
24. Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. (2010). Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Develop. Cell*, 18 (6), 884–901.
25. Siddiqui I., Sanna V., Ahmad N., Sechi M. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1348 (1), 20–31.
26. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. (2013). On the origin of cancer metastasis. *Crit. Rev. Oncogen.*, 18 (1–2), 43–73.
27. Qian C.-N., Mei Y., Zhang J. (2017). Cancer metastasis: issues and challenges. *Chin. J. Cancer*, 36 (1), 38.
28. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H., Salhab H.A., Fares Y. (2020). Molecular principles of metastasis: a hall-

28. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H., Salhab H.A., Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited // *Sign. Transduct. Targ. Ther.* 2020. Vol. 5 (1): 28.
29. Wang R.-A., Lu Y.-Y., Fan D.-M. Reasons for cancer metastasis: A holistic perspective // *Mol. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 3 (6). P. 1199–1202.
30. Bakhom S.F., Ngo B., Laughney A.M. et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response // *Nature*. 2018. Vol. 553 (7689). P. 467–472.
31. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies // *Semin. Cancer Biol.* 2015. Vol. 35. P. S185–S198.
32. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression // *Genes Dev.* 2018. Vol. 32 (19–20), 1267–1284.
33. Brown T. *Genomes*. 2nd ed. London: Oxford: Wiley-Liss, 2002.
34. Ucker D.S., Levine J.S. Exploitation of apoptotic regulation in cancer // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9: 241.
35. National Cancer Institute. How Cancer Is Diagnosed (2019). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>. Дата обращения: 26.03.2021.
36. Ziv E., Durack J.C., Solomon S.B. The importance of biopsy in the era of molecular medicine // *Cancer J.* 2016. Vol. 22 (6). P. 418–422.
37. Marshall D., Laberge J.M., Firetag B., Miller T., Kerlan R.K. The changing face of percutaneous image-guided biopsy: molecular profiling and genomic analysis in current practice // *J. Vasc. Interv. Radiology*. 2013. Vol. 24 (8). P. 1094–1103.
38. Palmirotta R., Lovero D., Cafforio P. et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018. Vol. 10. P. 1–24.
39. Alix-Panabières C. The future of liquid biopsy // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7800): S9.
40. Brierley J., Gospodarowicz M., O'Sullivan B. The principles of cancer staging // *eCancer*. 2016. Vol. 10: ed61.
41. Arruebo M., Vilaboa N., Sáez-Gutierrez B. et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies // *Cancers*. 2011. Vol. 3 (3). P. 3279–3330.
42. Falzone L., Salomone S., Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9: 1300.
43. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.-W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions // *Int. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 9 (3). P. 193–199.
44. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer // *Cancer: Disease Control Priorities*. 3rd ed. / eds. by H. Gelband et al. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development, 2015. Vol. 3.
45. Liu M., Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy // *Prec. Clin. Med.* 2018. Vol. 1 (2). P. 65–74.
46. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice // *Nature Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20 (11). P. 651–668.
- mark of cancer revisited. *Sign. Transduct. Targ. Ther.*, 5 (1), 28.
29. Wang R.-A., Lu Y.-Y., Fan D.-M. (2015). Reasons for cancer metastasis: A holistic perspective. *Mol. Clin. Oncol.*, 3 (6), 1199–1202.
30. Bakhom S.F., Ngo B., Laughney A.M. et al. (2018). Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature*, 553 (7689), 467–472.
31. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin. Cancer Biol.*, 35, S185–S198.
32. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.*, 32 (19–20), 1267–1284.
33. Brown T. (2002). *Genomes*. 2nd ed. London: Oxford: Wiley-Liss.
34. Ucker D.S., Levine J.S. (2018). Exploitation of apoptotic regulation in cancer. *Front. Immunol.*, 9, 241.
35. National Cancer Institute. How Cancer Is Diagnosed (2019). Retrieved on March 26, 2021 from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>.
36. Ziv E., Durack J.C., Solomon S.B. (2016). The importance of biopsy in the era of molecular medicine. *Cancer J.*, 22 (6), 418–422.
37. Marshall D., Laberge J.M., Firetag B., Miller T., Kerlan R.K. (2013). The changing face of percutaneous image-guided biopsy: molecular profiling and genomic analysis in current practice. *J. Vasc. Interv. Radiology*, 24 (8), 1094–1103.
38. Palmirotta R., Lovero D., Cafforio P. et al. (2018). Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 10, 1–24.
39. Alix-Panabières C. (2020). The future of liquid biopsy. *Nature*, 579 (7800), S9.
40. Brierley J., Gospodarowicz M., O'Sullivan B. (2016). The principles of cancer staging. *eCancer*, 10, ed61.
41. Arruebo M., Vilaboa N., Sáez-Gutierrez B. et al. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3 (3), 3279–3330.
42. Falzone L., Salomone S., Libra M. (2018). Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front. Pharmacol.*, 9, 1300.
43. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int. J. Med. Sci.*, 9 (3), 193–199.
44. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer. In Gelband H. et al. (eds.) (2015). *Cancer: Disease Control Priorities*. 3rd ed. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development, 3.
45. Liu M., Guo F. (2018). Recent updates on cancer immunotherapy. *Prec. Clin. Med.*, 1 (2), 65–74.
46. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. (2020). A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Rev. Immunol.*, 20 (11), 651–668.
47. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N. et al. (2020). A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Current Oncol.*, 27 (2), S87–S97.

47. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N. et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future // *Current Oncol.* 2020. Vol. 27 (2). P. S87–S97.
48. Christofi T., Baritaki S., Falzone L., Libra M., Zaravinos A. Current perspectives in cancer immunotherapy // *eCancer.* 2019. Vol. 11 (10): 1472.
49. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science, 2002.
50. Chakraborty S., Rahman T. The difficulties in cancer treatment // *eCancer.* 2012. Vol. 6: ed16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мимун Нура — Ph.D., H.D.R., доцент, старший преподаватель Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир); научный сотрудник лаборатории биотехнологий репродукции животных Института ветеринарии (Университет Блidy 1) (Алжир).

Баху Мухамед Вайль — д-р ветеринарии, магистр Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Букхекем Саид — Ph.D., H.D.R., доцент, старший преподаватель Национального института ветеринарии (г. Эль-Хруб, вилайет Константина, Алжир).

Маруф Нуфель Уайль — д-р ветеринарии, магистр Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Келеф Джамель — Ph.D., H.D.R., профессор Национальной высшей школы ветеринарии (г. Алжир, Алжир).

Каиди Рашид — Ph.D., H.D.R., профессор Института ветеринарии (Университет Блidy 1, Алжир).

Образец цитирования: Мимун Н., Баху М.В., Букхекем С., Маруф Н.О., Келеф Д., Каиди Р. Рак (краткий обзор) // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021. № 2. С. 77–103.

48. Christofi T., Baritaki S., Falzone L., Libra M., Zaravinos A. (2019). Current perspectives in cancer immunotherapy. *Cancers*, 11 (10), 1472.
49. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. (2002). *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science.
50. Chakraborty S., Rahman T. (2012). The difficulties in cancer treatment. *eCancer.* 6, ed16.

ABOUT THE AUTHORS

Mimoun Nora — Ph.D., H.D.R., Senior Lecturer, Associate Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria); Permanent Researcher, Laboratory of Biotechnologies related to Animal Reproduction, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Bahouh Mohamed Wail — D.V.M., M.S., National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Boukhechem Said — Ph.D., H.D.R., Senior Lecturer, Associate Professor, National Institute of Veterinary Medicine (El-Khroub, Constantine, Algeria).

Marouf Noufel Ouail — D.V.M., M.S., National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Khelef Djamel — Ph.D., H.D.R., Full Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Kaidi Rachid — Ph.D., H.D.R., Full Professor, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1 (Algeria).

Citation example: Mimoun N., Bahouh M.W., Boukhechem S., Marouf N.O., Khelef D., Kaidi R. (2021). Cancer at a glance. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 77–103.

Параметры спермограммы и генетические аномалии

Епанчинцева Е.А.^{1,2}, Селятицкая В.Г.¹, Максимова Ю.В.³, Кноль С.А.⁴

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

²ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины», группа компаний «Мать и дитя» (Новосибирск)

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

Spermogram parameters and genetic abnormalities

Epanchintseva E.A.^{1,2}, Selyatitskaya V.G.¹, Maksimova Yu.V.³, Knol' S.A.⁴

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

²Novosibirsk Center for Reproductive Medicine LLC, Mother and Child, group of companies (Novosibirsk)

³Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

⁴City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Распространенность генетических аномалий у мужчин с бесплодием составляет 5.8 % ($n = 9766$), из них 4.2 % — аномалии половых хромосом и 1.5 % — аутосомные аномалии; в РФ этот показатель варьирует в пределах от 4.72 % ($n = 539$) (Новосибирск) до 10.78 % ($n = 204$) (Санкт-Петербург, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта) — процент выявляемости, вероятно, зависит от концентрации пациентов в специализированных учреждениях. Учитывая высокую частоту встречаемости генетических аномалий у бесплодных мужчин, необходимо правильно подбирать методы диагностики в соответствии с конкретной клинической ситуацией. При снижении концентрации сперматозоидов менее 10 млн/мл рекомендуется проведение кариотипирования, при концентрации менее 5 млн/мл необходим поиск делеций в локусе AZF, при тяжелых нарушениях сперматогенеза — поиск мутаций в гене *CFTR*. Для подтверждения генетически обусловленной астенозооспермии требуется проведение электронной микроскопии сперматозоидов.

Учитывая развитие вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе активное использование интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, и взаимосвязь патологии сперматозоидов с тяжелыми генетически обусловленными заболеваниями, необходимо информировать потенциальных родителей о рисках для здоровья будущих детей, которые несет использование такого материала.

Ключевые слова: мужское бесплодие, концентрация сперматозоидов, олигозооспермия, подвижность сперматозоидов, астенозооспермия, морфология сперматозоидов, тератозооспермия, фрагментация ДНК сперматозоидов, кариотип, мутация, AZF, *CFTR*.

ABSTRACT

The prevalence of genetic abnormalities in men with infertility is 5.8% ($n = 9766$), of which 4.2% are sex chromosome abnormalities and 1.5% are autosomal abnormalities. In the Russian Federation, this indicator varies from 4.72% ($n = 539$) (Novosibirsk) to 10.78% ($n = 204$) (St. Petersburg, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott) — the percentage of detectability probably depends on the concentration of patients in specialized institutions. Given the high frequency of genetic abnormalities in infertile men, it is necessary to correctly select diagnostic

Поступила 08.02.2021
Принята 15.03.2021

Автор, ответственный за переписку
Максимова Юлия Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: 164706@mail.ru

Received 08.02.2021
Accepted 15.03.2021

Corresponding author
Maksimova YuLia Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: 164706@mail.ru

methods in accordance with the specific clinical situation. When the concentration of spermatozoa decreases to less than 10 million/ml, karyotyping is recommended; at a concentration of less than 5 million/ml, the search for AZF deletions is necessary; in severe disorders of spermatogenesis — the detection of mutations in the cystic fibrosis gene (*CFTR*). To confirm genetically determined asthenozoospermia, the electron microscopy of spermatozoa is required.

Taking into account the development of assisted reproductive technologies, including the active use of intracytoplasmic sperm injection and the relationship of sperm pathology with severe genetically determined diseases, it is necessary to inform potential parents what risks to the health of future children the use of such material carries.

Keywords: male infertility, sperm concentration, oligozoospermia, sperm motility, asthenozoospermia, sperm morphology, teratozoospermia, sperm DNA fragmentation, karyotype, mutation, AZF, *CFTR*.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям мужское бесплодие является многофакторной патологией и требует мультидисциплинарного подхода при выборе методов диагностики и лечения (Европейская ассоциация урологов, 2000) [1]. На долю идиопатического мужского бесплодия приходится около 30–40 % в структуре мужского бесплодия и предполагается, что оно может быть вызвано несколькими факторами, одни из которых — генетические и эпигенетические аномалии [2]. Распространенность генетических аномалий у мужчин с бесплодием составляет 5.8 % ($n = 9766$), из них 4.2 % — аномалии половых хромосом и 1.5 % — ауtosомные аномалии [2, 3]. В РФ этот показатель варьировал от 4.72 % ($n = 539$) (Новосибирск [4]) до 10.78 % ($n = 204$) (Санкт-Петербург, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта [5]); процент выявляемости, вероятно, зависит от концентрации пациентов в специализированных учреждениях. В общей популяции у младенцев мужского пола распространенность генетических аномалий составила всего 0.38 % ($n = 94\,465$), что в 15 раз меньше, чем у бесплодных мужчин, из них 0.14 % — аномалии половых хромосом и 0.25 % — ауtosомные аномалии [6].

В Японии проанализировали кариотипы 1790 мужчин с бесплодием: частота хромосомных аномалий составила 12.6 %, из них у 3.6 % был выявлен синдром Кляйнфельтера, у 7 % — ауtosомные аномалии, у 2 % — другие аномалии половых хромосом [7]. В Нидерландах когорту мужчин с бесплодием (1223 чел.) разделили на две группы: с азооспермией и без нее. Оказалось, что при бесплодии с азооспермией частота хромосомных аномалий заметно выше — 15.2 %, чем при бесплодии без азооспермии — 2.3 % [8]. Тогда как в Испании при обследовании 787 пациентов центра репродукции аномалии кариотипа обнаружили у 14.8 % в группе с тяжелым мужским бесплодием [9].

INTRODUCTION

According to modern concepts, male infertility is a multifactorial pathology and requires a multidisciplinary approach when choosing methods of diagnosis and treatment (European Association of Urology, 2000) [1]. The idiopathic male infertility accounts for about 30–40% in the structure of male infertility, and it is assumed that several factors are responsible, one of which is genetic and epigenetic abnormalities [2]. The prevalence of genetic abnormalities in infertile men is 5.8% ($n = 9766$), of which 4.2% are sex chromosome abnormalities and 1.5% are autosomal abnormalities [2, 3]. In the Russian Federation, this indicator varied from 4.72% ($n = 539$) (Novosibirsk [4]) to 10.78% ($n = 204$) (St. Petersburg, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott [5]); the detection percentage is likely to depend on the concentration of patients in specialized institutions. In the general population of male infants, the prevalence of genetic abnormalities was only 0.38% ($n = 94\,465$), which is 15 times less than in infertile men, of which 0.14% were sex chromosome abnormalities and 0.25% — autosomal anomalies [6].

In Japan, the karyotypes of 1790 infertile men were analyzed: the frequency of chromosomal abnormalities was 12.6%, of which 3.6% had Klinefelter's syndrome, 7% had autosomal abnormalities, and 2% had other sex chromosome anomalies [7]. In the Netherlands, a cohort of infertile men (1223 individuals) was divided into two groups: with and without azoospermia. It turned out that in infertility with azoospermia, the frequency of chromosomal abnormalities is noticeably higher — 15.2%, than in infertility without azoospermia — 2.3% [8]. Whereas in Spain, among 787 patients examined in the clinic of assisted reproduction, the karyotype abnormalities were found in 14.8% in the group with severe male infertility [9].

In Brazil, 1236 karyotypes of fertile and infertile couples who applied to 2 different reproduc-

В Бразилии проанализировали 1236 кариотипов пациентов с бесплодием и без, обратившихся в государственный и коммерческий центры репродукции [10]. Авторы не нашли различий между группами с бесплодием и без, но обращает на себя внимание различие в доле нормальных кариотипов в государственном центре (81.6 %) и коммерческом (93.2 %). В Турции в государственном центре, анализируя группу из 274 чел. (151 женщина и 123 мужчины), получили сопоставимую с Бразилией долю нормальных кариотипов (79.7 %) [11]. Но у них оказался очень высокий процент лиц с синдромом Кляйнфельтера (10.5 % от общей выборки пациентов и 23.6 % от числа всех мужчин). А согласно одному из обзоров, посвященных нейропсихологическим и социально-экономическим аспектам синдрома Кляйнфельтера [12], больные с этим синдромом в среднем имеют более низкий социально-экономический статус и часто нуждаются в психологической помощи и когнитивной терапии.

Согласно результатам исследования, проведенного среди пациентов киевской репродуктивной клиники (3414 чел.: 1741 женщина и 1673 мужчины), хромосомные аномалии выявлены в 2.37 % случаев [13]. Сбалансированные структурные хромосомные аномалии преобладали над числовыми аномалиями и составили 80.2 % от числа всех хромосомных аномалий, обнаруженных в исследуемой группе.

Среди кариотипов пациентов клиник экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), классифицируемых как нормальные, имеется значительная доля кариотипов с нормальным полиморфизмом. Как правило, эти изменения затрагивают прицентромерный С-хроматин хромосом 1, 9 и 16, а также сочетанные варианты. Кроме того, встречаются и другие варианты полиморфизма, такие как увеличение спутниковых нитей и спутников акроцентрических хромосом. На данный момент времени такие изменения классифицируют как нормальный полиморфизм. Но в литературе появляется все больше свидетельств о роли полиморфных блоков С-хроматина в процессе мейоза при образовании гамет [14]. Есть также данные о влиянии нарушений синаптонемных комплексов гетерохроматиновых блоков нецентромерных регионов на фертильность, особенно это касается 1, 9, 15, 16, 21-й X и Y хромосом [15]. N. Kosyakova et al. не нашли убедительных доказательств связи 24 гетероморфных вариантов на хромосоме 9 с бесплодием [16]. В иссле-

tion centers, state and commercial, were analyzed [10]. The authors did not find differences between the groups with and without infertility, but the difference in the proportion of normal karyotypes in the state center (81.6%) and commercial (93.2%) is noteworthy. In Turkey, when analyzing a group of 274 individuals (151 women and 123 men) from the state center, a proportion of normal karyotypes comparable to that of Brazil (79.7%) was obtained [11]. But they had a very high percentage of Klinefelter's patients (10.5% of the total sample of patients and 23.6% of all men). And according to one of the reviews devoted to the neuropsychological and socioeconomic aspects of Klinefelter's syndrome [12], patients with this syndrome, on average, have a lower socioeconomic status and often require psychological assistance and cognitive therapy.

According to the results of a study of the Kiev reproductive clinic's patients (3414 individuals: 1741 women and 1673 men), chromosomal abnormalities were diagnosed in 2.37% of cases [13]. Balanced structural chromosomal abnormalities prevailed over numerical, and accounted for 80.2% of all chromosomal abnormalities in the study group.

Among the karyotypes of patients from in vitro fertilization (IVF) clinics, classified as normal, there is a significant proportion of karyotypes with normal polymorphism. As a rule, these changes affect the pericentromeric C-chromatin of chromosomes 1, 9, and 16, as well as combined variants. In addition, there are other variants of polymorphism, such as an increase in satellite stalks and satellites of acrocentric chromosomes. At this point in time, such changes are classified as normal polymorphism. However, there is more and more evidence in the literature on the role of polymorphic blocks of C-chromatin in the process of meiosis during the formation of gametes [14]. There are also data on the effect of disorders in the synaptonemal complexes of heterochromatin blocks in non-centromeric regions on fertility, especially for the chromosomes 1, 9, 15, 16, 21 of X and Y type [15]. N. Kosyakova et al. did not find convincing evidence for the association of 24 heteromorphic variants on chromosome 9 with infertility [16]. The study included 334 carriers (189 women and 139 men, there were no data on the gender of 6 carriers) of heterochromatin variants on chromosome 9 (192 patients from Western Europe and 142 — from Eastern), who were performed a 3-color FISH test (region 9p12 — 9q13 ~ 21.1 with 8 locus-specific probes). The most frequent were pericentric inversions (49.4%), 9qh-var-

дование включили 334 носителя (189 женщин и 139 мужчин, данных о половой принадлежности 6 носителей не было) гетерохроматинных вариантов на хромосоме 9 (192 пациента из Западной Европы и 142 из Восточной), которым был проведен 3-цветный FISH-тест (регион 9p12 – 9q13~21.1 с 8 локус-специфическими пробами). Наиболее часто встречались перичентрические инверсии (49.4 %), варианты: 9qh (23.9 %), 9ph (11.4 %), cenh (8.2 %), дицентрический (3.8 %) и дубликатный (3.3 %). Три из 24 вариантов чаще выявлялись у пациентов из Западной Европы по сравнению с пациентами из Восточной [16].

Испанские ученые пришли к выводу, что у мужчин с бесплодием имеется значительный процент мейотических аномалий в метафазе I мейоза, связанных со средними и большими хромосомами. Но количество и тип нарушений различаются между разными клетками одного и того же индивидуума, что предполагает сосуществование клеточных линий с нормальным поведением в мейозе и с отклонениями. Кроме того, хромосомные аномалии в метафазе мейоза оказались тесно связаны с олигозооспермией у пациентов и/или с полиморфными вариантами в их кариотипе [17].

Учитывая высокую частоту встречаемости генетических аномалий у бесплодных мужчин, необходимо четко дифференцировать, в каких клинических случаях необходимо проводить диагностический поиск.

КОНЦЕНТРАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Достаточно давно описана взаимосвязь между концентрацией сперматозоидов и генетическими патологиями. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с мужским бесплодием проводить кариотипирование следует при снижении концентрации сперматозоидов менее 10 млн/мл [1, 18]; при концентрации менее 5 млн/мл необходим поиск делеций в локусе AZF; при тяжелых нарушениях сперматогенеза – поиск мутации в гене муковисцидоза (*CFTR*), с дальнейшим решением вопроса о необходимости проведения предимплантационной диагностики/скрининга в лечебных циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или использования донорской спермы. Также при наличии в анамнезе у супруги повторных спонтанных аборт, пороков развития или умственной отсталости у детей необходимо определение ка-

иантов (23.9%), 9ph-variants (11.4%), cenh (8.2%), dicentric- (3.8%) and duplication-variants (3.3%). Three of the 24 variants were more common in patients from Western Europe than in patients from Eastern Europe [16].

Spanish scientists concluded that infertile men have a significant percentage of meiotic abnormalities in metaphase I of meiosis associated with medium and large chromosomes. But the number and type of disorders differ between different cells of the same individual, which suggests the coexistence of cell lines with normal behavior in meiosis and having abnormalities. In addition, chromosomal abnormalities in the metaphase of meiosis were closely associated with oligozoospermia in patients and/or with polymorphic variants in their karyotype [17].

Given the high incidence of genetic abnormalities in infertile men, it is necessary to clearly differentiate in which clinical cases it is necessary to conduct a diagnostic search.

SPERM CONCENTRATION AND GENETIC ABNORMALITIES

The relationship between sperm concentration and genetic abnormalities has been described for a long time. According to Russian and foreign clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with male infertility, karyotyping should be performed when the concentration of sperm is less than 10 million/ml [1, 18]; at a concentration of less than 5 million/ml, it is necessary to search for deletions at the AZF locus; in severe spermatogenesis disorders, it is necessary to search for a mutation in the cystic fibrosis gene (*CFTR*), with a further decision on the need for preimplantation genetic diagnosis/screening in treatment cycles of assisted reproductive technologies (ART) or the use of donor sperm. Also, if a spouse has a past history of repeated spontaneous abortions, malformations or mental retardation in children, it is necessary to determine the karyotype of a man regardless of sperm concentration [1, 18].

SPERM MOTILITY AND GENETIC ABNORMALITIES

The cases of genetically determined asthenozoospermia were described [19]. In genetic forms, either total immotility of spermatozoa or the motility of single spermatozoa is observed. Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetically heterogeneous disease with an autosomal recessive mode of inheritance characterized by sperm abnormalities

риотипа мужчины независимо от концентрации сперматозоидов [1, 18].

ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Описаны случаи генетически обусловленной астенозооспермии [19]. При генетических формах наблюдается либо тотальная неподвижность сперматозоидов, либо подвижность единичных сперматозоидов. Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся аномалиями сперматозоидов в виде отсутствия наружных или внутренних «динеиновых ручек», центральной пары микротрубочек, а также других жгутиковых структур, в том числе ресничек респираторных тканей [20]. Дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) жгутиков сперматозоидов — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся хаотичным расположением колонн и ребер фиброзной оболочки в аксонеме жгутика сперматозоида [21]. Метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) позволяет оплодотворить яйцеклетку у мужчин с выраженной астенозооспермией, однако необходимо помнить, что у пациентов с ПЦД в 200 раз по сравнению с общей популяцией повышен риск возникновения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Малочисленность случаев ИКСИ при ДФО, закончившихся рождением ребенка, не позволяет сделать выводы о частоте передачи цилиарных аномалий [23]. Также описана взаимосвязь между семейными случаями множественных морфологических аномалий жгутиков сперматозоидов (MMAF) и мутациями в гене *DNAH1* [24]. Для диагностики генетически обусловленной астенозооспермии необходимо проведение электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС).

МОРФОЛОГИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Взаимосвязь между морфологическим строением сперматозоидов и генетическими аномалиями дискуссионна, однако есть исследования о взаимосвязи глобулозооспермии с гомозиготной делецией в гене *DPY19L2* [25, 26] и мутациями в гене *SPATA16* [26, 27]. Глобулозооспермия характеризуется полным отсутствием либо очень маленькой акросомой, отсутствием перинуклеарной теки между акросомой и оболочкой. Кроме того, отсутствует фактор активации ооцитов (фосфолипаза C) и не запускается внутри-

in the form of the absence of external or internal dynein arms, a central pair of microtubules, as well as other flagellar structures, including cilia of respiratory tissues [20]. Dysplasia of the fibrous sheath (DFS) of sperm flagella is a genetically determined disease characterized by a disorganization of columns and ribs of the fibrous sheath in the axoneme of the sperm flagellum [21]. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) allows the fertilization of an egg in men with severe asthenozoospermia, but it should be remembered that patients with PCD have a 200-fold increased risk of bronchopulmonary and cardiovascular diseases compared to the general population [22]. The small number of ICSI cases in DFS, ending with the birth of an infant, does not allow drawing conclusions about the frequency of transmission of cilia anomalies [23]. The relationship between familial cases of multiple morphological abnormalities of sperm flagella (MMAF) and mutations in the *DNAH1* gene has also been described [24]. To diagnose genetically determined asthenozoospermia, it is necessary to carry out electron microscopy of spermatozoa (EMIS).

SPERM MORPHOLOGY AND GENETIC ABNORMALITIES

The relationship between the morphological structure of spermatozoa and genetic abnormalities is debatable; however, there are studies on the relationship of globulozoospermia with a homozygous deletion in the *DPY19L2* gene [25, 26] and mutations in the *SPATA16* gene [26, 27]. Globulozoospermia is characterized by the complete absence or very small acrosome, the absence of the perinuclear theca between the acrosome and the sheath. In addition, there is no sperm oocyte activation factor (phospholipase C), that activates oocytes, and the intracellular transport of Ca^{2+} is not triggered, as a result of which a disturbance in meiotic division in a fertilized egg ensues [28]. Also, these patients are often diagnosed with an increased level of sperm DNA fragmentation [29]. There are individual works indicating that biallelic *SUN5* mutations cause autosomal recessive acephalic spermatozoa syndrome [30] characterized by either motile spermatozoa with small heads, or only motile flagella with single, separately lying heads, or complete absence of heads in the ejaculate. These disorders arise due to the fragility of the head — neck junction because of a defect in the basal body of the flagellum, which consists of 2 perpendicular centrioles involved in the formation of the spindle of the first mitotic division [16]. Natural

клеточный транспорт Ca^{2+} , вследствие чего происходит нарушение мейотического деления в оплодотворенной яйцеклетке [28]. Также у этих пациентов часто диагностируется повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов [29]. Есть отдельные работы, свидетельствующие, что биаллельные мутации гена *SUN5* вызывают аутосомно-рецессивный синдром ацефальных сперматозоидов [30], характеризующийся либо подвижными сперматозоидами с микроголовками, либо только подвижными жгутиками с одиночными, отдельно лежащими головками, либо полным отсутствием головок в эякуляте. Эти нарушения возникают вследствие хрупкости соединения голова — шея из-за дефекта базального тельца жгутика, состоящего из 2 перпендикулярных центриолей, участвующих в создании веретена первого митотического деления [16]. Естественная фертилизация у таких пациентов невозможна, однако описаны единичные беременности после комбинации ВРТ: ЭКО + ИКСИ [31]. Для диагностики нарушений необходимо проведение анализа морфологического строения сперматозоидов по строгим критериям Крюгера.

ИНДЕКС ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ

Фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) — наиболее частое ультраструктурное изменение сперматозоидов, вследствие одно- и двухцепочечных разрывов молекулы ДНК, что связано с уменьшением содержания в хромосомах протаминов — специальных белков, защищающих молекулу ДНК от внешних повреждений [32]. ФДС оказывает влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты, снижая частоту наступления беременности в циклах ЭКО/ИКСИ [33–36].

По результатам метаанализа 2018 г., изучавшего данные о 2883 инфертильных (средний возраст 35.22 ± 4.31 года) и 1294 фертильных мужчинах (средний возраст 34.24 ± 3.03 года), у бесплодных мужчин были ниже количество и подвижность сперматозоидов и значительно выше индекс ФДС ($p < 0.001$) [37]. По данным российских исследований повышенный уровень ФДС встречается приблизительно у 60 % мужчин со стажем бесплодия 5 лет [38].

Данные о взаимосвязи ФДС с нарушениями кариотипа разнятся. Так, согласно Е.М. Шильниковой для пациентов с аномалиями кариотипа ($n = 22$) характерен как широкий диапазон ва-

фертилизации в таких пациентах невозможно, however, single pregnancies after the combination of ART: IVF + ICSI have been described [31]. To diagnose disorders, it is necessary to analyze the morphological structure of sperm according to the Kruger's strict criteria.

SPERM DNA FRAGMENTATION INDEX AND GENETIC ABNORMALITIES

Sperm DNA fragmentation (SDF) is the most frequent ultrastructural change in spermatozoa due to single- and double-strand DNA breaks, which is associated with a decrease in the content of protamines in chromosomes — special proteins that protect the DNA molecule from external damage [32]. SDF affects the early stages of embryonic development, especially the formation of blastocyst, thus reducing the frequency of pregnancy in IVF/ICSI cycles [33–36].

According to the 2018 meta-analysis, which studied data on 2883 infertile (mean age 35.22 ± 4.31 years) and 1294 fertile men (mean age 34.24 ± 3.03 years), infertile men had lower sperm count and motility and significantly higher SDF index ($p < 0.001$) [37]. According to Russian studies, an increased level of SDF occurs in approximately 60% of men with 5 years of infertility history [38].

Data on the relationship between SDF and karyotype disorders vary. So, according to E.M. Shilnikova, the patients with karyotype abnormalities ($n = 22$) are characterized by both a wide range of variation of all parameters of spermologic analysis and fragmentation of sperm DNA [5]. In foreign literature, there are publications about the absence of differences in the degree of DNA fragmentation between groups with karyotype abnormalities and the control group [39]. And there are directly opposite data, according to which patients with balanced translocations have a significantly higher level of sperm DNA fragmentation compared to healthy sperm donors [40].

CONCLUSION

Taking into account the development of ART, including the active use of ICSI, and the relationship of sperm pathology with severe genetically determined diseases, it is necessary to inform potential parents what risks to the health of future children are carried by the use of such material.

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

рырования всех параметров спермиологического анализа, так и фрагментация ДНК сперматозоидов [5]. В зарубежной литературе есть публикации об отсутствии различий в степени фрагментации ДНК между группами с аномалиями кариотипа и контрольной [39]. И есть прямо противоположные данные, согласно которым у пациентов со сбалансированными транслокациями достоверно выше уровень фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению со здоровыми донорами спермы [40].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Association of Urology. Guidelines. Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho et al. URL: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>. Дата обращения: 01.03.2021.
2. Jonson M.D. Genetic risk of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70 (3). P. 397–411.
3. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009. 240 с.
4. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Максимова Ю.В. и др. Распространенность генетических аномалий, ассоциированных с мужским бесплодием, у пациентов Новосибирской области // *Мед. генетика*. 2015. № 2. С. 56–57.
5. Шильникова Е.М. Генетические и эпигенетические особенности генома сперматозоида и их влияние на раннее эмбриональное развитие человека: дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2015. 144 с.
6. Van Assche E.V., Bonduelle M., Tournaye H. et al. Cytogenetics of infertile men // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11 (4). С. 1–24.
7. Nakamura Y., Kitamura M., Nishimura K. et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men // *Int. J. Urol.* 2001. Vol. 8 (2). P. 49–52.
8. Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27 (9). P. 2850–2856.
9. Tovar R.S., Espinosa J.B., García G.G., Romo M.M., Usabiaga R.A. Prevalence of chromosomal alterations in infertile patients studied in a clinic of assisted reproduction // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2009. Vol. 77 (3). P. 128–135.
10. Campanho C. de L., Heinrich J.K., Couto E., Barini R. Subfertility phenotype, chromosome polymorphism and conception failures // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011. Vol. 33 (5). P. 246–251.
11. Okay A.C., Isilay O., Fatma D., Munis D. Cytogenetic results of patients with infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do heterochromatin polymorphisms affect fertility? // *J. Reprod. Infertil.* 2010. Vol. 11 (3). P. 179–181.
12. Skakkebaek A., Wallentin M., Gravholt C.H. Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syn-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая развитие ВРТ, в том числе активное использование ИКСИ, и взаимосвязь патологии сперматозоидов с тяжелыми генетически обусловленными заболеваниями, необходимо информировать потенциальных родителей о рисках для здоровья будущих детей, которые несет применение такого материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. European Association of Urology. Guidelines. Sexual and Reproductive Health / A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho et al. Retrieved on March 1, 2021 from <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>.
2. Jonson M.D. (1998). Genetic risk of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil. Steril.*, 70 (3), 397–411.
3. Soukhikh G.T., Bozhedomov V.A. (2009). *Male Infertility*. Moscow, 240 p. In Russ.
4. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Maksimova Yu.V. et al. (2015). The prevalence of genetic anomalies associated with male infertility in patients of the Novosibirsk region. *Medical Genetics*, 2, 56–57. In Russ.
5. Shilnikova E.M. (2015). Genetic and epigenetic features of the sperm genome and their impact on early embryonic human development: Cand. Sci. (Bio.) Thesis. St. Petersburg, 144 p. In Russ.
6. Van Assche E.V., Bonduelle M., Tournaye H. et al. (1996). Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 11 (4), 1–24.
7. Nakamura Y., Kitamura M., Nishimura K. et al. (2001). Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int. J. Urol.*, 8 (2), 49–52.
8. Dul E.C., van Echten-Arends J., Groen H. et al. (2012). Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes. *Hum. Reprod.*, 27 (9), 2850–2856.
9. Tovar R.S., Espinosa J.B., García G.G., Romo M.M., Usabiaga R.A. (2009). Prevalence of chromosomal alterations in infertile patients studied in a clinic of assisted reproduction. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 77 (3), 128–135.
10. Campanho C. de L., Heinrich J.K., Couto E., Barini R. (2011). Subfertility phenotype, chromosome polymorphism and conception failures. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 33 (5), 246–251.
11. Okay A.C., Isilay O., Fatma D., Munis D. (2010). Cytogenetic results of patients with infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do heterochromatin polymorphisms affect fertility? *J. Reprod. Infertil.*, 11 (3), 179–181.
12. Skakkebaek A., Wallentin M., Gravholt C.H. (2015). Neuropsychology and socioeconomic aspects of Klinefelter syndrome: new developments. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 22 (3), 209–216.

- drome: new developments // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. Vol. 22 (3). P. 209–216.
13. Пилип Л.Я., Спиненко Л.А., Верхогляд Н.В., Каше-
варова А.А., Зукин В.Д. Хромосомные аномалии у
пациентов с бесплодием // *Цитология i генетика.*
2015. Т. 49, № 3. С. 33–39.
14. Madon P.F., Althalye A.S., Parikh F.R. Polymorphic
variants on chromosomes play a significant role in in-
fertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 11 (6).
P. 726–732.
15. Codina-Pascual M., Navarro J., Oliver-Bonet M. et al.
Behaviour of human heterochromatic regions during
the synapsis of homologous chromosomes // *Hum. Re-
prod.* 2006. Vol. 21 (6). P. 1490–1497.
16. Kosyakova N., Grigorian A., Liehr T. et al. Hetero-
morphic variants of chromosome 9 // *Mol. Cytogenet.*
2013. Vol. 6 (1). Art. number: 14.
17. Sarrate Z., Vidal F., Blanco J. Meiotic abnormalities
in metaphase I human spermatocytes from infertile
males: frequencies, chromosomes involved, and the
relationships with polymorphic karyotype and semi-
nal parameters // *Asian J. Androl.* 2014. Vol. 16 (6).
P. 838–844.
18. Мужское бесплодие: Клинические рекомендации.
Российское общество урологов. 2019. URL: [https://
www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A
%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5
%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4
%D0%B8%D0%B5%202019%20\(pdf.io\).pdf](https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%202019%20(pdf.io).pdf). Дата
обращения: 01.03.2021.
19. Брагина Е.Е., Бочарова Е.Н. Количественное
электронно-микроскопическое исследование спер-
матозоидов при диагностике мужского бесплодия //
Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 15 (1).
С. 41–50.
20. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. Primary
ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis re-
veals extensive locus heterogeneity // *Eur. J. Hum. Gen-
et.* 2000. Vol. 8. P. 109–118.
21. Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C. et al. Ultrastruc-
tural pathology of the sperm flagellum: association be-
tween flagellar pathology and fertility prognosis in se-
verely asthenozoospermic men // *Hum. Reprod.* 1998.
Vol. 13 (9). P. 2521–2526.
22. Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. Congenital
heart disease and other heterotaxic defects in a large co-
hort of patients with primary ciliary dyskinesia // *Circu-
lation.* 2007. Vol. 115 (22). P. 2814–2821.
23. Dávila Garza S.A., Patrizio P. Reproductive outcomes
in patients with male infertility because of Klinefelter's
syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm,
dysplasia fibrous sheath, and "stump" tail sperm: an up-
dated literature review // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*
2013. Vol. 25 (3). P. 229–246.
24. Amiri-Yekta A., Coutton C., Kherraf Z.E. et al. Whole-
exome sequencing of familial cases of multiple mor-
phological abnormalities of the sperm flagella (MMAF)
reveals new *DNAH1* mutations // *Hum. Reprod.* 2016.
Vol. 31 (12). P. 2872–2880.
25. Liu X., Han R., Ma J. et al. Mutation analysis and treat-
ment of a case with globozoospermia // *Zhonghua Yi
Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2017. Vol. 34 (5). P. 764–766.
26. Ghédir H., Ibala-Romdhane S., Okutman O. et al. Iden-
tification of a new *DPY19L2* mutation and a better defi-
nition of *DPY19L2* deletion breakpoints
13. Pylyp L.Y., Spinenko L.O., Verhoglyad N.V., Kasheva-
rova O.O., Zukin V.D. (2015). Chromosomal abnormal-
ities in patients with infertility. *Tsitol. Genet.*, 49 (3),
33–39.
14. Madon P.F., Althalye A.S., Parikh F.R. (2005). Poly-
morphic variants on chromosomes play a significant
role in infertility. *Reprod. Biomed. Online*, 11 (6), 726–
732.
15. Codina-Pascual M., Navarro J., Oliver-Bonet M. et al.
(2006). Behaviour of human heterochromatic regions
during the synapsis of homologous chromosomes. *Hum. Reprod.*, 21 (6), 1490–1497.
16. Kosyakova N., Grigorian A., Liehr T. et al. (2013). Het-
eromorphic variants of chromosome 9. *Mol. Cytogen-
et.*, 6 (1). Art. number: 14.
17. Sarrate Z., Vidal F., Blanco J. (2014). Meiotic abnor-
malities in metaphase I human spermatocytes from
infertile males: frequencies, chromosomes involved,
and the relationships with polymorphic karyotype and
seminal parameters. *Asian J. Androl.*, 16 (6), 838–844.
18. Male infertility: Clinical guidelines. Russian Soci-
ety of Urology (2019). Retrieved on March 1, 2021
from [https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/
Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5
%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4
%D0%B8%D0%B5%202019%20\(pdf.io\).pdf](https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%91%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%202019%20(pdf.io).pdf).
19. Bragina Ye.Ye., Bocharova Ye.N. (2014). Quantitative
electron microscopic examination of sperm for male
infertility diagnosis. *Andrology and Genital Surgery*,
15 (1), 41–50.
20. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. (2000).
Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage
analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur. J.
Hum. Genet.*, 8, 109–118.
21. Chemes H.E., Olmedo S.B., Carrere C. et al. (1998). Ul-
trastructural pathology of the sperm flagellum: associ-
ation between flagellar pathology and fertility prognos-
is in severely asthenozoospermic men. *Hum. Reprod.*,
13 (9), 2521–2526.
22. Kennedy M.P., Omran H., Leigh M.W. et al. (2007).
Congenital heart disease and other heterotaxic defects
in a large cohort of patients with primary ciliary dyski-
nesia. *Circulation*, 115 (22), 2814–2821.
23. Dávila Garza S.A., Patrizio P. (2013). Reproductive
outcomes in patients with male infertility because of
Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-
head sperm, dysplasia fibrous sheath, and "stump" tail
sperm: an updated literature review. *Curr. Opin. Ob-
stet. Gynecol.*, 25 (3), 229–246.
24. Amiri-Yekta A., Coutton C., Kherraf Z.E. et al. (2016).
Whole-exome sequencing of familial cases of multiple
morphological abnormalities of the sperm flagella
(MMAF) reveals new *DNAH1* mutations. *Hum. Re-
prod.*, 31 (12), 2872–2880.
25. Liu X., Han R., Ma J. et al. (2017). Mutation analysis
and treatment of a case with globozoospermia. *Zhong-
hua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 34 (5), 764–766.
26. Ghédir H., Ibala-Romdhane S., Okutman O. et al.
(2016). Identification of a new *DPY19L2* mutation and
a better definition of *DPY19L2* deletion breakpoints

- nitition of *DPY19L2* deletion breakpoints leading to globozoospermia // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22 (1). P. 35–45.
27. ElInati E., Fossard C., Okutman O. et al. A new mutation identified in *SPATA16* in two globozoospermic patients // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33 (6). P. 815–820.
 28. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифудин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований // *Андрология и генитальная хирургия.* 2015. Т. 16, № 3. С. 29–39.
 29. De Braekeleer M., Nguyen M.H., Morel F., Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32 (4). P. 615–623.
 30. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. Biallelic *SUN5* mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 99 (4). P. 942–949.
 31. Gambera L., Falcone P., Mencaglia L. et al. Intracytoplasmic sperm injection and pregnancy with decapitated sperm // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93 (4). P. 1347.e7–1347.e12.
 32. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов — необходимость для современной клинической практики // *Андрология и генитальная хирургия.* 2020. Т. 21, № 1. С. 14–21.
 33. Agarwal A., Said T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 9 (4). P. 331–345.
 34. Seli E., Sakkas D. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11 (4). P. 337–349.
 35. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E.M. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes // *Reprod. Biomed. Online.* 2011. Vol. 23 (6). P. 724–734.
 36. Dada R., Mahfouz R.Z., Kumar R. et al. A comprehensive work up for an asthenozoospermic man with repeated intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure // *Andrologia.* 2011. Vol. 43 (5). P. 368–372.
 37. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management — meta-analyses // *Reprod. Biomed. Online.* 2018. Vol. 37 (3). P. 315–326.
 38. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. и др. Количественные и качественные нарушения в спермограмме и дополнительных анализах эякулята у мужчин из бесплодных пар // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23, № 6. С. 90–96.
 39. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M., Lukaszuk M., Lukaszuk K. Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2015. Vol. 53 (4). P. 314–321.
 40. Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N. et al. Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons — carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT) // *BMC Med. Genom.* 2019. Vol. 12 (1). Art. number: 30 (2019).
 - leading to globozoospermia. *Mol. Hum. Reprod.*, 22 (1), 35–45.
 27. ElInati E., Fossard C., Okutman O. et al. (2016). A new mutation identified in *SPATA16* in two globozoospermic patients. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 33 (6), 815–820.
 28. Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. (2015). Genetically determined patozoospermia. Literature review and research results. *Andrology and Genital Surgery*, 16(3), 29–39.
 29. De Braekeleer M., Nguyen M.H., Morel F., Perrin A. (2015). Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 32 (4), 615–623.
 30. Zhu F., Wang F., Yang X. et al. (2016). Biallelic *SUN5* mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 99 (4), 942–949.
 31. Gambera L., Falcone P., Mencaglia L. et al. (2010). Intracytoplasmic sperm injection and pregnancy with decapitated sperm. *Fertil. Steril.*, 93 (4), 1347.e7–1347.e12.
 32. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Bozhedomov V.A. (2020). Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. *Andrology and Genital Surgery*, 21 (1), 14–21.
 33. Agarwal A., Said T.M. (2003). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum. Reprod.*, 9 (4), 331–345.
 34. Seli E., Sakkas D. (2005). Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART. *Hum. Reprod. Update*, 11 (4), 337–349.
 35. Simon L., Castillo J., Oliva R., Lewis S.E.M. (2011). Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod. Biomed. Online*, 23 (6), 724–734.
 36. Dada R., Mahfouz R.Z., Kumar R. et al. (2011). A comprehensive work up for an asthenozoospermic man with repeated intracytoplasmic sperm injection (ICSI) failure. *Andrologia*, 43 (5), 368–372.
 37. Santi D., Spaggiari G., Simoni M. (2018). Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management — meta-analyses. *Reprod. Biomed. Online*, 37 (3), 315–326.
 38. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Mitrofanov I.M. et al. (2017). Quantitative and qualitative abnormalities in spermogram and other semen tests in men from infertile couples. *Russian Journal of Human Reproduction*, 23 (6), 90–96. In Russ.
 39. Pastuszek E., Kiewisz J., Kulwikowska P.M., Lukaszuk M., Lukaszuk K. (2015). Sperm parameters and DNA fragmentation of balanced chromosomal rearrangements carriers. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 53 (4), 314–321.
 40. Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N. et al. (2019). Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons — carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT). *BMC Med. Genom.*, 12 (1), 30.

ABOUT THE AUTHORS

Epanchintseva Elena Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Endocrinology

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Епанчинцева Елена Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск); врач эндокринолог-андролог ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» группы компаний «Мать и дитя» (Новосибирск).

Селятицкая Вера Георгиевна — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Максимова Юлия Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кноль Сергей Александрович — врач — лабораторный генетик, лаборатория цитогенетики ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Образец цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Максимова Ю.В., Кноль С.А. Параметры спермограммы и генетические аномалии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 104–113.

logy, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk); Endocrinologist-andrologist, Novosibirsk Center for Reproductive Medicine LLC, Mother and Child, group of companies (Novosibirsk).

Selyatitskaya Vera Georgievna — Dr. Sci. (Bio.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Maksimova Yulia Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University.

Knol' Sergey Aleksandrovich — Laboratory Geneticist, Laboratory of Cytogenetics, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Citation example: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Maksimova Yu.V., Knol' S.A. (2021). Spermogram parameters and genetic abnormalities. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 104–113.

Исследование ISCHEMIA. Взаимоотношение консервативного и интервенционного подходов к лечению стабильной ишемической болезни сердца. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA)

Яхонтов Д.А., Останина Ю.О.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

ISCHEMIA trial. The relationship between medical and interventional approach to stable ischemic heart disease treatment. Myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA)

Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Введение. Подходы к терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) долгое время являлись предметом дискуссий. Одно из первых и основополагающих исследований в вопросах терапии больных стабильной ИБС COURAGE показало преимущество рациональной медикаментозной терапии над чрескожным коронарным вмешательством, однако высокая распространенность и медико-социальная значимость ИБС диктует необходимость дальнейшей разработки проблемы взаимоотношения консервативных и интервенционных подходов в лечении данного заболевания, чему, в частности, было посвящено недавно завершённое крупномасштабное исследование ISCHEMIA. Ещё одна актуальная проблема современной кардиологии — ишемия миокарда при необструктивном (<50 % сужения просвета) поражении коронарных артерий (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries — INOCA), определяющемся примерно у 70 % пациентов при ангиографическом исследовании коронарных сосудов.

Цель. Анализ имеющихся данных по ведению пациентов со стабильной ИБС на основе результатов исследования ISCHEMIA и обзор публикаций по проблеме INOCA.

Результаты. В исследовании ISCHEMIA частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), остановка сердца с эффективной реанимацией, госпитализация в связи с хронической сердечной недостаточностью) составила 13.3 % в группе рутинной инвазивной стратегии и 15.5 % в группе консервативной стратегии ($p = 0.34$). Частота основных вторичных конечных точек также значимо между группами не различалась. Качество жизни в группе инвазивного лечения было выше только у пациентов с наличием в начальном периоде приступов стенокардии. Субанализ исследования показал, что пограничный стеноз левой коронарной артерии (ЛКА) ассоциирован с негативным прогнозом, а инвазивная стратегия облегчает симптомы стенокардии. У женщин, участвовавших в исследовании ISCHEMIA, чаще отмечались приступы стенокардии, несмотря на менее обширное поражение коронарных артерий (КА) и менее тяжелые проявления ишемии, чем у мужчин. Среди пациентов со стабильной ИБС с умеренной или тяжелой ишемией и тяжелой хронической болезнью почек не было найдено доказательств преимущества первоначальной инвазивной стратегии в снижении риска смерти или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с консервативной стратегией. Что касается ишемии при необструктивном поражении КА (INOCA), то последнее диагностируется по меньшей мере у одного из пяти пациентов, прошедших коронарографию. Это требует поиска новых диагностических методик, верификации факторов риска, причин и оптимальных подходов к лечению.

Заключение. Результаты исследования ISCHEMIA продемонстрировали необходимость более тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения с учетом тяжести стенокардии и возможности

Поступила 04.03.2021
Принята 28.03.2021

Автор, ответственный за переписку
Останина Юлия Олеговна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: julia679@yandex.ru

Received 04.03.2021
Accepted 28.03.2021

Corresponding author
Ostanina Yuliya Olegovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: julia679@yandex.ru

современной антиангинальной терапии. Ведение больных с ишемией миокарда на фоне необструктивного поражения КА следует осуществлять на основе Согласительного документа экспертов по проблеме INOCA (2020), в котором рассматриваются вопросы возникновения стенокардии, диагностики и лечения данного состояния.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, необструктивное поражение коронарных артерий, исследование ISCHEMIA.

ABSTRACT

Introduction. Approaches to the stable coronary heart disease (CHD) treatment have been the subject to debate a long time. One of the first and fundamental studies in the treatment of stable coronary heart disease patients is the COURAGE trial, which showed the advantage of rational drug therapy in comparison with percutaneous intervention in such patients. However, the CHD high prevalence with medical and social significance necessitate the future consideration of the relationship between medical, that is conservative, and invasive approaches in treatment of this disease. It was particularly the focus of the recently completed multicentre ISCHEMIA trial. Another urgent problem of modern cardiology is myocardial ischemia in non-obstructive (<50% luminal occlusion) coronary arteries (INOCA) identified in approximately 70% of patients who underwent coronary angiography.

Aim of the research. Analysis of the available data on the management of stable CHD patients based on the ISCHEMIA trial data and review of publications on the INOCA problem.

Results. In the ISCHEMIA trial, the occurrence rate of the primary outcome (cardiovascular death, myocardial infarction (MI), resuscitated cardiac arrest, hospitalization for chronic heart failure) was 13.3% in the routine invasive strategy group and 15.5% in the conservative strategy group ($p = 0.34$). The occurrence rate of the main secondary outcomes also did not differ between the groups significantly. Quality of life in the invasive group was higher only in patients who had angina at baseline. The study subanalysis demonstrated that borderline left coronary artery stenosis is associated with a poor prognosis, and an invasive strategy relieves the angina symptoms. Women who participated in the ISCHEMIA trial had a higher incidence of angina attacks, despite less extensive coronary arteries (CA) lesions and less severe ischemia manifestations than men. Among patients with stable CHD accompanied with moderate to severe ischemia and severe chronic kidney disease patients, no evidence for the benefit of the initial invasive strategy in reducing the risk of death or nonfatal myocardial infarction compared to the conservative strategy was found. As for ischemia in non-obstructive coronary arteries (INOCA), it is diagnosed in at least one in five patients who have undergone coronary angiography. This requires the search for new diagnostic methods, verification of risk factors, causes, and optimal treatment approaches.

Conclusion. The ISCHEMIA trial data demonstrated the necessity for a more careful selection of patients with stable CHD for invasive treatment, taking into account the angina pectoris severity and modern antianginal therapy possibilities. Management of patients with myocardial ischemia accompanied by non-obstructive CA lesions should be carried out on the basis of the EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with INOCA (2020) which discusses the genesis of angina, as well as the diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: coronary heart disease, non-obstructive coronary arteries, ISCHEMIA trial.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие как медикаментозных, так и хирургических методов лечения, остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Вопрос о прогностической значимости реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС изучается достаточно давно, и в большинстве исследований показано, что плановая реваскуляризация не снижает риск инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. В то же время установлено, что реваскуляризация миокарда более эффективно снижает тяжесть стенокардии, уменьшает потребность в антиангинальных средствах, улучшает переносимость физических нагрузок и повышает качество жизни в сравнении с только медикаментоз-

INTRODUCTION

Coronary heart disease (CHD), despite the active development of both medical and surgical methods of treatment, remains the main cause of disability and mortality in people of working age [1, 2]. The prognostic significance of myocardial revascularization in patients with stable CHD has been studied for a long time, and most studies have shown that elective revascularization does not reduce the risk of myocardial infarction (MI) and death. At the same time, it was found that myocardial revascularization more effectively reduces the severity of angina, decreases the need for antianginal agents, improves the tolerance of physical exertion and improves quality of life in comparison with only drug treatment, both over the short- and long-term horizon [3]. Another urgent problem of mo-

ным лечением, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [3]. Еще одной актуальной проблемой современной кардиологии является ишемия миокарда при необструктивном (<50 % сужения просвета) поражении коронарных артерий (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries — INOCA), определяющемся примерно у 70 % пациентов при ангиографическом исследовании коронарных сосудов. INOCA может быть результатом вазоспазма, микроциркуляторных нарушений, гипертензии, аортального стеноза, анемии, кардиомиопатии, миокардита, сердечной недостаточности, аутоиммунных болезней, аномалии коронарных сосудов и т.д. [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ имеющихся данных по ведению пациентов со стабильной ИБС на основе результатов исследования ISCHEMIA и обзор публикаций по проблеме INOCA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из первых и основополагающих исследований в вопросах подхода к терапии больных стабильной ИБС является исследование COURAGE, проведенное в 50 клинических центрах США и Канады в 1999–2004 гг. с включением 2287 больных. В данном исследовании сопоставлялись инвазивная (чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ) тактика ведения пациентов ($n = 1149$) и агрессивная медикаментозная терапия ($n = 1138$). По результатам исследования продемонстрировано ведущее значение медикаментозной вторичной профилактики, что согласуется с современными рекомендациями. Не обнаружено достоверных различий частоты осложнений между группами ЧКВ и оптимальной медикаментозной терапии. Кумулятивная частота первичных событий за 4.6 года составила 19.0 % в группе ЧКВ и 18.5 % в медикаментозной группе ($p = 0.62$). Таким образом, было показано, что ЧКВ в дополнение к медикаментозной терапии как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не уменьшает риск смерти, ИМ или сердечно-сосудистых событий [6, 7]. Кроме того, оценивались шесть заранее определенных факторов риска: систолическое артериальное давление, холестерин липопротеинов низкой плотности, курение, физическая активность, диета и индекс массы тела. Оказалось, что чем больше факторов риска контролируется, тем выше вероятность выживания пациентов, и поэтому больным стабильной ИБС необходимо использование

modern cardiology is myocardial ischemia with non-obstructive (<50% occlusion) lesion of the coronary arteries (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries — INOCA) which is found in about 70% of patients who underwent the coronary angiography. INOCA can be the result of vasospasm, microcirculatory disorders, hypertension, aortic stenosis, anemia, cardiomyopathy, myocarditis, heart failure, autoimmune diseases, coronary vascular abnormalities, etc. [4, 5].

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of available data on the management of patients with stable CHD based on the ISCHEMIA trial data and review of publications on the INOCA problem.

RESULTS AND DISCUSSION

One of the first and fundamental studies of the approach to the treatment of patients with stable CHD is the COURAGE trial conducted in 1999–2004 in 50 clinical centers in the United States and Canada with 2287 patients included. In this study, the invasive (percutaneous coronary intervention — PCI) strategy ($n = 1149$) and aggressive drug therapy ($n = 1138$) were compared. According to the trial results, the crucial importance of drug secondary prevention was demonstrated, which is consistent with current guidelines. There were no significant differences in the frequency of complications between the PCI and drug therapy groups. The cumulative primary events rate for 4.6 years was 19.0% in the PCI group and 18.5% in the medical therapy group ($p = 0.62$). Thus, it has been shown that the PCI in addition to drug therapy as an initial strategy in patients with stable CHD does not reduce the risk of death, MI, or cardiovascular events [6, 7]. In addition, six pre-determined risk factors were evaluated: systolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, current smoking, physical activity, diet, and the body mass index. It turned out that the more risk factors are controlled, the higher the probability of survival, and therefore, patients with stable CAD need more effective strategies to achieve comprehensive control of risk factors [6, 7].

The largest multicentre randomized clinical ISCHEMIA trial (conducted in 37 countries, and its results were reported in 2019 at the scientific session of the American Heart Association) included patients with verified severe or moderate ischemia (5179 of 8518 participants; average age 64 years; 23% women). In modern clinical practice, almost

более эффективных стратегий для достижения всестороннего контроля факторов риска [6, 7].

В крупнейшее многоцентровое рандомизированное клиническое исследование ISCHEMIA, проводившееся в 37 странах, результаты которого были доложены в 2019 г. на научной сессии Американской ассоциации сердца, включались пациенты с доказанной ишемией тяжелой или умеренной степени (5179 из 8518 участников; средний возраст 64 года; 23 % женщин). В рамках современной клинической практики почти 75 % таких пациентов проводится реваскуляризация миокарда. Не включались в исследование больные со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) > 50 %, фракцией выброса < 35 %, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса, инфарктом миокарда, чрескожным вмешательством или аортокоронарным шунтированием в течение предшествующего года, скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, тяжелой стенокардией. У 34 % пациентов клиники стенокардии не было, у 44 % приступы возникали несколько раз в месяц, у 22 % — ежедневно либо еженедельно. Пациенты были рандомизированы в две группы — рутинной инвазивной стратегии в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) ($n = 2588$) и только ОМТ ($n = 2591$). В группе консервативной терапии коронарная ангиография проводилась только в случае неэффективности медикаментозной терапии. Период наблюдения составил 3.3 года (рис. 1).

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, остановка сердца с эффективной реанимацией, госпитализация в связи с ХСН) составила 13.3 % в группе инвазивной стратегии и 15.5 % — в группе консервативной терапии ($p = 0.34$) [8]. Инвазивная стратегия увеличивала риск перипроцедурных осложнений, при этом снижая примерно на 2 % риск неблагоприятных событий в дальнейшем (после первых 6 мес наблюдения). Частота основных вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смертность + ИМ, смерть от всех причин, перипроцедуральный ИМ, спонтанный ИМ) также достоверно между группами не различалась. Качество жизни в группе инвазивного лечения было выше только у пациентов с исходным наличием симптомов стенокардии. Было сделано заключение о необходимости более тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения, принимая во внимание тяжесть стенокардии и возможности антиангинальной терапии [9, 10].

75% of such patients undergo myocardial revascularization. Patients with left main coronary artery stenosis > 50%, left ventricular ejection fraction < 35%, NYHA class III–IV heart failure, myocardial infarction, percutaneous intervention or coronary artery bypass graft surgery within the previous 12 months, glomerular filtration rate < 30 ml/min, severe angina pectoris were not included in the study. In 34% of patients did not have angina symptoms, 44% had attacks several times a month, 22% had daily or weekly attacks. The patients were randomized into two groups — an invasive strategy combined with optimal medical therapy (OMT) ($n = 2588$), and only OMT ($n = 2591$). In the conservative therapy group, coronary computed tomography angiography was performed only if the drug therapy was ineffective. The follow-up period was 3.3 years (Fig. 1).

The occurrence rate of the primary outcome (cardiovascular death, MI, resuscitated cardiac arrest, hospitalization for chronic heart failure) was 13.3% in the invasive strategy group and 15.5% in the conservative (medical) strategy one ($p = 0.34$) [8]. The invasive strategy increased the risk of periprocedural complications, while reducing the risk of the adverse cardiac events in the future by about 2% (after the first 6 months of follow-up). The occurrence rate of the main secondary outcomes (cardiovascular mortality + MI, death from all causes, periprocedural MI, spontaneous MI) also did not differ significantly between the groups. Quality of life in the invasive group was higher only in patients who had angina symptoms at baseline. It was concluded that more careful selection of patients with stable CHD for invasive treatment is necessary, taking into account the severity of angina and the possibilities of antianginal therapy [9, 10].

The subanalysis of the ISCHEMIA trial showed that borderline left coronary artery (LCA) stenosis is associated with a poor prognosis, although an invasive strategy alleviates angina symptoms. A comparative analysis of the results in 962 patients with LCA stenosis 25–49% and in 2737 patients with LCA stenosis < 25% was carried out. Patients with stenosis 25–49% had a more severe ischemia and more often three-vessel disease. They, in comparison with patients with LCA stenosis < 25%, had a higher risk of adverse outcomes over the next four years. Evaluation of the treatment results did not reveal differences depending on the use of an invasive or conservative strategy for primary and major secondary outcomes, however, the invasive strategy

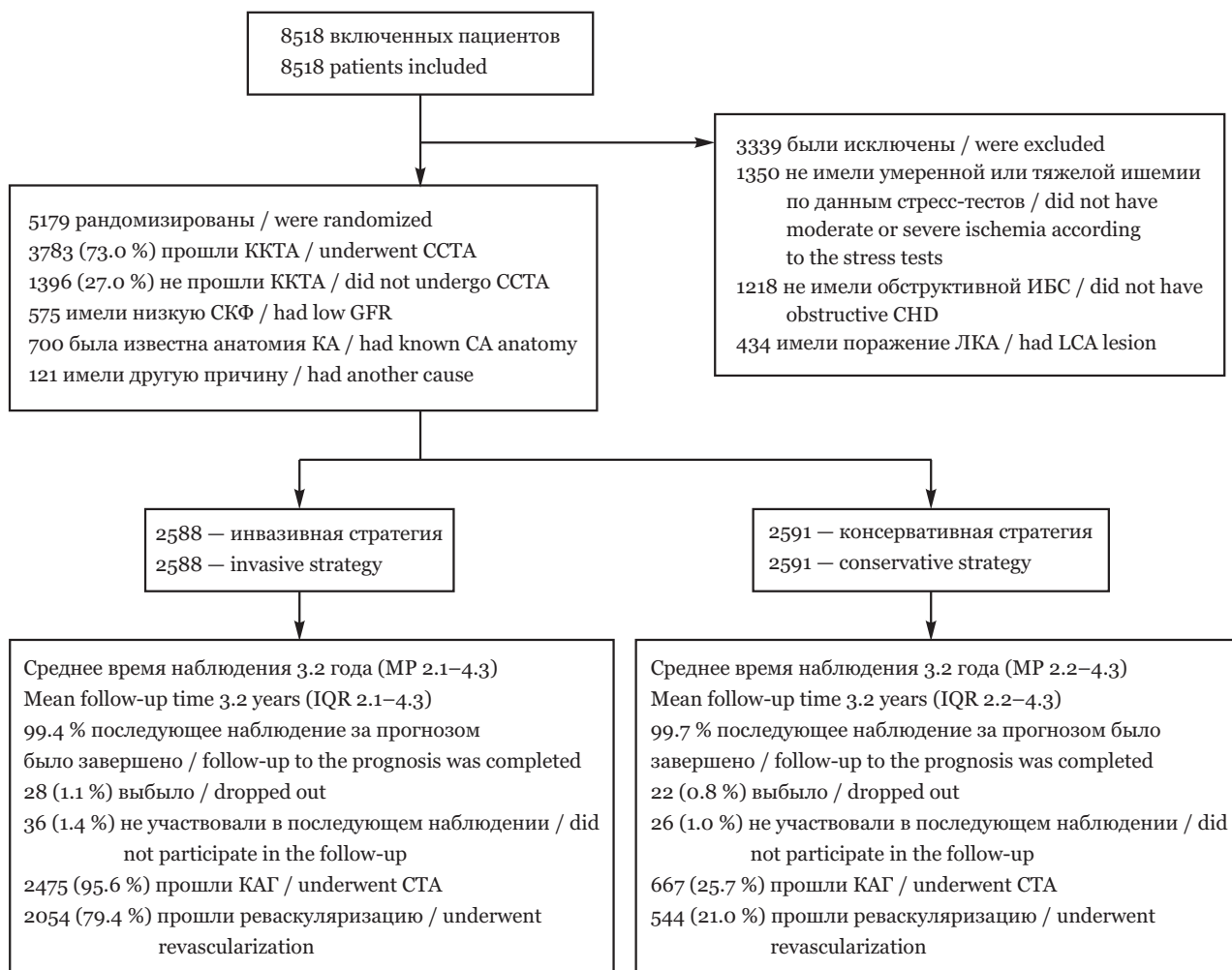


Рис. 1. Дизайн исследования ISCHEMIA (ККТА — компьютерная коронарная томографическая ангиография; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛКА — левая коронарная артерия; КА — коронарная артерия; КАГ — компьютерная ангиография; МР — межквартильный размах)

Fig. 1. ISCHEMIA trial design (CCTA — coronary computed tomography angiography; GFR — glomerular filtration rate; LCA — left coronary artery; CA — coronary artery; CTA — computed tomography angiography; IQR — interquartile range)

Субанализ исследования ISCHEMIA показал, что пограничный стеноз ЛКА ассоциируется с негативным прогнозом, хотя инвазивная стратегия облегчает симптомы стенокардии. Проведен сравнительный анализ результатов у 962 пациентов со стенозом ЛКА 25–49 % и у 2737 пациентов со стенозом ЛКА < 25 %. Больные со стенозом 25–49 % имели более высокую степень ишемии и чаще 3-сосудистое поражение. У них же, в сравнении с пациентами со стенозом ЛКА < 25 %, был более высокий риск неблагоприятных исходов в течение последующих четырех лет. Оценка результатов лечения не выявила различий в зависимости от использования инвазивной либо консервативной стратегии для первичных и основных вторичных исходов, однако инвазивная стратегия была связана со снижением непроре-

was associated with a decrease in non-procedural MI, the more significant improvement in the quality of life, but, at the same time, with an increase in the incidence rate of MI in cases of prior intervention [11].

The ISCHEMIA study also determined the rate of achievement of the targets for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (<70 mg/dl) and systolic blood pressure (SBP) (<140 mm Hg). The target level of LDL-C was reached by 35%, and the target level of SBP — by 65% of participants. A year later, the number of participants with the target LDL-C increased to 52%, and with the target SBP — to 75%. The adjusted odds of achieving the target LDL-C level after one year were higher in the older age group (odds ratio (OR) 1.11; 95% confidence interval (CI) 1.03–1.20 for 10 years of life), with lower baseline

дурального ИМ, более значительным повышением качества жизни, но в то же время с увеличением частоты ИМ на фоне вмешательства [11].

Также в исследовании ISCHEMIA была определена частота достижения целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (<70 мг/дл) и систолического артериального давления (САД) (<140 мм рт. ст.). Целевого уровня ХС-ЛПНП достигли 35 %, а целевого уровня САД — 65 % участников. Через год количество участников с целевыми показателями ХС-ЛПНП увеличилось до 52 %, а с целевым САД — до 75 %. Скорректированные шансы достижения целевого уровня ХС-ЛПНП через год были выше в более старшей возрастной группе (отношение шансов (ОШ) 1.11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1.03–1.20 для 10 лет жизни), при более низком исходном уровне ХС-ЛПНП (ОШ 1.19; 95% ДИ 1.17–1.22 при уровне 10 мг/дл) и при высокоинтенсивном использовании статинов (ОШ 1.30; 95% ДИ 1.12–1.51). У женщин оказалось меньше шансов, чем у мужчин, достичь целевого уровня ХС-ЛПНП (ОШ 0.68; 95% ДИ 0.58–0.80) в течение года. Скорректированные шансы достижения целевого уровня САД через год были выше при более низком исходном САД (ОШ 1.27; 95% ДИ 1.22–1.33) и у проживающих в странах Северной Америки (ОШ 1.35; 95% ДИ 1.04–1.76).

В ходе вторичного анализа ISCHEMIA оценивались исходные характеристики пациентов со стабильной ИБС (77 % — мужчины). Стенокардия оценивалась с помощью Сизтлского опросника боли. У женщин чаще регистрировался стеноз сосудов < 50 % (353 из 1022 (34.4 %) против 378 из 3353 (11.3 %) у мужчин). При этом женщины отличались более высоким классом стенокардии, чем мужчины (медиана (межквартильный размах) по Сизтлскому опроснику боли 80 (70–100) против 90 (70–100)), но у них была менее тяжелая ишемия при визуализирующих стресс-тестах (383 пациента из 919 (41.7 %) против 1361 из 2972 (45.9 %) с тяжелой ишемией; 386 пациентов из 919 (42.0 %) против 1215 из 2972 (40.9 %) с умеренной ишемией; 150 пациентов из 919 (16.4 %) против 394 из 2972 (13.3 %) с легкой ишемией или без нее). Кроме того, у женщин было менее обширное поражение сосудов. Так, трехсосудистое поражение имело место у 36 % женщин и у 47 % мужчин; двухсосудистое поражение — у 32 и 31 % соответственно; однососудистое поражение — у 31 % женщин и 22 % мужчин. Женский пол был независимо связан с большей частотой приступов стенокардии (ОШ 1.41; 95% ДИ 1.13–1.76).

LDL-C levels (OR 1.19; 95% CI 1.17–1.22 at 10 mg/dl), and with high-intensity statin use (OR 1.30; 95% CI 1.12–1.51). Women were less likely than men to reach the target LDL-C level (OR 0.68; 95% CI 0.58–0.80) within a year. The adjusted odds of achieving the target level of SBP after one year were higher for the lower baseline SBP (OR 1.27; 95% CI 1.22–1.33) and for those living in North America (OR 1.35; 95% CI 1.04–1.76).

The secondary ISCHEMIA analysis evaluated the baseline characteristics of patients with stable CHD (of them 77% men). Angina was assessed using the Seattle Pain Questionnaire. Women were more likely to have vascular stenosis < 50% (353 out of 1022 (34.4%) versus 378 out of 3353 (11.3%) in men). At the same time, women had a higher class of angina than men (median (interquartile range) according to the Seattle Pain Questionnaire 80 (70–100) vs. 90 (70–100)), but they had less severe ischemia in imaging stress tests (383 patients out of 919 (41.7%) vs. 1361 out of 2972 (45.9%) with severe ischemia; 386 patients out of 919 (42.0%) vs. 1215 out of 2972 (40.9%) with moderate ischemia; 150 patients out of 919 (16.4%) vs. 394 out of 2972 (13.3%) with or without mild ischemia). In addition, women had less extensive vascular lesion. Thus, three-vessel disease occurred in 36% of women and 47% of men; two-vessel lesion — in 32 and 31% respectively; single-vessel disease in 31% of women and 22% of men. Female gender was independently associated with a higher incidence of angina attacks (OR 1.41; 95% CI 1.13–1.76).

Thus, women who participated in the ISCHEMIA trial had a higher incidence of angina attacks, regardless of less severe ischemia according to imaging stress tests and more frequent single-vessel disease, compared to men. These results reflect the inherent gender differences in the complex relationships between angina, atherosclerosis, and myocardial ischemia, which are important for testing and treating patients with suspected stable ischemic heart disease [12].

Previous clinical studies that evaluated the effect of revascularization in patients with stable CHD have generally excluded patients with severe chronic kidney disease (CKD). In the ISCHEMIA-CKD study, 777 patients with advanced CKD and moderate to severe ischemia were randomized on stress testing for treatment using either an initial invasive strategy in combination with medical therapy, or an initial conservative strategy consisting only of medical therapy and angiography. The primary outcome (death or non-fatal MI) and the secondary outcomes (a com-

Таким образом, у женщин, участвовавших в исследовании ISCHEMIA, отмечалась более высокая частота приступов стенокардии, независимо от менее тяжелой ишемии по данным визуализирующих стресс-тестов и более частого однососудистого поражения, по сравнению с мужчинами. Эти результаты отражают врожденные гендерные различия в сложных отношениях между стенокардией, атеросклерозом и ишемией миокарда, имеющих значение для тестирования и лечения пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца [12].

Проводимые ранее клинические исследования, в которых оценивался эффект реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС, обычно исключали пациентов с тяжелой хронической болезнью почек (ХБП). В исследовании ISCHEMIA-CKD были рандомизированы 777 пациентов с тяжелым поражением почек и умеренной или тяжелой ишемией при стресс-тестировании для лечения с использованием либо начальной инвазивной стратегии в сочетании с медикаментозной терапией, либо первоначальной консервативной стратегии, состоящей только из медикаментозной терапии и ангиографии. Оценивались первичный исход — смерть или нефатальный ИМ и вторичные исходы: комбинированный показатель смерти, нефатального ИМ или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или успешная реанимация по поводу остановки сердца. При среднем периоде наблюдения 2.2 года первичный исход наступил у 123 пациентов при инвазивной стратегии и у 129 пациентов в группе консервативной стратегии (скорректированное отношение рисков 1.01; 95% ДИ 0.79–1.29; $p = 0.95$). Результаты для ключевого вторичного исхода были аналогичными (скорректированное отношение рисков 1.01; 95% ДИ 0.79–1.29). Инвазивная стратегия была связана с более высокой частотой инсульта (отношение рисков 3.76; 95% ДИ 1.52–9.32; $p = 0.004$) и с более высокой частотой смерти или начала диализа (отношение рисков 1.48; 95% ДИ 1.04–2.11; $p = 0.03$), чем консервативная стратегия. Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС, тяжелым поражением почек и умеренной или тяжелой ишемией не обнаружено преимуществ исходной инвазивной стратегии по сравнению с консервативной в отношении снижения риска смерти или нефатального инфаркта миокарда [13, 14].

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 г. по диагностике и наблюдению за больными хроническими коронар-

ными заболеваниями (stable angina, heart failure, resuscitated cardiac arrest) were evaluated. With an average follow-up period of 2.2 years, the primary outcome occurred in 123 patients in the invasive strategy group and in 129 patients in the conservative strategy group (hazard ratio 1.01; 95% CI 0.79–1.29; $p = 0.95$). The results for the key secondary outcome were similar (hazard ratio 1.01; 95% CI 0.79–1.29). The invasive strategy was associated with a higher incidence of stroke (hazard ratio 3.76; 95% CI 1.52–9.32; $p = 0.004$) and a higher incidence of death or initiation of dialysis (hazard ratio 1.48; 95% CI 1.04–2.11; $p = 0.03$) than the conservative strategy. Thus, in patients with stable CHD, advanced CKD, and moderate or severe ischemia, there were no advantages of the initial invasive strategy compared to the conservative one in reducing the risk of death or non-fatal myocardial infarction [13, 14].

In the Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2019 for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, much attention is paid to the problem of myocardial ischemia in the so-called non-obstructive (<50% luminal occlusion, or fractional flow reserve > 0.80) coronary arteries lesion determined in about 70% of patients who underwent coronary angiography, and attracting the attention of both invasive and non-invasive cardiologists [2].

Such a lesion is more common in women, and patients with non-obstructive lesions are characterized by a wide range of symptoms that are often mistaken for non-cardiac manifestations, which leads to errors in the diagnosis and treatment. The main clinical and pathophysiological criteria for non-obstructive CA lesion are very diverse (Fig. 2).

Specific mechanisms leading to the formation of non-obstructive coronary arteries disease are also multifactorial and may be present in isolation or in combinations. These include:

- microvascular angina — 51%;
- combination of microvascular and vasospastic angina — 21%;
- vasospastic angina — 17%;
- non-cardiac causes — 11% [4, 5].

INOCA can develop due to coronary vasospasm, microcirculatory disorders, arterial hypertension, aortic stenosis, anemia, cardiomyopathy, heart failure, autoimmune diseases, vascular abnormalities, etc. and is not a seemingly favorable condition at a first glance [4, 5]. In patients with non-obstructive coronary arteries, despite the favorable prognosis, due to the presence of symptoms of angina, there is

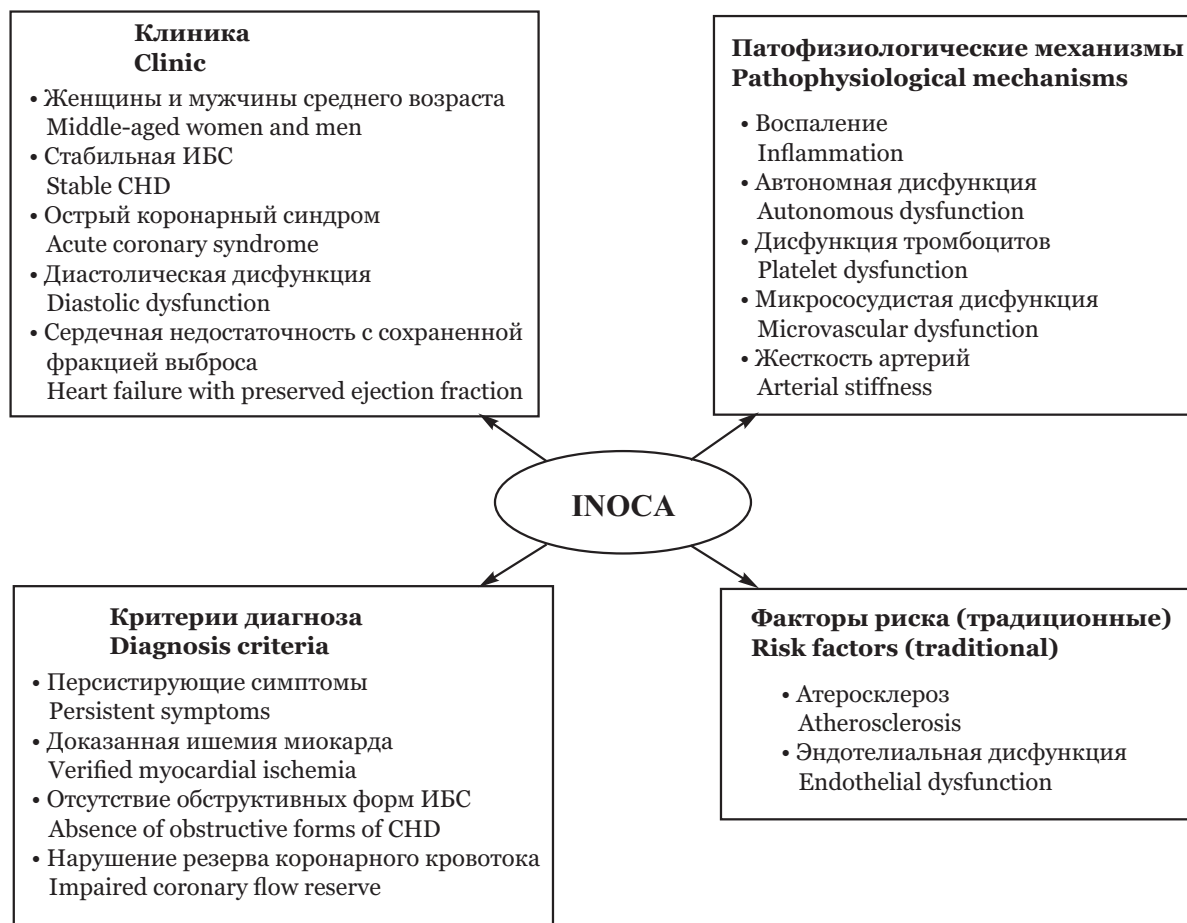


Рис. 2. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий
Fig. 2. Ischemia in non-obstructive coronary arteries

ными синдромами большое внимание уделено проблеме ишемии миокарда при так называемом необструктивном (<50 % сужения просвета, или фракционном резерве коронарного кровотока >0.80) поражении коронарных артерий, определяющемся примерно у 70 % пациентов при ангиографическом исследовании коронарных сосудов и привлекающем внимание как инвазивных, так и неинвазивных кардиологов [2].

Подобное поражение чаще встречается у женщин, при этом пациенты с необструктивным поражением характеризуются широким спектром симптомов, которые часто ошибочно принимаются за некардиальные проявления, что ведет к ошибкам в диагностике и лечении. Основные клинико-патофизиологические критерии необструктивного поражения КА весьма многообразны (рис. 2).

Конкретные механизмы, ведущие к формированию необструктивного поражения коронарных сосудов, являются также мультифакторными и могут присутствовать изолированно либо в комбинациях. К ним относятся:

often low quality of life (QOL), which limits daily activity.

In comparison with the asymptomatic type of CHD, non-obstructive lesion is associated with an increased occurrence of cardiovascular events, repeated hospitalizations, and a decrease in QOL. In comparison with unchanged coronary arteries CHD, the non-obstructive CA lesion is associated with an increased risk of MI within a year, which was confirmed in a large-scale study that included data on all participants of the CART (Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking System) Program, who in the period 2007–2012 had were performed an elective coronary angiography in connection with the suspected coronary heart disease [15]. The prerequisite for the study was that in non-obstructive forms of CHD, atherosclerotic plaques (AP) in the CA are less likely to lead to a disturbance in coronary flow or symptoms of angina, and therefore in the medical literature these changes are referred to as “clinically insignificant CHD”. However, this attitude to non-obstructive CHD may be incorrect, since the results of pre-

- микроваскулярная стенокардия — 51 %;
- сочетание микроваскулярной и вазоспастической стенокардии — 21 %;
- вазоспастическая стенокардия — 17 %;
- некардиальные причины — 11 % [4, 5].

INOCA может развиваться вследствие коронарного вазоспазма, микроциркуляторных нарушений, артериальной гипертензии, аортального стеноза, анемии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, аутоиммунных болезней, сосудистых аномалий и т.д. и не является кажущимся на первый взгляд благоприятным состоянием [4, 5]. У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий, несмотря на благоприятный прогноз, из-за наличия симптомов стенокардии нередко отмечается низкое качество жизни (КЖ), лимитирующее ежедневную активность.

В сравнении с бессимптомным вариантом ИБС необструктивное поражение ассоциируется с повышенной частотой кардиоваскулярных событий, повторными госпитализациями, снижением КЖ. В сравнении с ИБС с неизмененными коронарными артериями необструктивное поражение КА ассоциируется с повышенным риском развития в течение одного года ИМ, что было подтверждено в крупномасштабном исследовании, включавшем данные обо всех участниках программы CART (Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking System), которым в период 2007–2012 гг. выполнялась плановая коронароангиография в связи с предполагаемой коронарной болезнью сердца (КБС) [15]. Предпосылкой к проведению исследования послужило то, что при необструктивных формах КБС атеросклеротические бляшки (АБ) в КА реже приводят к нарушению коронарного кровотока или симптомам стенокардии, в связи с чем в медицинской литературе эти изменения обозначаются термином «клинически незначимая КБС». Однако такое отношение к необструктивной КБС может быть неправильным, поскольку результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что большинство случаев разрыва АБ с развитием ИМ касалось бляшек, которые не обуславливали обструкцию КА [16, 17].

Почти все регистры, в которых учитывались результаты компьютерной ангиографии (КАГ), включали только данные о больных КБС и обструктивными поражениями КА. В ранее опубликованных регистрах, включавших данные о больных с необструктивной КБС, проспективно не оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Целью программы CART была проверка гипотезы о том, что прогрессиру-

vious studies indicated that the majority of cases of the AP rupture with the development of MI, concerned plaques that did not cause CA obstruction [16, 17].

Almost all the registries that took into account the results of computed angiography (CAG) included only data on patients with CHD and obstructive CA lesions. Previously published registries that included data on patients with non-obstructive CHD did not prospectively assess the incidence of adverse clinical outcomes. The aim of the CART Program was to test the hypothesis that the progression of CHD from non-obstructive to obstructive forms is accompanied by a gradual increase in the incidence of MI and mortality. According to standard definitions, non-obstructive CHD was diagnosed with of 20–50% stenosis of the left main CA or with 20–70% stenosis of any other epicardial artery. Obstructive CHD was diagnosed with large lesion volumes, and the absence of CHD — in stenosis of less than 20% or the presence of the CA luminal surface roughness only.

Of the 37 674 examined patients, non-obstructive and obstructive CHD were diagnosed in 22.3 and 55.4% of patients respectively. Within one year, 385 and 845 patients died or were hospitalized for MI in two groups. In the absence of obvious signs of CHD, the incidence of MI during the year with non-obstructive lesions was 0.11% and increased progressively with one CA lesion up to 0.24%, with two CA lesions up to 0.56%, and with three CA lesions up to 0.59%. In obstructive CHD, the incidence of MI in one CA lesion reached 1.18%, in two CA lesions — 2.18%, and in three CA lesions — 2.47%. In addition, the presence of non-obstructive CHD compared to the absence of CHD was accompanied by a significant increase in the risk of MI and death during a year. This suggests the clinical significance of non-obstructive CHD and makes it necessary to conduct further studies on the effectiveness of interventions aimed at improving the prognosis in such patients.

The stages of management of non-obstructive coronary arteries patients include lifestyle modification and antianginal therapy. The latter is represented by beta-blockers, calcium channel-blocking agents (CCBA), nicorandil, ranolazine, ivabradine and trimetazidine in microvascular angina and CCBA, prolonged nitrates and nicorandil in vasospastic angina [18]. It should be noted, however, that the treatment of such patients is still carried out in a clearly insufficient volume and the frequency of prescribing basic drugs did not exceed 50%, as R. Her-

вание КБС от необструктивных до обструктивных форм сопровождается постепенным увеличением частоты развития ИМ и общей смертности. В соответствии со стандартными определениями, необструктивная КБС диагностировалась при стенозе 20–50 % ствола левой КА или 20–70 % при поражении любой другой эпикардиальной артерии. Обструктивную КБС диагностировали при больших объемах поражения, а отсутствие КБС определяли при стенозе менее 20 % или наличии лишь неровности контуров просвета КА.

Из 37 674 обследованных необструктивная и обструктивная КБС диагностировались у 22.3 и 55.4 % пациентов соответственно. В течение одного года в двух группах умерли или были госпитализированы по поводу ИМ 385 и 845 больных. В отсутствие явных признаков КБС частота развития ИМ в течение года при необструктивном поражении составила 0.11 % и увеличивалась прогрессивно при поражении одной КА — до 0.24 %, при поражении двух КА — до 0.56 % и при поражении трех КА — до 0.59 %. При обструктивной КБС частота ИМ при поражении одной КА достигала 1.18 %, при поражении двух КА — 2.18 % и при поражении трех КА — 2.47 %. Кроме того, наличие необструктивной КБС по сравнению с отсутствием КБС сопровождалось значимым увеличением риска развития ИМ и смерти в течение года. Это позволяет предположить клиническую значимость необструктивной КБС и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований эффективности вмешательств, направленных на улучшение прогноза у таких больных.

Этапы ведения больных необструктивными поражениями коронарных артерий включают модификацию образа жизни и антиангинальную терапию. Последняя представлена бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), никорандилом, ранолазином, ивабрадином и триметазидином при микрососудистой стенокардии и БМКК, пролонгированными нитратами и никорандилом при вазоспастической стенокардии [18]. Следует, однако, заметить, что лечение таких пациентов до настоящего времени осуществлялось в явно недостаточном объеме и частота назначения базисных препаратов не превышала 50 %, что продемонстрировали в своем обзоре R. Hershovici et al. [19] (табл. 1).

В связи со значимостью изложенного выше в 2020 г. опубликован Согласительный документ экспертов по проблеме INOCA [18], в котором обсуждаются вопросы возникновения стенокардии

scovici et al. demonstrated in their review [19] (Table 1).

Due to the significance of the above, the EAPCI Expert Consensus Document on Ischemia with INOCA was published in 2020 [18], which discusses the occurrence of angina in non-obstructive coronary arteries, including those associated with microvascular lesions, diagnosis and treatment of this condition.

CONCLUSION

The selection of patients with stable CHD for invasive treatment should be carried out as carefully as possible, taking into account the severity of angina, possibilities of modern antianginal therapy, and the fact that PCI does not improve the prognosis, in contrast to optimal medical therapy.

Non-obstructive CA disease, although not accompanied by significant stenosis or total occlusion of the vessels' lumen by atherosclerotic plaque, is associated with endothelial dysfunction, coronary vasospasm, microvascular dysfunction or congenital anomalies, as a result of which it may be accompanied by the same symptoms as obstructive lesion. The high rate and clinical significance of non-obstructive coronary artery disease requires the search for new diagnostic methods, verification of risk factors, causes, and optimal treatment approaches. Management of myocardial ischemia with non-obstructive CA patients should be carried out on the basis of the 2020 EAPCI Expert Consensus Document on Ischemia with INOCA.

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

при необструктивном поражении сосудов, в том числе на фоне микрососудистого поражения, диагностики и лечения данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отбор пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения следует осуществлять максимально тщательно, принимая во внимание тяжесть стенокардии, возможности современной антиангинальной терапии и то, что ЧКВ не улучшает прогноз в отличие от оптимальной медикаментозной терапии.

Необструктивное поражение КА, хоть и не сопровождается существенным сужением или закрытием просвета сосудов артерий атеросклеротической бляшкой, связано с эндотелиальной

Таблица 1. Частота назначения базисных препаратов больным INOCA, %
Table 1. Cardiovascular treatment rates in INOCA patients, %

Автор, год публикации (n) Author, publication year (n)	Антигипертензивные/антиангинальные препараты Antihypertensive/antianginal agents	Статины Statins
Maddox, 2010 (n = 23 7167)	51	47
Johnston, 2011 (n = 5386)	21/56	51
Shaw, 2011 (n = 824)	10/20	32
Jespersen, 2012 (n = 5183)	44	50
Sedlak, 2012 (n = 1864)	34	32
Sharaf, 2013 (n = 567)	2/39	10*/31*
Chow, 2015 (n = 10 418)	Нет данных / No data	33.3
Nielsen, 2017 (n = 14 205)	11.8/32.3	25/39.2
Galway, 2017 (n = 2642)	18/46	34–59

*Коронарные артерии в норме.
Normal coronary arteries.

*Необструктивное поражение коронарных артерий.
Non-obstructive coronary artery disease.

дисфункцией, коронарным вазоспазмом, микро-васкулярной дисфункцией или врожденными аномалиями, вследствие чего может сопровождаться такими же симптомами, как и обструктивное. Высокая частота и клиническая значимость необструктивного поражения коронарных артерий требует поиска новых диагностических методик, верификации факторов риска, причин

и оптимальных подходов к лечению. Ведение больных с ишемией миокарда на фоне необструктивного поражения КА должно осуществляться на основе материалов Согласительного документа экспертов по проблеме INOCA 2020 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза // Кардиология. 2018. Т. 58, № 11. С. 24–34.
2. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома / Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25, № 2. С. 119–180.
3. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122.
4. Taqueti V.R. Coronary microvascular dysfunction in vasospastic angina: provocative role for the microcirculation in macrovessel disease prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 74 (19). P. 2361–2364.
5. Aziz A., Hansen H.S., Sechtem U., Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70 (19). P. 2349–2358.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007. Т. 7, № 7. С. 95–104.
7. Maron D.J., Mancini G.B., Hartigan P.M. et al. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72 (19). P. 2297–2305. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163.

REFERENCES

1. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M. et al. (2018). Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Features of etiology, clinical manifestation and prognosis. *Cardiology*, 58, 11, 24–34.
2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes (2020). *Russian Journal of Cardiology*, 25, 119–180.
3. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G. et al. (2018). Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*, 23, 6, 7–122. In Russ.
4. Taqueti V.R. (2019). Coronary microvascular dysfunction in vasospastic angina: provocative role for the microcirculation in macrovessel disease prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74 (19), 2361–2364.
5. Aziz A., Hansen H.S., Sechtem U., Ong P. (2017). Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 70 (19), 2349–2358.
6. Aronov D.M., Lupanov V.P. (2007). COURAGE study results: disappointing or encouraging? *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 7, 7, 95–104.
7. Maron D.J., Mancini G.B., Hartigan P.M. et al. (2018). Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (19), 2297–2305. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163.

8. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 201. P. 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.
9. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (15). P. 1395–1407.
10. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J. et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (15). P. 1408–1419.
11. Newman J.D., Alexander K.P., Gu X. et al. Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2019. Vol. 12 (11): e006002.
12. Reynolds H.R., Shaw L.J., Min J.K. et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5 (7). P. 773–786. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0822.
13. Bangalore S., Maron D.J., O'Brien S.M. et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (17). P. 1608–1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925.
14. Bangalore S., Maron D.J., Fleg J.L. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches — chronic kidney disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 205. P. 45–52. doi: 10.16/j.ahj.2018.07.023.
15. Bradley S.M., O'Donnell C. I., Grunwald G.K. et al. Facility-level variation in hospitalization, mortality, and costs in the 30 days after percutaneous coronary intervention: insights on short-term healthcare value from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking System (VA CART) Program // *Circulation.* 2015. Vol. 132 (2). P. 101–108. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015351.
16. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Walsh M.N., Fleg J.L. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade // *Circulation.* 2017. Vol. 135 (11). P. 1075–1092.
17. Sucato V., Novo G., Saladino A. et al. Ischemia in patients with no obstructive coronary artery disease: classification, diagnosis and treatment of coronary microvascular dysfunction // *Coron. Artery Dis.* 2020. Vol. 31 (5). P. 472–476. doi: 10.1097/MCA.000000000000085.
18. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group // *EuroIntervention.* 2020. Vol. 16 (13). P. 1049–1069. doi: 10.4244/EIJY20Mo7_01.
19. Herscovici R., Sedlak T., Wei J. et al. Ischemia and no Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What is the risk? // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7 (17): y008868. doi: 10.1161/JAHA.118.008868.
8. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M. et al. (2018). International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.*, 201, 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.
9. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. (2020). Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 382 (15), 1395–1407.
10. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J. et al. (2020). Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 382 (15), 1408–1419.
11. Newman J.D., Alexander K.P., Gu X. et al. (2019). Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 12 (11): e006002.
12. Reynolds H.R., Shaw L.J., Min J.K. et al. (2020). Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 5 (7), 773–786. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0822.
13. Bangalore S., Maron D.J., O'Brien S.M. et al. (2020). Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 382 (17), 1608–1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925.
14. Bangalore S., Maron D.J., Fleg J.L. et al. (2018). International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches — chronic kidney disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *Am. Heart J.*, 205, 45–52. doi: 10.16/j.ahj.2018.07.023.
15. Bradley S.M., O'Donnell C.I., Grunwald G.K. et al. (2015). Facility-level variation in hospitalization, mortality, and costs in the 30 days after percutaneous coronary intervention: insights on short-term healthcare value from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking System (VA CART) Program. *Circulation*, 132 (2), 101–108. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015351.
16. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Walsh M.N., Fleg J.L. (2017). Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*, 135 (11), 1075–1092.
17. Sucato V., Novo G., Saladino A. et al. (2020). Ischemia in patients with no obstructive coronary artery disease: classification, diagnosis and treatment of coronary microvascular dysfunction. *Coron. Artery Dis.*, 31 (5), 472–476. doi: 10.1097/MCA.000000000000085.
18. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. (2020). An EAPCI Expert Consensus Document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention*, 16 (13), 1049–1069. doi: 10.4244/EIJY20Mo7_01.
19. Herscovici R., Sedlak T., Wei J. et al. (2018). Ischemia and no Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What is the risk? *J. Am. Heart Assoc.*, 7 (17): y008868. doi: 10.1161/JAHA.118.008868.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Останина Юлия Олеговна — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Исследование ISCHEMIA. Взаимоотношение консервативного и интервенционного подходов к лечению стабильной ишемической болезни сердца. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 114–126.

ABOUT THE AUTHORS

Yahontov Davyd Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Ostanina Juliya Olegovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. (2021). ISCHEMIA trial. The relationship between medical and interventional approach to stable ischemic heart disease treatment. Myocardial ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 114–126.



Возможности применения нейросетей в оценке результатов внутрисосудистого ультразвукового исследования (обзор литературы)

Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Ковалёв Е.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Possibilities of neural networks application in assessing the results of intravascular ultrasound (literature review)

Madonov P.G., Khidirova L.D., Kovalev E.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрен опыт применения нейросетей в оценке результатов внутрисосудистых ультразвуковых исследований (выявление нестабильных бляшек, выделение просвета и слоев стенки сосуда, прогнозирование фракционного резерва кровотока).

Ключевые слова: нейросети, машинное обучение, внутрисосудистая визуализация, внутрисосудистое УЗИ.

ABSTRACT

The review considers the experience of neural networks use in assessing the results of intravascular ultrasound investigation (detection of vulnerable plaques, extraction of the lumen and layers of the vessel wall, prediction of the fractional flow reserve).

Keywords: neural networks, machine learning, intravascular imaging, intravascular ultrasound.

ВВЕДЕНИЕ

Искусственные нейросети (ИНС) — это математические модели функционирования традиционных для живых организмов нейросетей, которые представляют собой сети нервных клеток. Как и в биологическом аналоге, в искусственных сетях основным элементом выступают нейроны, соединенные между собой и образующие слои, число которых может быть разным в зависимости от сложности нейросети и ее назначения (решаемых задач). Одна из главных функций нейронных сетей — возможность обучения. Обучение нейронной сети — это процесс, в ходе которого параметры нейронной сети настраиваются по-

INTRODUCTION

Artificial neural networks (ANNs) are mathematical models of the functioning of neural networks traditional for living organisms, which are networks of nerve cells. As in the biological analogue, in artificial networks, the main element is neurons, connected to one another and forming layers, the number of which can be different depending on the complexity of the neural network and its assignment (tasks to be solved). One of the main functions of neural networks is learning capability. Neural network training is a process during which the parameters of a neural network are changed by simulation of the environment in which this network is embedded. It is thanks

Поступила 02.12.2020
Принята 22.01.2021

Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 02.12.2020
Accepted 22.01.2021

Corresponding author
Khidirova Lyudmila Daudovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

средством моделирования среды, в которую эта сеть встроена. Именно благодаря возможности обучения нейросети решаются задачи распознавания образов, классификации, прогнозирования и т.д. Для обучения используются обучающая и тестовая выборки.

Нейросети в медицине сегодня являются активно развивающимся направлением, способным служить хорошим подспорьем для врачей-клиницистов, облегчая выполнение рутинных задач и повышая надежность и точность различных рабочих процессов за счет исключения ошибок, обусловленных человеческим фактором. Первые попытки создания нейросетевых диагностических систем относятся к 40–50-м годам XX в., т.е. сразу после появления основополагающих работ У. Мак-Каллока, У. Питтса, Ф. Розенблатта, заложивших теоретические основы нейросетевых технологий. Однако практическое применение такие системы начали находить только в 80–90-х годах прошлого века. Список областей медицины, в которых стали использоваться нейросетевые технологии, чрезвычайно обширен и продолжает расти, что свидетельствует о перспективности этого научного направления.

В настоящее время в клинической науке и практике формируется новый подход к рассмотрению каждого конкретного случая заболевания, получению информации, необходимой для определения стратегии повышения качества медицинской помощи. Наиболее ярко этот подход реализуется в рамках доказательной медицины (evidence-based medicine) [1]. Целью нового подхода является разработка и применение клинических методов, позволяющих делать достоверные заключения, исключая влияние систематических, случайных и иных ошибок [2], для чего и используются ИНС. Так, на момент написания обзора FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило к применению в клинической практике 64 нейросети в лучевой диагностике и кардиологии [3–5].

АВТОМАТИЗИРОВАННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ (ВСУЗИ)

Для стратификации рисков при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) перед эндоваскулярным хирургом периодически возникает необходимость проведения оценки стабильности бляшки или морфологической

to the trainability of the neural network that the tasks of pattern recognition, classification, prediction, etc. are solved. For learning, training and test data sets are used.

Neural networks in medicine today are an actively developing research area that can serve as a good help for clinicians, facilitating the execution of routine tasks and increasing the reliability and accuracy of various work processes by eliminating errors caused by the human factor. The first attempts to create neural network diagnostic systems date back to the 40–50s of the 20th century; immediately after the appearance of the fundamental works of W. McCulloch, W. Pitts, F. Rosenblatt, who laid the theoretical foundations of neural network technologies. However, such systems began to find practical application only in the 80–90s of the last century. The list of areas of medicine in which neural network technologies have begun to be used is extremely extensive, and continues to grow, which indicates the prospects of this scientific direction.

Currently, in clinical science and practice, a new approach is being formed to consider each specific case of the disease, to obtain information necessary to determine a strategy for improving the quality of medical care. This approach is most clearly implemented in the framework of evidence-based medicine [1]. The purpose of the new approach is the development and application of clinical methods that allow making reliable conclusions, excluding the influence of systematic, random and other errors [2], for which ANNs is used. Thus, at the time of writing the review, the FDA (Food and Drug Administration, USA) approved 64 neural networks for use in clinical practice in radiology diagnostics and cardiology [3–5].

AUTOMATED DETECTION OF VULNERABLE PLAQUES IN INTRAVASCULAR ULTRASOUND (IVUS) IMAGES

To stratify the risks during percutaneous coronary intervention (PCI) the endovascular surgeon has to periodically assess the stability of the plaque or the morphological structure of atheroma (length of the lesion, presence of calcifications). To assess these two indicators, two methods are currently used: intravascular ultrasound and intravascular optical coherence tomography (OCT). The use of both methods in routine practice is expensive and increases the time of PCI, therefore, the developers of algo-

структуры атеромы (протяженность поражения, наличие кальцинатов). Для оценки этих двух показателей на сегодняшний день применяется два метода — внутрисосудистое ультразвуковое исследование и внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ОКТ). Использование в рутинной практике обоих методов является дорогостоящим и увеличивает время проведения ЧКВ, поэтому разработчики алгоритмов, построенных на машинном обучении, предлагают методы, с помощью которых будет возможна оценка по результатам ВСУЗИ не только морфологии атеромы, но и ее стабильности [6].

На сегодняшний день существует два алгоритма автоматического определения нестабильности бляшки по результатам ВСУЗИ [6, 7], которые включают следующие операции:

1. Создание банка оцененных человеком изображений, полученных при ВСУЗИ и ОКТ, с точки зрения того, какой тип атеромы визуализируется — стабильный или нестабильный.
2. Формирование двух выборок изображений — со стабильными и нестабильными бляшками, которые, в свою очередь, делятся на две подгруппы каждая. Первая используется для обучения нейросети, а вторая — для ее тестирования.

Y. Bae et al. использовали данные, полученные в ходе проведения предоперационного ВСУЗИ и ОКТ у 517 пациентов в период с 2010 г. [6]. Разделение на обучающую и тестовую выборки производилось в соотношении 4 : 1 (соответственно 517 чел. : 103 чел.), с последующей их рандомизацией. Лучший результат, полученный в исследовании, составил 0.82 AUC. Результат работы алгоритма на фиксированной тестовой выборке визуализируют с помощью ROC-кривой (ROC — receiver operating characteristic curve, или кривая ошибок), а качество оценивают как площадь под этой кривой — AUC (area under the curve). AUC для оценки нейросети измеряется в следующих единицах: 0.5–1, где 0.5 — абсолютно случайный прогноз; 1 — истинный прогноз. Для искусственного интеллекта в медицинской диагностике нижним пределом допустимости можно считать 0.8 AUC. Применение нейросети в клинической практике имеет смысл только при достижении этого минимального значения.

T.J. Jun et al. в своем исследовании использовали данные, полученные при проведении ангиографии/ЧКВ у 100 пациентов. Лучший результат составлял 0.91 AUC [7].

Достаточно интересным нам представляется другой подход к обучению нейронных сетей, про-

рихты based on machine learning propose methods that will make it possible to assess not only the morphology of atheroma, but also its stability based on IVUS results [6].

Today, there are two algorithms for automated detection of vulnerable plaque based on IVUS results [6, 7], which include the following operations:

1. Creation of a bank of human-evaluated IVUS and OCT images, in terms of which type of atheroma is clearly visible — stable or unstable.
2. Formation of two sets of images — with stable and vulnerable plaques, which, in turn, are divided into two subgroups each. The first is used to train the neural network, and the second is used to test it.

Y. Bae et al. used the data obtained during pre-operative IVUS and OCT in 517 patients since 2010 [6]. The division into training and test sets was carried out in a ratio of 4 : 1 (respectively 517 people : 103 people), with their subsequent randomization. The best result in the study was 0.82 AUC. The result of the algorithm using for a test set is visualized with the ROC curve (ROC — receiver operating characteristic curve, or error curve), and the quality is assessed as the area under this curve — AUC (area under the curve). AUC for evaluating a neural network is measured in the following limits: from 0.5 to 1, where 0.5 is the absolutely random forecast; 1 — the true forecast. For artificial intelligence in medical diagnostics, the 0.8 AUC can be considered the lower limit of tolerance. The use of a neural network in clinical practice makes sense only when this minimum value is reached.

T.J. Jun et al. used data obtained from angiography/PCI in 100 patients. The best result was 0.91 AUC [7].

Another approach to neural networks learning, demonstrated in the work of Y. Cao et al. [8], who used not the OCT/IVUS image set for training the neural network, but a histological specimen/IVUS, seems to be quite interesting to us. Rabbits with atherosclerotic lesions of the aorta underwent IVUS *in vivo*. Then, histological specimens with a specific staining for lipids, macrophages, smooth muscle cells and collagen were made from the aortas of the same rabbits. Later, the images were grouped and the neural network was trained. This algorithm, therefore, does not use the detection of certain layers of the vascular wall, comparing their relationship and density, but a virtual histology. The best result in this study was 0.71 AUC, which can be explained by the extremely small sample size — only 23 rabbits. In the future, Y. Cao et al. plan to improve the algorithm on a larger sample and apply

демонстрированный в работе Y. Cao et al. [8], использовавших для обучения нейросети не группировку изображений ОКТ/ВСУЗИ, а гистологический препарат/ВСУЗИ. Прижизненно кроликам с атеросклеротическим поражением аорты провели ВСУЗИ. Затем из аорт этих же кроликов были изготовлены препараты со специфической окраской для липидов, макрофагов, волокон коллагена, гладкомышечных клеток. В дальнейшем произвели группировку изображений и обучили нейросеть. Данный алгоритм, таким образом, использует не выделение определенных слоев сосудистой стенки, сравнение их взаимосвязи и плотности, а виртуальную гистологию. Наилучший результат, полученный в данном исследовании, составил 0.71 AUC, что можно объяснить крайней малочисленностью выборки — всего 23 кролика. В будущем Y. Cao et al. планируют усовершенствовать алгоритм на большей выборке и применить данную нейросеть для оценки результатов ВСУЗИ, проведенного человеку.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОСВЕТА И СЛОЕВ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ (СЕГМЕНТАЦИЯ) НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ВСУЗИ

Обучение таких нейросетей производится по тому же принципу, что и для описанных выше, позволяющих обнаруживать нестабильные бляшки, но с той лишь разницей, что обучающие и тестовые выборки формируются из открытых источников изображений, полученных при ВСУЗИ. Необходимо отметить, что разработчики данного алгоритма представляют открытый исходный код своих программ, размещая в своих статьях ссылки на ресурсы для загрузки необходимого программного обеспечения, что позволяет всем заинтересованным самостоятельно оценить, как функционирует нейросеть [9]. Далее мы представим хронологию развития технологии и продемонстрируем результаты, чтобы показать эволюцию данных алгоритмов.

В декабре 2018 г. Y.Y. Wang et al. представили алгоритм для автоматического определения границы между медией и адвентицией коронарных сосудов [10] (рис. 1). Эта не первая по данной тематике публикация, однако мы считаем, что именно с нее следует начинать отсчет развития технологии автоматической сегментации сосудистой стенки, поскольку именно Y.Y. Wang et al. впервые решили проблему всех предыдущих нейросетей — невозможность провести сегментацию на участках бифуркации сосуда и атером с высоким содержанием кальция.

this neural network to assess the results of IVUS for humans.

AUTOMATIC EXTRACTION OF THE LUMEN AND LAYERS OF THE VASCULAR WALL (SEGMENTATION) IN IVUS IMAGES

Learning of such neural networks is carried out according to the same principle as for those described above, which allow detecting vulnerable plaques, but with the only difference that training and test sets are formed from open sources of IVUS images. It should be noted that the developers of this algorithm present the open source code of their programs, giving links to resources for downloading the necessary software in their articles, which allows everyone interested to independently evaluate how the neural network functions [9]. Next, we will present a chronology of the development of the technology and demonstrate the results to give an idea of these algorithms' evolution.

In December 2018, Y.Y. Wang et al. presented an algorithm for automatic determination of the border between the media and adventitia of the coronary vessels [10] (Fig. 1). This is not the first publication on the topic, however, we believe that it should be considered a starting point for the development of the technology of automatic segmentation of the vascular wall, since it is Y.Y. Wang et al. who were the first to solve the problem of all previous neural networks — the inability to perform segmenting in the areas of vessel bifurcation and high calcium atheromas.

In July 2019, J. Yang et al. published an article in which they presented the Dual Path U-Net neural network, which performs the same tasks as the previous one. The Dual Path U-Net also solves the problem of the complexity of segmentation at bifurcation sites and atheromas with advanced calcification [11]. J. Yang et al. also compared the results of segmentation performed by the neural network and a human (Fig. 2).

In July 2020, M. Xia et al. presented the MFAU-Net (multi-scale feature aggregated U-Net) neural network, which combines various types of neural networks and demonstrates the best segmentation results [12]. The key feature of this neural network is the possibility to get the result that is closest to one given by a person (Fig. 3).

PREDICTION OF THE FRACTIONAL FLOW RESERVE BASED ON INTRAVASCULAR ULTRASOUND

T.G. Papaioannou et al. developed an algorithm that allows, on the basis of IVUS images with

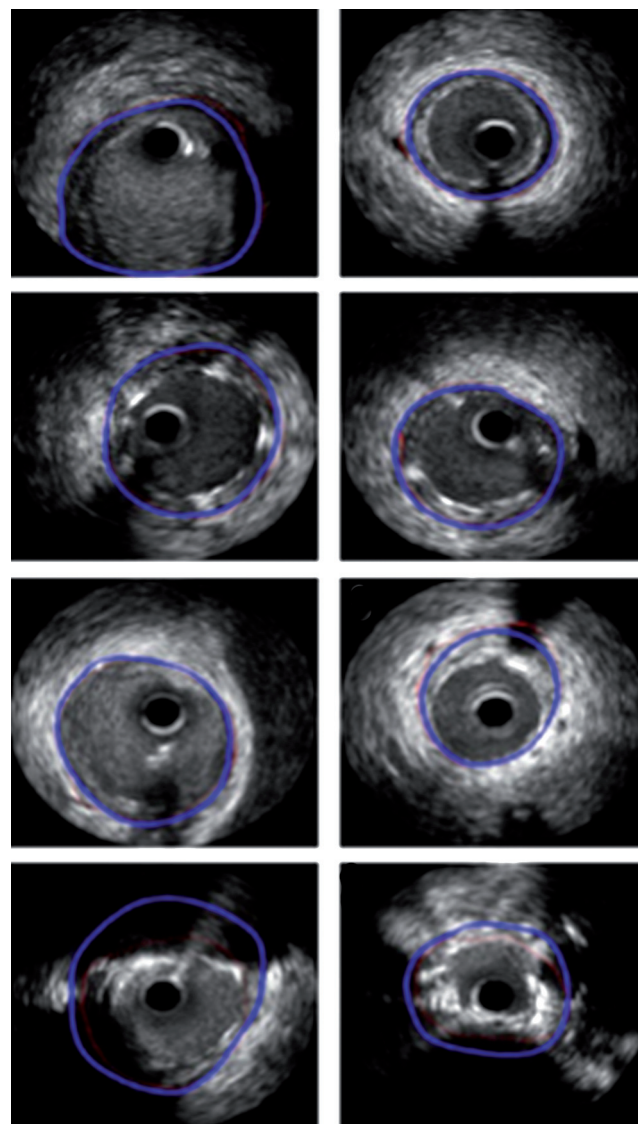


Рис. 1. Пример автоматического выделения границы между медией и адвентицией (синяя линия) на изображениях, полученных при ВСУЗИ [10]

Fig. 1. An example of automatic extraction of the media — adventitia border (blue line) in IVUS images [10]

В июле 2019 г. J. Yang et al. опубликовали статью, в которой представили нейросеть Dual Path U-Net, выполняющую те же задачи, что и предыдущая, тоже решающую проблему сложности сегментации на участках бифуркации и значительно кальцифицированных атером [11]. Также проводилось сравнение результатов сегментации, выполненной нейросетью и человеком (рис. 2).

В июле 2020 г. M. Xia et al. представили нейросеть MFAU-Net (multi-scale feature aggregated U-Net), объединяющую различные варианты нейросетей и демонстрирующую наилучшие результаты сегментации [12]. Ключевая особенность заключается в том, что данная нейросеть позволяет получить результат, наиболее близкий к тому, который дает человек (рис. 3).

virtual histology, to assess the morphology of the coronary bed lesion [13]. At the same time, in order to determine the indications for stenting in stable angina, in the absence of cardiac stress test data, an assessment of the fractional flow reserve (FFR) is required.

J.G. Lee et al. [14] used a neural network to assess FFR in the intermediate coronary artery. In the period from November 2009 to July 2015, 1657 stable and unstable angina patients were examined (329 patients were subsequently excluded from the study due to the multivessel lesions, presence of a stent within the target vessel, left main coronary artery stenosis more than 30%, and others reasons). Patients underwent coronary angiography and pre-operative IVUS to assess FFR in at least one inter-

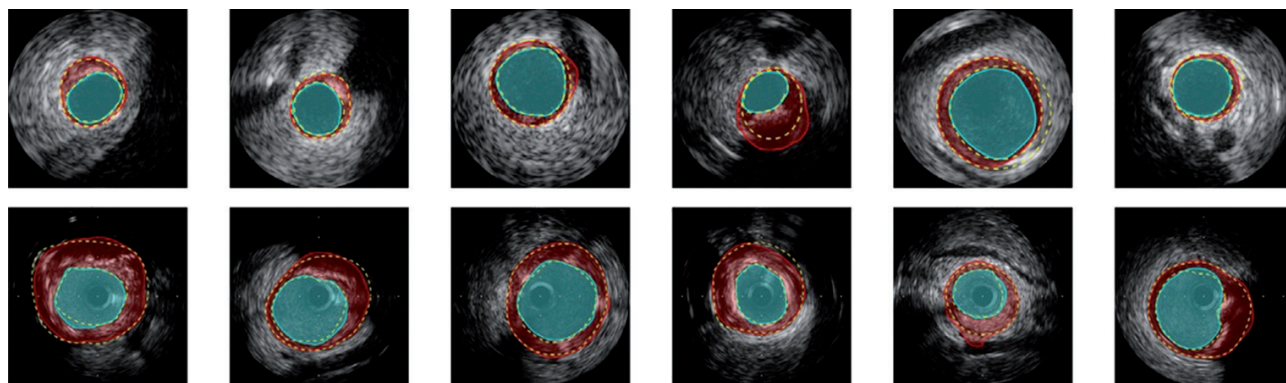


Рис. 2. Пример автоматического выделения просвета и меди сосуда (желтая пунктирная линия — границы, обозначенные четырьмя независимыми экспертами; бирюзовый цвет — просвет сосуда; красный цвет — медиа) [11]
 Fig. 2. An example of automatic extraction of the lumen and media (yellow dashed line is the border indicated by four independent experts; turquoise color marks the vessel's lumen; red color highlights the media) [11]

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА НА ОСНОВАНИИ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

T.G. Papanicolaou et al. разработали алгоритм, позволяющий на основе изображений, полученных при ВСУЗИ с виртуальной гистологией, оценить морфологию поражения коронарного русла [13]. В то же время для определения показаний к проведению стентирования при стабильной стенокардии, при условии отсутствия данных стресс-тестов, требуется оценка фракционного резерва кровотока (ФРК).

J.G. Lee et al. использовали нейросеть для оценки ФРК в интермедиальной коронарной артерии. В период с ноября 2009 г. по июль 2015 г. обследовали 1657 пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией (329 пациентов впослед-

mediate lesion (stenosis 40–80% according to angiography). Next, the data were randomized and distributed into training and test sets at a ratio of 4 : 1 (1063 people : 265 people). The following indicators were used: characteristics of plaque obtained during IVUS; age; gender; diabetes mellitus; current smoking; arterial hypertension; stable or unstable angina; body surface area; FFR at maximal hyperemia; involved segment (proximal/mid/distal of left anterior descending artery, proximal/distal of right coronary artery, proximal/distal of left circumflex artery). When testing the neural network all of the above data were provided with the exception of FFR respectively. The sensitivity of the method was 87%, AUC was 0.92 [14]. In the future, this group of researchers plans to continue their research in this area and confirm their results in a larger cohort.

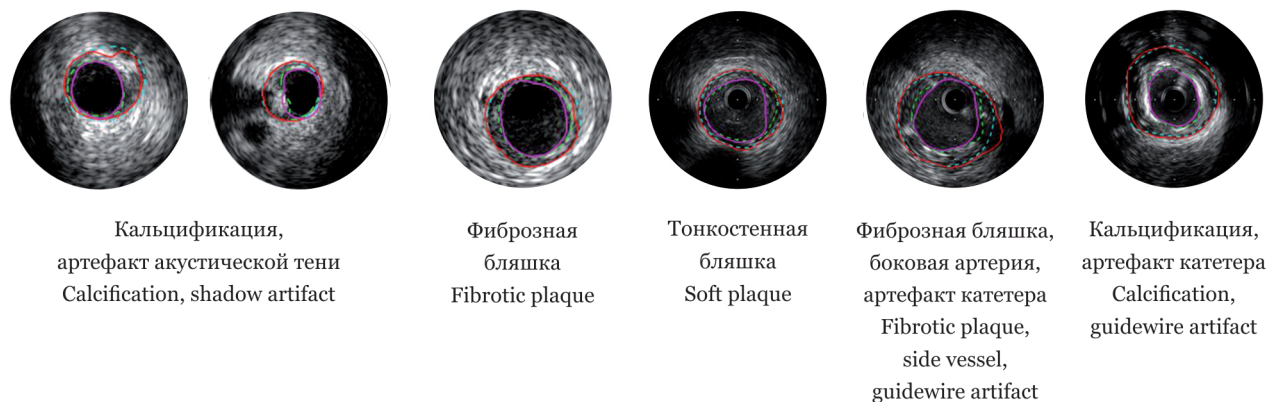


Рис. 3. Примеры сегментации, проведенной с помощью MFAU-Net (зеленая пунктирная линия — вручную очерченная граница между просветом и интимой; пурпурная сплошная линия — автоматически очерченная граница между просветом и интимой; голубая пунктирная линия — вручную очерченная граница между медией и адвентицией; красная сплошная линия — автоматически очерченная граница между медией и адвентицией) [12]
 Fig. 3. Examples of segmentation with the MFAU-Net (green dashed line — manually delineated the lumen – intima border; purple solid line — automatically delineated the lumen – intima border; blue dashed line — manually delineated the media – adventitia border; red solid line — automatically delineated the media – adventitia border) [12]

ствии были исключены из исследования из-за многососудистого поражения, наличия стента внутри целевого сосуда, стеноза ствола левой коронарной артерии более 30 % и других причин). Пациентам была проведена инвазивная коронарография и предоперационное ВСУЗИ для оценки ФРК по крайней мере в одном промежуточном поражении (стеноз по данным ангиографии 40–80 %). Далее была произведена рандомизация и распределение данных на две выборки — обучающую и тестовую в соотношении 4 : 1 (1063 чел. : 265 чел.). Использовались следующие показатели: характеристики атеромы, полученные при проведении ВСУЗИ; возраст; пол; наличие сахарного диабета; курил ли пациент на момент проведения исследования; наличие артериальной гипертензии; стабильная или нестабильная стенокардия; площадь поверхности тела; ФРК при максимальной гиперемии; какой сегмент артерии поражен (проксимальный/средний/дистальный левой передней нисходящей артерии, проксимальный/дистальный правой коронарной артерии, проксимальный/дистальный левой огибающей артерии). При проведении тестирования нейросети предоставлялись все вышеперечисленные данные за исключением ФРК соответственно. Чувствительность метода составила 87 %, AUC — 0.92 [14]. В будущем эта группа исследователей планирует продолжить свои исследования в данной области и подтвердить свои результаты на большей когорте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время применение нейросетей в оценке результатов внутрисосудистых ультразвуковых исследований является активно развивающимся направлением, однако его клиническая доказательная база крайне мала. Достижение при использовании нейросетей сопоставимой с человеком точности оценки может привести к уменьшению продолжительности проведения

CONCLUSION

Currently, the use of neural networks in assessing the results of intravascular ultrasound is an actively developing area, but its clinical evidence base is extremely small. Achievement of a human-like assessment accuracy using neural networks can improve the timing of percutaneous intervention. In addition, algorithms for the automatic detection of vulnerable plaque and prediction of the fractional flow reserve in the future can be combined, which unifies the use of intravascular ultrasound for various clinical situations. However, it should be understood that the use of artificial intelligence makes it possible to reveal various aspects of the pathological process, but does not negate the practice of making decisions about the effectiveness and safety of medical technologies based on the principles and methods of evidence-based medicine.

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

чрескожного вмешательства. Кроме этого, алгоритмы автоматического определения нестабильности бляшки и прогнозирования фракционного резерва кровотока в будущем могут быть объединены, что унифицирует использование внутрисосудистого ультразвукового исследования для различных клинических ситуаций. Однако следует понимать, что использование искусственного интеллекта позволяет детализировать различные аспекты патологического процесса, но не отменяет практики принятия решений об эффективности и безопасности медицинских технологий, основанной на принципах и методах доказательной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prajapati B.B., Parikh S.M., Pafel J.M. Effective healthcare services by IoT-based model of voluntary doctors // Data Science and Big Data Analytics. Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies / D. Mishra, X.S. Yang, A. Unal (eds). Springer, Singapore, 2019. Vol. 16.
2. Яхонтов Д.А. Доказательная медицина в вопросах и ответах. Новосибирск, 2012. 326 с.
3. Benjamins S., Dhunoo P., Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database // npj Digit. Med. 2020. Vol. 3 (1): 118. doi: 10.1038/s41746-020-00324-0.

REFERENCES

1. Prajapati B.B., Parikh S.M., Pafel J.M. (2019). Effective healthcare services by IoT-based model of voluntary doctors. In Mishra D., Yang X.S., Unal A. (eds). Data Science and Big Data Analytics. Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies. Springer, Singapore, 16.
2. Yakhontov D.A. (2012). *Evidence-based Medicine in Questions and Answers*. Novosibirsk, 326 p. In Russ.
3. Benjamins S., Dhunoo P., Meskó B. (2020). The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. *npj Digit. Med.*, 3 (1): 118. doi: 10.1038/s41746-020-00324-0.

4. FDA. Artificial intelligence and machine learning in software as a medical devices? URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device#regulation>. Дата обращения: 17.03.2021.
5. Mincholé A., Rodríguez B. Artificial intelligence for the electrocardiogram // *Nat. Med.* 2019. Vol. 25 (1). P. 22–23. doi: 10.1038/s41591-018-0306-1.
6. Bae Y., Kang S.J., Kim G. et al. Prediction of coronary thin-cap fibroatheroma by intravascular ultrasound-based machine learning // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 288. P. 168–174. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.228.
7. Jun T.J., Kang S.J., Lee J.G. et al. Automated detection of vulnerable plaque in intravascular ultrasound images // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2019. Vol. 57 (4). P. 863–876. doi: 10.1007/s11517-018-1925-x.
8. Cao Y., Xiao X., Liu Z. et al. Detecting vulnerable plaque with vulnerability index based on convolutional neural networks // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2020. Vol. 81: 101711. doi: 10.1016/j.compmedimag.2020.101711.
9. Lo Vercio L., Del Fresno M., Larrabide I. Lumen-intima and media-adventitia segmentation in IVUS images using supervised classifications of arterial layers and morphological structures // *Comput. Methods Programs Biomed.* 2019. Vol. 177. P. 113–121. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.05.021.
10. Wang Y.Y., Qiu C.H., Jiang J., Xia S.R. Detecting the media-adventitia border in intravascular ultrasound images through a classification-based approach // *Ultrason. Imaging*. 2019. Vol. 41 (2). P. 78–93. doi: 10.1177/0161734618820112.
11. Yang J., Faraji M., Basu A. Robust segmentation of arterial walls in intravascular ultrasound images using Dual Path U-Net // *Ultrasonics*. 2019. Vol. 96. P. 24–33.
12. Xia M., Yan W., Huang Y. et al. Extracting membrane borders in IVUS images using a multi-scale feature aggregated U-Net // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2020. P. 1650–1653. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175970.
13. Papaioannou T.G., Schizas D., Vavuranakis M. et al. Quantification of new structural features of coronary plaques by computational post-hoc analysis of virtual histology-intravascular ultrasound images // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2014. Vol. 17. P. 643–651. doi: <https://doi.org/10.1080/10255842.2012.713940>.
14. Lee J.G., Ko J., Hae H. et al. Intravascular ultrasound-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 292. P. 171–177.
4. FDA. Artificial intelligence and machine learning in software as a medical devices? Retrieved on March 17, 2021 from <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device#regulation>.
5. Mincholé A., Rodríguez B. (2019) Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nat. Med.*, 25 (1), 22–23. doi: 10.1038/s41591-018-0306-1.
6. Bae Y., Kang S.J., Kim G. et al. (2019). Prediction of coronary thin-cap fibroatheroma by intravascular ultrasound-based machine learning. *Atherosclerosis*, 288, 168–174. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.228.
7. Jun T.J., Kang S.J., Lee J.G. et al. (2019). Automated detection of vulnerable plaque in intravascular ultrasound images. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 57 (4), 863–876. doi: 10.1007/s11517-018-1925-x.
8. Cao Y., Xiao X., Liu Z. et al. (2020). Detecting vulnerable plaque with vulnerability index based on convolutional neural networks. *Comput. Med. Imaging Graph.*, 81, 101711. doi: 10.1016/j.compmedimag.2020.101711.
9. Lo Vercio L., Del Fresno M., Larrabide I. (2019). Lumen-intima and media-adventitia segmentation in IVUS images using supervised classifications of arterial layers and morphological structures. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 177, 113–121. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.05.021.
10. Wang Y.Y., Qiu C.H., Jiang J., Xia S.R. (2019). Detecting the media-adventitia border in intravascular ultrasound images through a classification-based approach. *Ultrason. Imaging*, 41 (2), 78–93. doi: 10.1177/0161734618820112.
11. Yang J., Faraji M., Basu A. (2019). Robust segmentation of arterial walls in intravascular ultrasound images using Dual Path U-Net. *Ultrasonics*, 96, 24–33.
12. Xia M., Yan W., Huang Y. et al. (2020). Extracting membrane borders in IVUS images using a multi-scale feature aggregated U-Net. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 1650–1653. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175970.
13. Papaioannou T.G., Schizas D., Vavuranakis M. et al. (2014). Quantification of new structural features of coronary plaques by computational post-hoc analysis of virtual histology-intravascular ultrasound images. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, 17, 643–651. doi: <https://doi.org/10.1080/10255842.2012.713940>.
14. Lee J.G., Ko J., Hae H. (2020). Intravascular ultrasound-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions. *Atherosclerosis*, 292, 171–177.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мадонов Павел Геннадьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хидирова Людмила Даудовна — д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО

ABOUT THE AUTHORS

Madonov Pavel Gennadyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Khidirova Lyudmila Daudovna — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ковалёв Евгений Александрович — студент VI курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Ковалёв Е.А. Возможности применения нейросетей в оценке результатов внутрисосудистого ультразвукового исследования (обзор литературы) // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021. № 2. С. 127–135.

Kovalev Evgeniy Aleksandrovich — 6-year Student, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Madonov P.G., Khidirova L.D., Kovalev E.A. (2021). Possibilities of neural networks application in assessing the results of intravascular ultrasound (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 127–135.



Аптечный бизнес и его социальная ответственность

Карева Н.Н., Швецова В.Д.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Pharmacy business and its social responsibility

Kareva N.N., Shvetsova V.D.

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

АННОТАЦИЯ

В современном мире социальная ответственность бизнеса (СОБ) является важным фактором, предопределяющим оптимальное использование ресурсов для устойчивого развития организации. СОБ — это не просто ответственность организации перед государством, перед людьми и другими организациями, с которыми она сталкивается в процессе своей деятельности, а философия компании, заботящейся в своем развитии о репутации и конкурентных преимуществах, а также об обеспечении достойного уровня жизни своих сотрудников.

Фармацевтический бизнес, в том числе аптечный, является одной из важных и социально значимых отраслей современной экономики страны. Однако проблематика социальной ответственности субъектов фармацевтического рынка осталась за пределами сферы научных интересов отечественных ученых. Вышеизложенное подчеркивает актуальность и научную новизну исследования.

Целью исследования являлось изучение социальной ответственности в сфере аптечного бизнеса. Материалами исследования служили первичные источники информации (опросные листы) и вторичные — официальные сайты аптечных сетей России.

В данной статье приведены теоретический аспект СОБ (теории, предложенные Э. Карнеги, Г. Боуэном, А. Кэрроллом, М. Фридманом и др., основные нормативные документы по СОБ), а также практический аспект — внедрение в учебный процесс результатов настоящего исследования. Представлены результаты анализа публичной информации, размещенной на официальных сайтах аптечных организаций. Установлено, что информация носит фрагментарный характер, руководители аптечных сетей не имеют достаточных знаний о концепции СОБ.

Описаны мотивы разработки инновационных занятий по исследуемой теме для студентов фармацевтических учебных заведений.

Ключевые слова: социальная ответственность бизнеса, аптечная организация, конкурентоспособность, репутация, социологический опрос.

ABSTRACT

In the modern world, the corporate social responsibility (CSR) is an important factor that determines the optimal use of resources for the sustainable development of the organization. The CSR is not just the responsibility of an organization to the state, people and other organizations that it encounters in the course of its activities, but the philosophy of a company that takes care of its reputation and competitive advantages in its development, as well as ensuring a decent standard of living for its employees.

The pharmaceutical business, including pharmacy, is one of the most important and socially significant branches of the modern economy of the country. However, the problems of social responsibility of pharmaceutical market participants remained outside the scope of interests of domestic scientists. The above highlights the relevance and scientific novelty of the study.

The aim of the research was to study the social responsibility in the field of pharmacy business. The materials of the study were primary sources of information (questionnaires) and secondary were the official websites of pharmacy chains in Russia.

Поступила 10.02.2021
Принята 28.02.2021

Автор, ответственный за переписку
Карева Нина Николаевна: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет». 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.
E-mail: professor-45@mail.ru

Received 10.02.2021
Accepted 28.02.2021

Corresponding author
Kareva Nina Nikolayevna: Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, Prof. Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia.
E-mail: professor-45@mail.ru

This article presents the theoretical aspect of the CSR (theories proposed by A. Carnegie, H. Bowen, A. Carroll, M. Friedman, etc., the main normative documents on CSR), as well as the practical aspect — the implementation of the results of this study in the educational process. The results of the analysis of public information provided on the official websites of pharmacies are presented. It is established that the information is fragmentary, the managers of pharmacy chains do not have sufficient knowledge about the concept of the CSR.

The motives for developing innovative classes on the topic under study for students of pharmaceutical educational institutions are described.

Keywords: corporate social responsibility, pharmacy, competitiveness, reputation, sociological survey.

Термин «социальная ответственность» нашел широкое распространение как в России, так и за рубежом в начале 70-х годов прошлого века [1, 2]. В числе первых сторонников идеи социальной ответственности бизнеса (СОБ) был американский предприниматель Э. Карнеги, который в 1889 г. опубликовал статью «Евангелие богатства». Эта публикация положила начало широкому обсуждению вопроса социальной ответственности бизнеса, его добровольному отклику на насущные социальные проблемы общества. Позиция Э. Карнеги основывалась на двух принципах: благотворительность и эффективное управление собственностью. Сформулированные принципы широко распространились в сфере крупного бизнеса, и все больше западных компаний начинали признавать, что сила порождает ответственность. И если бизнес не будет выполнять социальные обязательства добровольно, то государство заставит его это сделать, но в этом случае компания потеряет свое лицо. Кроме этого, являясь приверженцем таких взглядов, Э. Карнеги был известен щедрыми вложениями в социальные проекты. Приводятся данные, что им было построено более 2000 публичных библиотек и было вложено около 350 млн долларов в различные социальные программы [1, 3].

В 1950 г. была опубликована работа профессора экономики Г. Боуэна «Социальная ответственность бизнесмена». Согласно взглядам Г. Боуэна, социальная ответственность бизнесмена предполагает «реализацию такой политики, принятие таких решений либо следование такой линии поведения, которые были бы желательны для целей и ценностей общества» [4].

Важно упомянуть концепцию А. Кэрролла, которая описывает комплексный подход к определению феномена СОБ. Согласно этой концепции, социальная ответственность бизнеса состоит из четырех компонентов ответственности — экономической, правовой, этической и дискреционной (филантропической) (рис. 1).

В основе — экономическая ответственность, поскольку исторически предприятия создава-

The term “social responsibility” became widely used both in Russia and abroad in the early 70s of the last century [1, 2]. Among the first proponents of the idea of the corporate social responsibility (CSR) was A. Carnegie, American entrepreneur, who published an article “The Gospel of Wealth” in 1889. This paper marked the beginning of a broad discussion of the issue of business’s corporate social responsibility, its voluntary response to the vital social problems of society. A. Carnegie’s position was based on two principles: charity and effective property management. The stated principles were widely spread in the field of big business, and more and more Western companies began to recognize that power begets responsibility. And if the business does not fulfill its social obligations voluntarily, the state will force it to do so, but in this case the company will lose its public face. In addition, being an adherent of such views, A. Carnegie was known for generous investments in social projects. It is reported that he built more than 2000 public libraries and invested about \$ 350 million in various social programs [1, 3].

In 1953, the work of Professor of Economics H. Bowen “Social Responsibilities of the Businessman” was published. According to H. Bowen, the social responsibility of a businessman involves the implementation of such policies, making such decisions or following such a line of behavior that would be desirable for the goals and values of society [4]. It is important to mention the concept of A. Carroll, which describes a comprehensive approach to the definition of the CSR phenomenon. According to this concept, corporate social responsibility consists of four components — economic, legal, ethical and discretionary (philanthropic) (Fig. 1).

It is based on economic responsibility, since historically enterprises were made as producers of goods and services, to meet the needs of society and, as a result, to make a profit. Legal responsibility involves, first of all, compliance with the laws and coordination of the economic component of the company’s activities in accordance with certain legislative norms. Ethical responsibility, in turn,



Рис. 1. Пирамида социальной ответственности А. Кэрролла
Fig. 1. A. Carroll's pyramid of the corporate social responsibility

лись как производители товаров и услуг, для удовлетворения потребностей общества и в итоге — получения прибыли. Правовая ответственность предполагает, прежде всего, соблюдение законов и согласование экономической составляющей деятельности компании в соответствии с определенными законодательными нормами. Этическая ответственность, в свою очередь, требует от деловой практики созвучности ожиданиям общества, основанным на существующих нормах морали. Дискреционная (филантропическая) ответственность предусматривает, что организация будет добровольно отвечать на ожидания общества и направлять свою деятельность на поддержку и развитие социальных программ [5, 6].

Во второй половине XX — начале XXI в. наблюдается противостояние противников и защитников концепции СОБ. Появились работы авторов, выступающих оппонентами в вопросе о сущности СОБ, среди которых был М. Фридман. Согласно его теории («корпоративного эгоизма») бизнес обеспечивает работой членов общества и тем самым выполняет свои прямые экономические функции. М. Фридман полагает, что у бизнеса больше не должно быть никакой социальной нагрузки. А все социальные проекты корпораций — исключительно дело доброй воли [7].

В противовес теории М. Фридмана Комитетом по экономическому развитию США была выдвинута теория «корпоративного альтруизма», сущность которой в полной мере отражается следующей фразой: корпорации обязаны вносить значительный вклад в улучшение качества американской жизни [8, 9].

requires business practices to conform to the expectations of society based on existing norms of morality. Discretionary (philanthropic) responsibility provides that the organization will voluntarily respond to the expectations of society and direct its activities to support and develop social programs [5, 6].

In the second half of the XX and the beginning of the XXI century there is a confrontation between objectors and defenders of the CSR concept. There appeared works by authors who were opponents on the question of the CSR essence, among whom was M. Friedman. According to his theory (“corporate egoism”), business provides work for members of society and thus performs its direct economic functions. M. Friedman believes that business should no longer have any social burden. And all social projects of corporations are exclusively a matter of good will [7].

In contrast to the theory of M. Friedman, The Committee for Economic Development of The Conference Board (CED) of the United States put forward the theory of “corporate altruism”, the essence of which is fully reflected in the following phrase: Corporations have an obligation to make a significant contribution to improving the quality of American life [8, 9].

According to the theory of “rational selfishness”, which became widespread in the early 90s of the last century, a socially responsible company carries out activities in the field of the CSR only as a tool for improving its reputation, obtaining benefits from public social activities, including the implementation of philanthropic (charitable) programs, sets of measures, projects, etc.

Согласно теории «разумного эгоизма», получившей распространение в начале 90-х годов прошлого века, социально ответственная компания осуществляет мероприятия в сфере СОБ лишь в качестве инструмента для улучшения своей репутации, получения выгод от публичной социальной деятельности, включая реализацию филантропических (благотворительных) программ, комплексов мер, проектов и др.

В 2001 г. Европейская комиссия опубликовала «Зеленую книгу о корпоративной социальной ответственности», согласно которой СОБ предполагает активное партнерство всех заинтересованных сторон и включает два измерения — внутреннее (управление человеческими ресурсами, здоровье и безопасность на рабочем месте, адаптация к изменениям, связанным с реорганизацией компании, управление последствиями влияния на окружающую среду и природные ресурсы) и внешнее (местные сообщества, коммерческие партнеры, поставщики и потребители, права человека, экологические проблемы в мировом масштабе) [10, 11]. В документе предложены основные инструменты СОБ, которые до сих пор актуальны и поддерживаются Еврокомиссией: ответственные практики в отношении персонала и потребителей; развитие местных сообществ; охрана окружающей среды; добросовестные деловые практики [12].

В России вопрос социальной ответственности бизнеса возник в конце 1990-х — начале 2000-х годов. Однако тема социальной ответственности бизнеса не была новой для России. Идеи социальной ответственности купцов и ремесленников можно найти в исторических источниках. Так, в «Русской правде», датируемой XI–XII вв., содержатся статьи, регламентирующие взаимоотношения между работодателями и работниками, защищающие права тех и других, а также некие нормы этики во взаимоотношениях кредитора и заемщика, партнеров по торговле и т.д. Следует отметить, что значительную роль в развитии социальной ответственности бизнеса сыграла эпоха Петра I, который заложил основы российской промышленности и ответственности класса предпринимателей перед государством и обществом [13, 14].

Понимание важности социальных аспектов предпринимательства современным отечественным бизнес-сообществом нашло отражение в Социальной хартии российского бизнеса, подготовленной Российским союзом промышленников и предпринимателей. Согласно Хартии социальная ответственность наряду с другими фактора-

In 2001, the Commission of the European Communities published the “Green Paper: Promoting a European framework for Corporate Social Responsibility”, according to which the CSR involves an active partnership of all stakeholders and includes two dimensions — internal (human resource management, health and safety in the workplace, adaptation to changes associated with the reorganization of the company, management of consequences of the impact on the environment and natural resources) and external (local communities, commercial partners, suppliers and consumers, human rights, environmental problems on a global scale) [10, 11]. The document proposes the main CSR tools that are still relevant and supported by the European Commission: responsible practices for staff and consumers; development of local communities; environmental protection; fair business practices [12].

In Russia, the issue of social responsibility of business arose in the late 1990s — early 2000s. However, the topic of social responsibility of business was not new for Russia. The ideas of social responsibility of merchants and artisans can be found in historical sources. Thus, in the “Russkaya Pravda”, dating from the XI–XII centuries, there are articles regulating the relationship between employers and employees, protecting the rights of both, as well as certain norms of ethics in the relationship between the lender and the borrower, trading partners, etc. It should be noted that a significant role in the development of social responsibility of business was played by the era of Peter I, who laid the foundations of Russian industry and the responsibility of the class of entrepreneurs to the state and society [13, 14].

The understanding of the importance of social aspects of entrepreneurship by the modern domestic business community is reflected in the Social Charter of Russian Business, prepared by the Russian Union of Industrialists and Entrepreneurs. According to the Charter, social responsibility, along with other factors, ensures the survival and balanced, sustainable development of business by harmonizing the interests of owners, society and the state [15].

In 2012, Russia adopted the national standard GOST R ISO 26000 “Guidance on Social Responsibility”, according to which organizations are recommended to rely on seven principles: accountability, transparency, ethical behavior, respect for the interests of stakeholders, compliance with the rule of law, with international standards of conduct, with human rights [16].

The corporate social responsibility has a multi-level character [17]:

ми обеспечивает выживаемость и сбалансированное, устойчивое развитие бизнеса посредством гармонизации интересов собственников, общества и государства [15].

В 2012 г. в России был принят национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 26000 «Руководство по социальной ответственности», в соответствии с которым организациям рекомендуется опираться на семь принципов: подотчетность, прозрачность, этическое поведение, уважение интересов заинтересованных сторон, соблюдение верховенства закона, соблюдение международных норм поведения, соблюдение прав человека [16].

Социальная ответственность бизнеса носит многоуровневый характер [17]:

– *Микроуровень*: ответственность перед сотрудниками, акционерами, потребителями (реализация программ и инициатив, направленных на создание и поддержание корпоративной культуры, развитие чувства корпоративной принадлежности, приверженности сотрудников ценностям и идеалам компании и др.);

– *Мезоуровень*: ответственность перед местными сообществами (реализация социальных программ);

– *Макроуровень*: ответственность перед государством (соблюдение налогового законодательства);

– *Мегауровень*: ответственность перед мировым сообществом (забота о планете, о благополучии всего человечества в глобальных масштабах).

Существуют и другие подходы к выделению уровней социальной ответственности бизнеса (рис. 2) [18].

В системе управления социально ответственной организацией ключевую роль играет наличие (или отсутствие) внутрикорпоративных документов (правил), определяющих видение, стратегию, принципы поведения (управления), профессиональную этику. Каждая организация разрабатывает свои стандарты, кодексы, регламенты по СОБ. Стандарты СОБ разрабатываются с учетом руководящих принципов, зафиксированных в документах авторитетных международных национальных организаций: Руководящие принципы Организации экономического сотрудничества и развития для транснациональных корпораций (OECD Guidelines for Multinational Enterprises); Нормы ООН относительно обязанностей компаний в области прав человека (UN Human Rights Norms for Business); Глобальный договор ООН (UN Global Compact); Соглашения Международной организации труда (МОТ) (ILO Conventions); Глобальные принципы Салливана

– *Micro-level*: responsibility to employees, shareholders, consumers (implementation of programs and initiatives for creating and maintaining a corporate culture, developing a sense of corporate affiliation, commitment of employees to the values and ideals of the company, etc.);

– *Meso-level*: responsibility to local communities (implementation of social programs);

– *Macro-level*: responsibility to the state (compliance with tax legislation);

– *Mega-level*: responsibility to the world community (concern for the planet, for the well-being of all mankind on a global scale).

There are other approaches to identifying the levels of the corporate social responsibility (Fig. 2) [18].

In the management system of a socially responsible organization, the presence (or absence) of internal documents (rules) that define the vision, strategy, principles of behavior (management), and professional ethics plays an essential role. Each organization develops its own standards, codes, and regulations for the CSR. The CSR standards are developed taking into account the guidelines set out in the documents of authoritative international national organizations: the Organization for Economic Co-operation and Development Guidelines for Multinational Enterprises; the United Nations (UN) Human Rights Norms for Business; the UN Global Compact; the International Labour Organization Conventions; the Global Sullivan Principles; the Social Charter of Russian Business, developed by the Russian Union of Industrialists and Entrepreneurs; the Memorandum on the Principles of Corporate Social Responsibility, approved by the Association of Managers of Russia [15, 19–21].

Thus, the study of the theoretical aspect of the CSR allowed us to identify the existing principles and classification of the CSR levels.

One of the objectives of the study was to analyze the implementation of the CSR concept and its application in pharmacies of the Russian Federation. The analysis was based solely on public information provided by pharmacy chains on their official websites.

It should be noted that at present, the pharmacy sector of the Russian pharmaceutical market is experiencing a high level of development of the competitive environment and the search for competitive advantages by pharmacy organizations [14]. Monitoring of the pharmacy chains' websites (30 out of the top 100 pharmacy chains) [22] allowed us to establish that the information about the CSR is fragmentary, and also allowed us to identify some aspects of

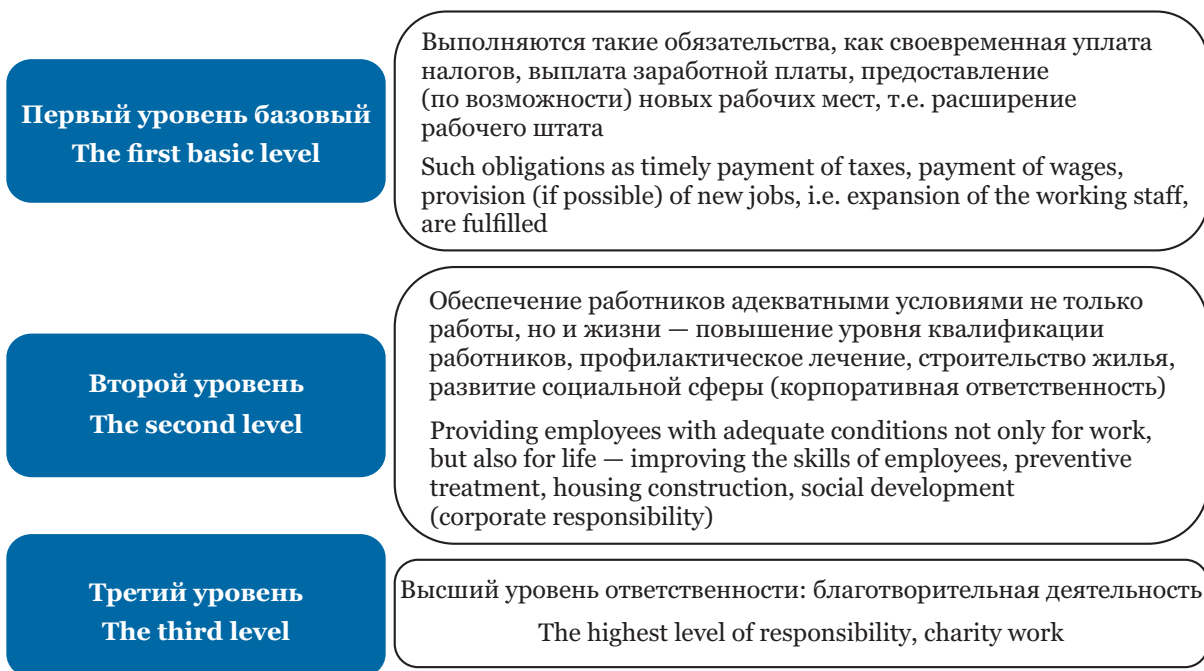


Рис. 2. Уровни социальной ответственности бизнеса
Fig. 2. Levels of the corporate social responsibilities

(Global Sullivan Principles); Социальная хартия российского бизнеса, разработанная Российским союзом промышленников и предпринимателей; Меморандум о принципах корпоративной социальной ответственности, утвержденный Ассоциацией менеджеров России [15, 19–21].

Таким образом, изучение теоретического аспекта СОБ позволило выделить существующие принципы и классификацию уровней СОБ.

Одной из задач исследования являлся анализ реализации концепции СОБ и ее применение в аптечных организациях РФ. Анализ проводился на основе исключительно публичной информации, представленной аптечными сетями на своих официальных сайтах.

Следует отметить, что в настоящее время в аптечном секторе фармацевтического рынка России наблюдается высокий уровень развития конкурентной среды и поиск аптечными организациями конкурентных преимуществ [14]. Мониторинг сайтов аптечных сетей (30 из ТОП 100 аптечных сетей) [22] позволил установить, что информация о СОБ носит фрагментарный характер, а также позволил выделить некоторые аспекты СОБ, часто указываемые аптечными организациями: обеспечение низких цен; наличие качественных сертифицированных товаров; наличие собственных социальных программ; предоставление скидок и проведение акций; участие в бла-

the CSR that are often indicated by pharmacy organizations: ensuring low prices; availability of high-quality certified products; availability of their own social programs; providing discounts and holding promotions; participation in charity events; the presence of projects and programs aimed at helping children (funding children's medical and educational institutions, assistance to children with disabilities, abandoned children, orphans, etc.), programs aimed at helping the elderly, disabled people, veterans; financial assistance to the preservation of the cultural and historical heritage of the country; interaction with universities (conducting free trainings, workshops for students, providing pharmacies as practice bases, etc.).

The analysis provided information on the level of implementation of the CSR concept in pharmacy organizations. It has been established that the information about the CSR is fragmentary, has the character of voluntary initiatives and only external orientation. Content analysis of the websites' information allows us to note that the frequency of use of the main keywords, "corporate social responsibility" is zero.

In order to understand the role of the CSR in the development of companies, all management training programs at the leading US universities and colleges have been studying the CSR concept for many years. Russia is beginning to learn from the experience of

готворительных акциях; наличие проектов и программ, направленных на оказание помощи детям (финансирование детских медицинских и воспитательных учреждений, помощь детям с ограниченными возможностями, детям-отказникам, детям-сиротам и др.), программ, направленных на оказание помощи пожилым людям, инвалидам, ветеранам; финансовое содействие сохранению культурно-исторического наследия страны; взаимодействие с вузами (проведение бесплатных тренингов, семинаров для студентов, предоставление аптек в качестве баз практики и др.).

Проведенный анализ позволил получить информацию об уровне реализации концепции СОБ в аптечных организациях. Установлено, что информация о СОБ фрагментарна, носит характер добровольных инициатив и в основном касается лишь внешней направленности. Контент-анализ информации, представленной на сайтах, позволяет отметить, что частота использования одного из основных ключевых слов — «социальная ответственность бизнеса» — нулевая.

С целью понимания роли СОБ в развитии компаний во все учебные программы по менеджменту ведущих вузов США уже много лет входит изучение концепции СОБ. Россия начинает осваивать опыт других стран в обучении вопросам СОБ, увеличивается количество вузов и бизнес-школ, уделяющих большое внимание этому направлению. В числе лидеров в этом направлении — Московский государственный институт международных отношений (МГИМО), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (МГУ), Высшая школа экономики (ВШЭ), Финансовый университет при Правительстве РФ, Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ) и др. [23–25].

Растущее внимание к проблемам СОБ, наблюдаемое, прежде всего, со стороны бизнес-образования, связано с формирующимся запросом компаний на исследования в этой области, а также на специалистов, способных разрабатывать и внедрять в практику компаний социальные стратегии и управлять социальной деятельностью.

С 2017 г. в России проводится международный конкурс «Лидеры России», основным критерием для отбора финалистов которого является такая компетентность, как социальная ответственность. В соответствии с вышеизложенным, нам было интересно изучить социально ответственное мышление и отношение студентов, как будущих специалистов по фармации, к социаль-

other countries in teaching of the CSR issues, and the number of universities and business schools that pay great attention to this area is increasing. Among the leaders in this direction are the Moscow State Institute of International Relations, the Lomonosov Moscow State University, Higher School of Economics (HSE) University, the Financial University under the Government of the Russian Federation, the St. Petersburg State University, etc. [23–25].

The growing attention to the problems of the CSR, observed primarily on the part of business education, is associated with the emerging demand of companies for research in this area, as well as for specialists who are able to develop and implement social strategies in the practice of companies and manage social activities.

Since 2017, the Leaders of Russia International Competition has been held in Russia, the main criterion for selecting the finalists of which is such competence as social responsibility. In accordance with the above, we were interested in studying the socially responsible thinking and attitude of students, as future pharmacy specialists, to social values. The pilot study was carried out on the basis of two student groups (50 people, the fifth year) of the pharmaceutical faculty of the St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. Students were offered a list of values including 24 positions, from which the student had to choose the most important ones for himself. As a result of the answers' analysis, it was found that 32% of students (16 out of 50) preferred such values as "justice"; 28% (14 out of 50) chose "responsibility"; 24% (12 out of 50) chose "material values" and "welfare". It should be noted that no student chose such positions as "order", "self-discipline", "obedience", "teamwork", etc. Studies have shown that only 90% of the respondents are familiar with the CSR concept, and all of them would like to learn more about the subject, which emphasizes the need for graduates of pharmaceutical universities to form socially responsible thinking, the more so since the pharmacia as a sector of the country's economy is one of the most socially significant.

The above prompted us to develop a new practical lesson and lecture on the CSR concept. When developing the practical lesson the method of case study was used, which is widely used in Western European universities as a progressive approach to training related to management and business in general [23]. The lecture and lesson on the CSR concept were introduced into the educational process at the St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University this academic year.

ным ценностям. Пилотное исследование было проведено на базе двух студенческих групп (50 чел.) V курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Студентам был предложен перечень ценностей — 24 позиции, из которых студент должен был выбрать наиболее важные для себя. В результате анализа ответов установлено, что такой ценности, как «справедливость», отдали предпочтение 32 % студентов (16 из 50); «ответственность» выбрали 28 % (14 из 50); «материальные ценности» и «благополучие» — 24 % (12 из 50). Необходимо отметить, что ни один студент не выбрал такие позиции, как «порядок», «самодисциплина», «послушание», «командная работа» и др. Исследования показали, что лишь 90 % опрошенных знакомы с понятием СОБ, и все они хотели бы больше узнать об этой концепции, что подчеркивает необходимость формирования у выпускников фармацевтических вузов, тем более что фармацевтика как сектор экономики страны является одним из социально значимых, социально ответственного мышления.

Вышеизложенное побудило нас к разработке нового практического занятия и лекции по концепции СОБ. При разработке практического занятия использовался метод «кейс-стади», который широко применяется в западно-европейских университетах в качестве прогрессивного подхода к обучению, связанного с менеджментом и бизнесом в целом [23]. Лекция и занятие по концепции СОБ внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России в этом учебном году.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение теоретических основ социальной ответственности бизнеса позволило установить,

CONCLUSION

The study of the theoretical foundations of the corporate social responsibility allowed us to establish that a socially responsible company should implement a number of principles in its activities that confirm its position in the field of the CSR.

Monitoring of the official websites of Russian pharmacy chains has shown that the information about the CSR is fragmentary and mainly concerns the external orientation of the CSR. The results of the analysis of pharmacy chains' practical voluntary initiatives related to the CSR concept, show that in the pharmacy system of the country prerequisites have emerged for the formation of the CSR methodology as a new paradigm that will increase the level of implementation of the CSR concept and its use in pharmacy organizations.

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

что социально ответственная компания должна в своей деятельности реализовывать ряд принципов, подтверждающих ее позицию в области СОБ.

Мониторинг официальных сайтов аптечных сетей России показал, что информация о СОБ носит фрагментарный характер и в основном касается внешней направленности СОБ. Результаты анализа практических добровольных инициатив аптечных сетей, относящихся к концепции СОБ, показывают, что в аптечной системе страны появились предпосылки для формирования методологии СОБ как новой парадигмы, которая позволит повысить уровень реализации концепции СОБ и ее применение в аптечных организациях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикеева М.В. Социальная ответственность бизнеса: теория, методология, практика. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2012. С. 27–28, 39–40.
2. Виттенберг Е.Я. Социальная ответственность бизнеса на постсоветском пространстве. М.: РГГУ, 2011. С. 16–18, 79–81.
3. Сараханова Н.С., Голубкова Н.А. Формирование и эволюция концепции корпоративной социальной ответственности // Вестник факультета управления СПбГЭУ. 2017. №. 1–2. С. 393–399.
4. Bowen H.R. Social Responsibilities of the Businessman. N.Y.: Harper, 1953. P. 6.

REFERENCES

1. Bikeeva M.V. (2012). *Corporate Social Responsibility: Theory, Methodology, Practice*. St. Petersburg, 27–28, 39–40. In Russ.
2. Vittenberg E.Ya. (2011). *Corporate Social Responsibility in the Post-Soviet Territory*. Moscow, 16–18, 79–81. In Russ.
3. Sarakhanova N.S., Golubkova N.A. (2017). Formation and evolution of the concept of corporate social responsibility. *Bulletin of Management Faculty of St. Petersburg University of Economics*, 1–2, 393–399.
4. Bowen H.R. (1953). *Social Responsibilities of the Businessman*. New York: Harper, 6.

5. Криворотко И.А., Тулякова Н.А. Корпоративная социальная ответственность: мировой опыт развития // Уч. зап. Крымского фед. ун-та им. В.И. Вернадского. Экономика и управление. 2015. Т. 1 (67), №3. С. 54–62.
6. Carroll A. The Pyramid of corporate social responsibility: toward the moral management of organizational stakeholders // Business Horizons. 1991. Vol. 34 (4). P. 39–48.
7. Чубарова Т.В. Социальная ответственность в рыночной экономике: работник, бизнес, государство. СПб.: Нестор-История, 2011. С. 60–85.
8. Друкер П.Ф. Эпоха разрыва: ориентиры для нашего меняющегося общества / пер. с англ. и ред. Б.Л. Глушака. М.: Вильямс, 2007. 336 с.
9. Кравцова Е.М., Матвеева В.Ю. Модели социальной ответственности бизнеса в мировой экономике // Экономика, предпринимательство и право. 2016. № 6 (1). С. 81–98.
10. Жилина И.Ю. Страновые модели корпоративной социальной ответственности // Экономические и социальные проблемы России. 2016. № 1. С. 32–62.
11. Responsabilité sociale des entreprises — le développement d'un cadre européen. Institut Européen de l'Université de Genève, 2007. P. 47–48. URL: <https://www.unige.ch/gsi/files/4014/0351/6367/RodicRSE.pdf>. Дата обращения: 01.04.2021.
12. Commission of the European Communities. Green Paper: Promoting a European framework for Corporate Social Responsibility. URL: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2001/EN/1-2001-366-EN-1-0.Pdf>. Дата обращения: 01.04.2021.
13. Ключевский В.О. Курс русской истории: собрание сочинений. М., 1987. Т.1. С. 250–254.
14. Карева Н.Н. Перспективные направления развития социальной ответственности аптечного бизнеса // Фармация. 2018. Т. 67, № 5. С. 29–34.
15. Социальная хартия российского бизнеса. Редакция 2007 г. URL: <http://rspp.ru/12/6273.pdf>. Дата обращения: 01.04.2021.
16. ГОСТ Р ИСО 26000-2012. Национальный стандарт РФ. Руководство по социальной ответственности. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200097847>. Дата обращения: 01.04.2021.
17. Киварина М.В. Корпоративная социальная ответственность // Экономический журнал. 2011. Т. 23. С. 4–6.
18. Сорокина Е.А. Тренды корпоративной социальной ответственности бизнеса в России // Вестн. Челяб. гос. ун-та. 2019. № 9 (431). С.182–188.
19. Глобальный договор ООН (Global Compact). URL: <http://www.globalcompact.ru/about/>. Дата обращения: 01.04.2021.
20. Руководящие принципы ОЭСР для многонациональных предприятий. URL: <https://www.oecd.org/daf/inv/mne/RBC-Matters-Russian.pdf>. Дата обращения: 01.04.2021.
21. Соглашения Международной организации труда (МОТ). URL: <https://www.ilo.org/global/lang-en/index.htm>. Дата обращения: 01.04.2021.
22. Фармацевтический рынок России. Итоги 2017. М.: AlphaRM, 2018. С. 20–34.
23. Как стать профессионалом в сфере КСО. URL: <https://www.b-soc.ru/pppublikacii/kak-stat-professionalom-v-sfere-kso/>. Дата обращения: 01.04.2021.
5. Krivorotko I.A., Tulyakova N.A. (2015). Corporate social responsibility: global experience of development. *Bulletin of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Economics and Management*, 1 (67), 3, 54–62. In Russ.
5. Carroll A. (1991). The Pyramid of corporate social responsibility: toward the moral management of organizational stakeholders. *Business Horizons*, 34 (4), 39–48.
7. Chubarova T.V. (2011). *Social Responsibility in a Market Economy: Employee, Business, State*. St. Petersburg, 60–85. In Russ.
8. Drucker P.F. (2007). *The Age of Discontinuity: Guidelines to our Changing Society* (Glushak B.L., Transl. and Ed.). Moscow: Williams Publishing, 336 p.
9. Kravtsova E.M., Matveeva V.Yu. (2016). Models of corporate social responsibility in the world economy. *Economics, Entrepreneurship and Law*, 6 (1), 81–98. In Russ.
10. Zhilina I.Yu. (2016). Country models of corporate social responsibility. *Economic and Social Problems of Russia*, 1, 32–62.
11. Corporate social responsibility — the development of a European framework. European Institute of the University of Geneva (2007). Retrieved on April 1, 2021 from <https://www.unige.ch/gsi/files/4014/0351/6367/RodicRSE.pdf>. In French.
12. Commission of the European Communities. Green Paper: Promoting a European framework for Corporate Social Responsibility. Retrieved on April 1, 2021 from <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2001/EN/1-2001-366-EN-1-0.Pdf>.
13. Kluchevsky V.O. (1987). *Course of Russian History: Collected Works*. Moscow, 1, 250–254. In Russ.
14. Kareva N.N. (2018). Promising directions in the development of pharmacy business's social responsibility. *Pharmacy*, 67, 5, 29–34.
15. Social Charter of the Russian Business. 2007 Revision. Retrieved on April 1, 2021 from <http://rspp.ru/12/6273.pdf>. In Russ.
16. GOST R ISO 26000-2012. National Standard of the Russian Federation. Guidance on Social Responsibility. Retrieved on April 1, 2021 from <https://docs.cntd.ru/document/1200097847>. In Russ.
17. Kivarina M.V. (2011). Corporate social responsibility. *The Economic Journal*, 23, 4–6. In Russ.
18. Sorokina E.A. (2019). Trends in corporate social responsibility of business in Russia. *Bulletin of Chelyabinsk State University*, 9 (431), 182–188.
19. United Nations Global Compact. Retrieved on April 1, 2021 from <http://www.globalcompact.ru/about/>.
20. OECD Guidelines for multinational enterprises. Retrieved on April 1, 2021 from <https://www.oecd.org/daf/inv/mne/RBC-Matters-Russian.pdf>.
21. International Labour Organization Conventions. Retrieved on April 1, 2021 from <https://www.ilo.org/global/lang-en/index.htm>.
22. Pharmaceutical Market of Russia. Results of 2017. (2018). Moscow: AlphaRM, 20–34. In Russ.
23. How to become a professional in CSR. Retrieved on April 1, 2021 from <https://www.b-soc.ru/pppublikacii/kak-stat-professionalom-v-sfere-kso/>.
24. Higher School of Management and Innovation of Lomonosov Moscow State University. Retrieved on

24. Высшая школа управления и инноваций МГУ имени М.В. Ломоносова. URL: <https://hsmi.msu.ru/curriculums/stp/program/korporativnaya-socialnaya-otvetstvennost-sovremennye-podhodystrategii>. Дата обращения: 01.04.2021.
25. Корпоративная социальная ответственность. МГИМО. URL: <https://mgimo.ru/about/structure/faculty/sgp/epgchp/courses/korporativnaya-sotsialnaya-otvetstvennost-mo/>. Дата обращения: 01.04.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карева Нина Николаевна — д-р фармацевт. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России.

Швецова Валерия Дмитриевна — аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Карева Н.Н., Швецова В.Д. Аптечный бизнес и его социальная ответственность // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 2. С. 136–145.

- April 1, 2021 from <https://hsmi.msu.ru/curriculums/stp/program/korporativnaya-socialnaya-otvetstvennost-sovremennye-podhodystrategii>.
25. Corporate Social Responsibility. MGIMO. Retrieved on April 1, 2021 from <https://mgimo.ru/about/structure/faculty/sgp/epgchp/courses/korporativnaya-sotsialnaya-otvetstvennost-mo/>.

ABOUT THE AUTHORS

Kareva Nina Nikolayevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Shvetsova Valeria Dmitriyevna — Post-graduate Student, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Citation example: Kareva N.N., Shvetsova V.D. (2021). Pharmacy business and its social responsibility. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 136–145.



ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество

(полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]... [2]... [3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

- статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;
- статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;
- статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала
«Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России
в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences
ссылка на источник — обязательна

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:
<http://jsms.ngmu.ru>
<https://elibrary.ru>

Выпускающие редакторы *В.Г. Кузнецова, Н.А. Лазарева*
Корректурa *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн *О.В. Пустынникова, Т.В. Соболева*
Дизайн обложки *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 28.06.2021. Формат 60×84/8.
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл.-печ. л. 17,76. Тираж 1000 экз. Изд. № 93с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@mail.ru
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29

