



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

4
2021

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

№ 4 (2021)

Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА****И.О. Маринкин**, проф. (Россия)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****Т.И. Поспелова**, проф. (Россия)**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА****В.Г. Кузнецова**, проф. (Россия)**С.В. Савченко**, проф. (Россия)**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ****Е.А. Максимова** (Россия)**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Л.И. Афтанас, акад. РАН (Россия)
Ф. Вагенленер, проф. (Германия)
В.В. Власов, акад. РАН (Россия)
М.И. Воевода, акад. РАН (Россия)
С. Громб, проф. (Франция)
С.Б. Дорофеев, канд. мед. наук (Россия)
А.М. Дыгай, акад. РАН (Россия)
В.В. Жданов, проф. (Россия)
Х.А. Мюир, проф. (США)
П.М. Нильсон, проф. (Швеция)
Т. Ружичка, проф. (Германия)
В.М. Семенов, проф. (Беларусь)
М. Федерико, проф. (Италия)
Е.Р. Черных, акад. РАН (Россия)
М.З. Шайдаров, проф., чл.-кор. НАН РК (Казахстан)
В.А. Шкурупий, акад. РАН (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И. Биттер, проф. (Венгрия)
Т.Е. Бьерклунд Йохансен, проф. (Норвегия)
Ф.А. Галицкий, проф. (Казахстан)
И.И. Генералов, проф. (Беларусь)
Е.В. Зонина, проф. (Россия)
Н.О. Карабинцева, проф. (Россия)
В.В. Климонтов, проф. (Россия)
И.Б. Ковынев, проф. (Россия)
Е.Г. Кондюрина, проф. (Россия)
В.Н. Кохно, проф. (Россия)
В.А. Краснов, проф. (Россия)
Л.А. Кривцова, проф. (Россия)
Е.В. Кульчавеня, проф. (Россия)
С.В. Логвинов, проф. (Россия)
П.Г. Мадонов, проф. (Россия)
А.П. Надеев, проф. (Россия)
В.П. Новоселов, проф. (Россия)
А.А. Овчинников, проф. (Россия)
М.Ф. Осипенко, проф. (Россия)
М. Петрек, проф. (Чехия)
Е.Л. Потеряева, проф. (Россия)
Т.М. Соколова, проф. (Россия)
А.А. Хрянин, проф. (Россия)
М.Ф. Чернов, проф. (Япония)
В.В. Черных, проф. (Россия)
Ю.В. Чикинев, проф. (Россия)
Л.А. Шпагина, проф. (Россия)
Д.А. Яхонтов, проф. (Россия)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

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

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006).

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28 февраля 2018 г.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность.

При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

Корректура *Е.В. Егоров*Компьютерная верстка и дизайн *Т.В. Соболева*

Подписано в печать 10.12.2021.

Дата выхода в свет 13.12.2021.

Формат 60×84/8. Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.

Усл.-печ. л. 18,0. Тираж 1000 экз. Изд. № 153с.

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
 E-mail: sibmedizdat@mail.ru, тел.: (383) 225-24-29

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 4 (2021)

Quaterly
Founded in 2017**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****I.O. Marinkin**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****T.I. Pospelova**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF****V.G. Kuznetsova**, Prof. (Russia)**S.V. Savchenko**, Prof. (Russia)**EXECUTIVE SECRETARY****E.A. Maksimova** (Russia)**EDITORIAL COUNCIL**

L.I. Aftanas, Academician of RAS (Russia)
F. Wagenlehner, Prof. (Germany)
V.V. Vlasov, Academician of RAS (Russia)
M.I. Voevoda, Academician of RAS (Russia)
S. Gromb, Prof. (France)
S.B. Dorofeev, Cand. Sci. (Med.) (Russia)
A.M. Dygay, Academician of RAS (Russia)
V.V. Zhdanov, Prof. (Russia)
H.A. Muir, Prof. (USA)
P.M. Nilsson, Prof. (Sweden)
T. Ruzicka, Prof. (Germany)
V.M. Semenov, Prof. (Belarus)
M. Federico, Prof. (Italy)
E.R. Chernykh, Academician of RAS (Russia)
M.Z. Shaydarov, Prof., Corresponding Member of NAS RK (Kazakhstan)
V.A. Shkurupiy, Academician of RAS (Russia)

FOUNDER

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

EDITORIAL BOARD

I. Bitter, Prof. (Hungary)
T.E. Bjerklund Johansen, Prof. (Norway)
F.A. Galitsky, Prof. (Kazakhstan)
I.I. Generalov, Prof. (Belarus)
E.V. Zonova, Prof. (Russia)
N.O. Karabinceva, Prof. (Russia)
V.V. Klimontov, Prof. (Russia)
I.B. Kovynev, Prof. (Russia)
E.G. Kondyurina, Prof. (Russia)
V.N. Kohn, Prof. (Russia)
V.A. Krasnov, Prof. (Russia)
L.A. Krivtsova, Prof. (Russia)
E.V. Kulchavenya, Prof. (Russia)
S.V. Logvinov, Prof. (Russia)
P.G. Madonov, Prof. (Russia)
A.P. Nadeev, Prof. (Russia)
V.P. Novoselov, Prof. (Russia)
A.A. Ovchinnikov, Prof. (Russia)
M.F. Osipenko, Prof. (Russia)
M. Petrek, Prof. (Czechia)
E.L. Poteryaeva, Prof. (Russia)
T.M. Sokolova, Prof. (Russia)
A.A. Hryanin, Prof. (Russia)
M.F. Chernov, Prof. (Japan)
V.V. Chernykh, Prof. (Russia)
Yu.V. Chikinev, Prof. (Russia)
L.A. Shpagina, Prof. (Russia)
D.A. Yahontov, Prof. (Russia)

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER 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

"Journal of Siberian Medical Sciences" is the successor to the "Medicine and Education in Siberia" journal (established in 2006).
 By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the Journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works of applicants for academic degrees.

The Registration certificate PI No. FS 77-72398 was issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media on February 28, 2018.

The editorial staff of the Journal adheres to the principles of the international Commission on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the Journal are peer reviewed and checked for originality.

When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, a reference to the source is required.

The Journal is distributed free of charge. Distribution territory: RF, CIS region, foreign countries. The online version (annotated content) is available at the following addresses: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

Proofreading by *E.V. Egorov*
 Design by *T.V. Soboleva*

Signed for printing on 10.12.2021.
 Date of publication 13.12.2021.
 Format 60×84/8. Color Copy paper. Style Georgia.
 Quiers 18,0. Circulation 1000 copies. Ed. No. 153c.

Printed in the printing house of the Publishing and Printing Center of the Novosibirsk State Medical University, 4, Zalesky str., Novosibirsk.
 E-mail: sibmedizdat@mail.ru, tel.: (383) 225-24-29

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL RESEARCHES
Предикторы начальной стадии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа Д.В. Гражданкина, А.А. Дёмин, И.А. Бондарь	4 The chronic heart failure early stage predictors in type 2 diabetes mellitus D.V. Grazhdankina, A.A. Demin, I.A. Bondar
Спектрофотометрическое определение А-витаминной активности каротиноидосодержащего сырья В.В. Величко, Д.С. Круглов	17 The spectrophotometric determination of A-vitamin activity of carotenoid-containing raw material V.V. Velichko, D.S. Kruglov
Судебно-медицинская оценка клинических проявлений при приеме этанола с газацией А.А. Мартемьянова, А.Л. Кочоян, Р.А. Калёкин, А.М. Орлова, А.А. Волкова	27 Forensic assessment of clinical manifestations when taking ethanol with carbonation A.A. Martemyanova, A.L. Kochoyan, R.A. Kalyokin, A.M. Orlova, A.A. Volkova
Новые возможности цифрового здравоохранения (мобильное приложение) в профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи А.А. Хрянин, М.В. Русских, Т.В. Киселева	40 New opportunities of digital healthcare (mobile app) in the prevention of STIs and HIV infection among young people A.A. Khryanin, M.V. Russkikh, T.V. Kiseleva
Морфологическая характеристика коронавирусной инфекции первой и второй волн пандемии А.П. Надеев, Д.В. Морозов, М.А. Травин, К.А. Низовцев, К.Н. Марзан, О.Н. Слободина, М.С. Игнякова, К.А. Кошлич, М.С. Селякова, Т.В. Киселева, Е.В. Овсянко	53 Morphological characteristic of coronavirus infection of the first and second waves of the pandemic A.P. Nadeev, D.V. Morozov, M.A. Travin, K.A. Nizovtsev, K.N. Marzan, O.N. Slobodina, M.S. Ignyakova, K.A. Koshlich, M.S. Selyakova, T.V. Kiseleva, E.V. Ovsyanko
Влияние полиморфных маркеров генов белков — участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2 И.Я. Цеймах, Г.И. Костюченко, Д.Е. Богачев, О.А. Зубова, Т.А. Корнилова, А.Г. Харлова, И.П. Крамарь, А.Е. Цеймах, Я.Н. Шойхет	67 The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection I.Ya. Tseimakh, G.I. Kostuchenko, D.E. Bogachev, O.A. Zubova, T.A. Kornilova, A.G. Harlova, I.P. Kramar, A.E. Tseimakh, Ya.N. Shoyhet
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Прогнозирование биологического поведения опухолей (на примере колоректального рака): ретроспектива и взгляд в будущее А.С. Константинов, К.В. Шелехова	80 Prediction of the biological behavior of tumors: colorectal cancer case study. Retrospective and future outlook A.S. Konstantinov, K.V. Shelekhova
Клинические, метаболические и гормональные особенности формирования синдрома нарушения распознавания гипогликемии И.А. Рева, И.А. Бондарь	97 Clinical, metabolic and hormonal features of the formation of impaired hypoglycemia awareness I.A. Reva, I.A. Bondar
Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы Е.Н. Воропаева, О.В. Березина, М.И. Чуркина, Т.И. Поспелова, А.А. Лызлова, В.Н. Максимов	108 Aberrant expression and methylation of individual microRNAs genes in lymphoproliferative diseases: a literature review E.N. Voropaeva, O.V. Berezina, M.I. Churkina, T.I. Pospelova, A.A. Lyzlova, V.N. Maksimov
Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии П.Г. Мадонов, Л.Д. Хидирова, В.Д. Казанцева	134 Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartum cardiomyopathy P.G. Madonov, L.D. Khidirova, V.D. Kazantseva

Предикторы начальной стадии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа

Д.В. Гражданкина, А.А. Дёмин, И.А. Бондарь

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

Введение. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) считается эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний, так как его осложнения являются микро- и макроваскулярными. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак и их последующие дезадаптивные реакции приводят к дисфункции миокарда за несколько лет до манифестации СД2. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы при СД2 могут длительное время прогрессировать бессимптомно.

Цель. Выявить клинические, лабораторные, эхокардиографические (ЭхоКГ) предикторы начальных проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД2.

Материалы и методы. В исследование включено 94 больных СД2 с начальными симптомами ХСН и без таковых в возрасте от 40 до 65 лет. Все больные имели ожирение или избыток массы тела и артериальную гипертензию (АГ), 37 больных — стабильную ишемическую болезнь сердца (СИБС). Больным проводили клинико-лабораторное обследование, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), ЭхоКГ, определяли концентрацию N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP). Больных разделили на 2 группы: без симптомов ХСН (1-я группа, $n = 54$) и с начальными симптомами ХСН (2-я группа, $n = 40$) и провели их сравнение.

Результаты. Выявлены различия между второй и первой группами по длительности СД2 (10.5 vs 7.5 года, $p = 0.01$) и АГ (15 vs 10 лет, $p = 0.009$); частоте встречаемости СИБС (70 vs 16.7 %, $p < 0.0001$); дистанции, пройденной во время ТШХ (375 vs 425 м, $p < 0.0001$); медиане уровня NT-проBNP (38.5 vs 27.2 пг/мл, $p = 0.031$); размеру левого предсердия (ЛП) (4.4 vs 4.2 см, $p = 0.044$); толщине задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (1.05 см vs 0.95 см, $p = 0.02$); уровню триглицеридов (2.3 vs 1.6 ммоль/л, $p = 0.03$) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (74.1 vs 79.1 мл/мин/1.73 м², $p = 0.04$). Методом дискриминантного анализа выявлена совокупность факторов, характерных для начальных проявлений ХСН: длительность ИБС (принимаемая за 0 при ее отсутствии, $p < 0.00001$), толщина ЗСЛЖ ($p = 0.000007$), СКФ ($p = 0.0009$), размер ЛП ($p = 0.005$), уровень триглицеридов ($p = 0.03$), длительность СД2 ($p = 0.046$). Уровень NT-проBNP > 125 пг/мл выявлен у 16 % больных СД2 и взаимосвязан с длительностью диабета более 10 лет ($p = 0.0085$), наличием СИБС ($p < 0.0001$), индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0.0005$) и фракцией выброса ЛЖ ($p < 0.0001$).

Заключение. Предикторами начальных проявлений хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа являлись наличие и длительность СИБС, увеличение толщины ЗСЛЖ, размера ЛП, уровня триглицеридов, длительности диабета. Повышенный уровень NT-проBNP (более 125 пг/мл) у больных СД2 определялся в 16 % случаев и был ассоциирован с длительностью СД более 10 лет, наличием СИБС, начальными симптомами ХСН, гипертрофией миокарда ЛЖ и более низкой фракцией выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, стабильная ишемическая болезнь сердца, диагностика, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP), эхокардиография.

Образец цитирования: Гражданкина Д.В., Дёмин А.А., Бондарь И.А. Предикторы начальной стадии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 4–16. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-4-16

Поступила в редакцию 18.06.2021
Прошла рецензирование 10.09.2021
Принята к публикации 29.09.2021

Автор, ответственный за переписку
Гражданкина Дарья Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

Received 18.06.2021
Revised 10.09.2021
Accepted 29.09.2021

Corresponding author
Darya V. Grazhdankina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

The chronic heart failure early stage predictors in type 2 diabetes mellitus

D.V. Grazhdankina, A.A. Demin, I.A. Bondar

¹Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered to be the equivalent of cardiovascular disease due to its micro- and macrovascular complications. Insulin resistance and hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and fasting glucose, and their subsequent maladaptive responses lead to myocardial dysfunction several years before the onset of T2DM. Pathological changes in the cardiovascular system in T2DM can progress without any symptoms for a long time.

Aim. To identify clinical, laboratory, echocardiographic predictors of the early manifestations of chronic heart failure (CHF) in patients with T2DM.

Materials and methods. The study included 94 patients with T2DM with and without initial symptoms of CHF at the age of 40 to 65 years. All patients had obesity or excess body weight and arterial hypertension (AH), 37 patients had stable coronary heart disease (CHD). Patients underwent general clinical and laboratory examination, a 6-minute walk test (6MWT), echocardiography. The concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was also determined. The patients were divided into 2 groups: without CHF symptoms (group 1, $n = 54$) and with initial symptoms of CHF (group 2, $n = 40$) and then these groups were compared.

Results. Differences were revealed between the second and first groups in the duration of T2DM (10.5 vs 7.5 years, $p = 0.02$) and AH (15 vs 10 years, $p = 0.009$); the incidence of stable CHD (70 vs 16.7%, $p < 0.0001$); distance covered during 6MWT (375 vs 425 m, $p < 0.0001$); the median level of NT-proBNP (38.5 vs 27.2 pg/ml, $p = 0.031$); the left atrium (LA) size (4.4 vs 4.2 cm, $p = 0.044$); the left ventricular posterior wall thickness (PWT) (1.05 vs 0.95 cm, $p = 0.02$); the level of triglycerides (2.3 vs 1.6 mmol/l, $p = 0.03$) and the glomerular filtration rate (GFR) (74.1 vs 79.1 ml/min/1.73 m², $r = 0.04$). The discriminant analysis revealed combination of factors associated with initial symptoms of CHF: the duration of CHD (taken as 0, if absent, $p < 0.00001$), PWT of the LV ($p = 0.000007$), GFR ($p = 0.0009$), the LA size ($p = 0.005$), the level of triglycerides ($p = 0.03$), the duration of T2DM ($p = 0.046$). The NT-proBNP level > 125 pg/ml was detected in 16% of patients with T2DM and correlated with the duration of diabetes over 10 years ($p = 0.0085$), the presence of stable CHD ($p < 0.0001$), and left ventricular mass index ($p = 0.0005$) and the ejection fraction of the LV ($p < 0.0001$).

Conclusion. Predictors of the initial manifestations of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus were the presence and duration of stable CHD, an increase in the PWT of the LV, the LA size, the level of triglycerides, and the duration of diabetes. An elevated level of NT-proBNP (more than 125 pg/ml) in patients with T2DM was detected in 16% of cases and was associated with the duration of diabetes for more than 10 years, presence of stable CHD, initial symptoms of CHF, left ventricular myocardial hypertrophy, and a lower left ventricular ejection fraction according to echocardiography.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, stable coronary heart disease, diagnosis, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), echocardiography.

Citation example: Grazhdankina D.V., Demin A.A., Bondar I.A. (2021). The chronic heart failure early stage predictors in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–16. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-4-16

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) считается эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как его осложнения являются микро- и макроаскулярными. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак и их последующие дезадаптивные реакции приводят к дисфункции миокарда за несколько лет до манифестации СД2. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы при СД2 могут длительное время прогрессировать бессимптомно [1].

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered to be the equivalent of cardiovascular disease (CVD) due to its micro- and macrovascular complications. Insulin resistance and hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and fasting glucose and their subsequent maladaptive responses lead to myocardial dysfunction several years before the onset of T2DM. Pathological changes in the cardiovascular system in T2DM can progress without symptoms for a long time [1].

Approximately 75% of T2DM patients develop chronic heart failure (CHF) during their life-

Примерно у 75 % больных СД2 в течение жизни развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Около половины больных СД2 имеют ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ), которую трудно диагностировать, так как характерные симптомы сердечной недостаточности возникают только при физической нагрузке [2]. В крупном международном исследовании показано, что у больных СД2 без установленных ССЗ чаще всего в качестве первых осложнений диагностируются ХСН и хроническая болезнь почек (ХБП), которые ассоциированы с повышенным риском смерти, особенно в комбинации друг с другом [3]. В России ХСН является ведущей причиной смерти как при СД2, так и при СД 1-го типа [4]. Увеличение заболеваемости ХСН имеет тесную связь с пожилым возрастом. Кроме того, развитию ХСНсФВ способствуют заболевания, часто сопутствующие СД2 — артериальная гипертензия (АГ), ожирение, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС часто не сопровождается наличием типичных клинических симптомов при СД2 вследствие автономной нейропатии, что усложняет ее диагностику [1, 5].

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ХСНсФВ устанавливается на основании наличия характерных симптомов и признаков в сочетании с повышением уровня натрийуретических пептидов и наличием структурно-функциональных изменений сердца по результатам эхокардиографии (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), увеличение левого предсердия (ЛП), диастолическая дисфункция ЛЖ). В классификации ХСН по стадиям на начальном этапе развития сердечной недостаточности гемодинамика не нарушена, поэтому симптомов и признаков заболевания нет [5]. Но наличие структурных и функциональных изменений сердца даже при отсутствии симптомов может приводить к развитию клинически явной ХСН в течение нескольких лет [6].

Остаются недостаточно изученными факторы, ассоциированные с появлением начальных симптомов ХСН у больных СД2 среднего возраста. Их раннее выявление позволит улучшить диагностику ХСН и повлияет на исходы больных СД2, что особенно важно в связи с появлением нового класса антигипергликемических препаратов — ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера, которые показали снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН как при наличии сопутствующих ССЗ, так и при их отсутствии [7].

About half of patients with T2DM have CHF with preserved ejection fraction (PEF), which is difficult to diagnose since the characteristic symptoms of heart failure occur only during exercise [2]. A large international study has shown that CHF and chronic kidney disease (CKD) are diagnosed as the first complications in T2DM patients without established CVD, which are associated with an increased risk of death, especially when combined with each other [3]. In Russia, CHF is the leading cause of death in both T2DM and T1DM [4]. The increase in the incidence of CHF is closely correlated with old age. In addition, the development of CHF with PEF is promoted by diseases that are often concomitant with T2DM — hypertension (AH), obesity, stable coronary heart disease (CHD). Stable CHD is often not accompanied by typical clinical symptoms in T2DM due to autonomic neuropathy, which complicates the DM diagnosis [1, 5].

According to clinical guidelines, the diagnosis of CHF with PEF is made in the presence of characteristic symptoms and signs in combination with an increase in the level of natriuretic peptides and the presence of echocardiographic structural and functional changes in the heart (left ventricular hypertrophy, left atrial enlargement, left ventricular diastolic dysfunction). At the early stage of heart failure, hemodynamics is not impaired, therefore there are no symptoms and signs of the disease [5]. But the presence of structural and functional changes in the heart, even in the absence of symptoms, can lead to the development of clinically overt CHF over several years [6].

The factors associated with the onset of the initial symptoms of CHF in middle-aged T2DM patients remain insufficiently studied. Their early detection will improve the diagnosis of CHF and affect the outcomes of patients with T2DM, which is especially important in connection with the emergence of a new class of hypoglycemic drugs, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, which have shown a decrease in the frequency of hospitalizations for CHF both in the presence of concomitant CVD and in its absence [7].

AIM OF THE RESEARCH

Identification of clinical, laboratory, echocardiographic predictors of the early stage of CHF in patients with T2DM.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a single-centre cross-sectional comparative study on the basis of endocrinology and cardiology departments of the State Novosibirsk

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление клинических, лабораторных, эхокардиографических (ЭхоКГ) предикторов начальной стадии ХСН у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое одномоментное сравнительное исследование на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», в которое было включено 94 больных СД2. Все больные имели АГ, избыток массы тела или ожирение. У 37 больных — СИБС (18 из них перенесли инфаркт миокарда), у 9 — заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), у 6 — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Критерии включения в исследование: наличие СД2, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение) или уже имеющихся СИБС, ОНМК в анамнезе, ЗАНК, возраст от 40 до 65 лет, начальные симптомы ХСН или их отсутствие.

Критерии исключения: умеренные и выраженные клинические проявления ХСН на уровне III–IV функционального класса, постоянная форма фибрилляции предсердий, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50 % по результатам ЭхоКГ, период менее 6 мес после перенесенного острого коронарного синдрома, дыхательная недостаточность, хроническая болезнь почек 3–5-й стадии, онкологические заболевания, синдром диабетической стопы.

Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование. К начальным проявлениям ХСН относили жалобы больных на одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение, которые возникали при привычной физической нагрузке. С целью выявления структурных и функциональных изменений сердца проводили ЭхоКГ на аппарате Sonoline G50 (Siemens) в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования.

Концентрацию N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP) определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 (Siemens) с применением реактивов той же фирмы.

Regional Clinical Hospital. 94 patients with T2DM were included. All patients had AH, overweight or obesity. 37 patients had a history of stable CHD (18 of them had myocardial infarction), 9 had the peripheral arterial disease (PAD) of lower extremities, 6 — a history of acute cerebrovascular accident (ACA).

Criteria for inclusion in the study: presence of T2DM, risk factors for cardiovascular diseases (AH, dyslipidemia, obesity) or already existing stable CHD, history of ACA, PAD, age from 40 to 65 years, initial symptoms of CHF or their absence.

Exclusion criteria: moderate and severe clinical manifestations of CHF (class III–IV), permanent atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% assessed by echocardiography, a period of less than 6 months after acute coronary syndrome, respiratory failure, chronic kidney disease of stage 3–5, oncological diseases, diabetic foot disease.

All patients underwent general clinical and laboratory examination. The initial manifestations of CHF included shortness of breath, fatigue, palpitations during habitual exercise. To identify structural and functional changes in the heart, echocardiography was performed on a Sonoline G50 (Siemens) apparatus in M-mode and two-dimensional methods in standard echocardiographic views using pulsed and continuous-wave Doppler imaging and Doppler color flow mapping.

The concentration of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined in the clinical diagnostic laboratory of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis by chemiluminescence enzyme immunoassay on an Immulait 2000 analyzer (Siemens) using reagents of the same company. NT-proBNP level > 125 pg/ml was assessed as a marker of CHF.

To assess exercise tolerance, patients with T2DM underwent a 6-minute walk test (6MWT) along a pre-marked corridor.

Based on clinical examination, patients with T2DM were divided into 2 groups: the 1st group consisted of T2DM patients with no symptoms of CHF ($n = 54$); the 2nd included patients with T2DM with initial manifestations of CHF ($n = 40$).

The study was approved by the local ethics committee of the Novosibirsk State Medical University. All patients signed informed consent to participate in the study.

Statistical data analysis was performed at the Biostatistics Centre using the SAS 9.4, STATISTICA 13 and SPSS-26 software packages. The null

Уровень NT-проBNP > 125 пг/мл расценивался как маркер ХСН.

Для оценки толерантности к нагрузке больным СД2 проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) по заранее размеченному коридору.

На основании клинического обследования больных СД2 разделили на 2 группы: 1-ю группу составили больные СД2 с отсутствием симптомов ХСН ($n = 54$); 2-ю — больные СД2 с начальными проявлениями ХСН ($n = 40$).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполняли в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей ($Me [25; 75]$) с учетом небольшого объема выборки. Качественные признаки представлены в виде процентов. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью дисперсионного анализа, критерия Kruskal-Wallis и Van der Waerden. Исследование взаимосвязи между парами качественных признаков проводили с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Методом дискриминантного анализа выявляли совокупность количественных переменных, наиболее точно определяющих различие между группами больных СД2 с отсутствием и наличием начальных проявлений ХСН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте микро-сосудистых осложнений диабета, показателям углеводного обмена (табл. 1). Среди больных 2-й группы чаще встречалась СИБС и ЗАНК. Длительность СД2 и АГ были выше во 2-й группе больных СД2. Все больные 2-й группы имели АГ 3-й степени. Не обнаружено различий по фракциям холестерина между группами, но уровень триглицеридов был выше во 2-й группе больных. Больные 2-й группы имели значение СКФ ниже, чем в 1-й группе. Показатели суточной альбуминурии не отличались между группами. По результатам ТШХ толерантность больных СД2 к физической нагрузке была ниже во 2-й группе, чем в 1-й (375 vs 425 м, $p < 0.0001$).

hypothesis was rejected at $p < 0.05$. Considering the small sample size, quantitative data are presented as the median and quartiles ($Me [25; 75]$). Qualitative characteristics are presented as percentages. Hypotheses about the equality of group means and variances of all quantitative traits were tested using analysis of variance, the Kruskal-Wallis and Van der Waerden test. The study of the relationship between pairs of qualitative features was carried out using the analysis of paired contingency tables. The method of discriminant analysis identified a set of quantitative variables that determine the difference between the groups of T2DM patients with and without the initial manifestations of CHF most accurately.

RESULTS AND DISCUSSION

Both groups were comparable in terms of age, gender, body mass index (BMI), the incidence of microvascular complications of diabetes, and indicators of carbohydrate metabolism (Table 1). Among patients of the 2nd group, the stable CHD and PAD of lower extremities were more common. The duration of T2DM and AH was higher in the 2nd group of patients with T2DM. All patients in group 2 had grade 3 AH. There were no differences in cholesterol fractions between the groups, but the level of triglycerides was higher in the 2nd group. Patients in group 2 had a GFR value lower than in group 1. Daily albuminuria values did not differ between the groups. According to the 6MWT results, the exercise tolerance of T2DM patients was lower in group 2 than in group 1 (375 vs 425 m, $p < 0.0001$).

Treatment for T2DM was similar in both groups. Insulin therapy received 67.5 and 50% of patients in groups 2 and 1 respectively ($p = 0.091$), metformin — 80 and 85.1% ($p = 0.532$), sulfonylureas — 20 and 33.3% respectively ($p = 0.154$). All study participants took angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (ARA II). Thiazide or thiazide-like diuretics were received by 52.5 and 61.1% of patients in groups 2 and 1 respectively ($p = 0.516$), calcium antagonists — 40 and 24.1% ($p = 0.123$). Patients in group 2 were more likely to receive therapy with β -blockers (85 vs 48.2%, $p = 0.0002$) and statins (55 vs 24.1%, $p = 0.0002$), which may be due to the prevalence of patients with stable CHD among them.

Table 1 shows that the median of the NT-proBNP level was higher in group 2 (27.2 vs 38.5 pg/ml, $p = 0.031$). NT-proBNP values above 125 pg/ml were recorded in 15 (16%) individuals. When analyzing T2DM patients with the NT-proBNP level

Лечение СД2 было сходным в обеих группах. Инсулинотерапию получали 67.5 и 50 % больных 2-й и 1-й группы соответственно ($p = 0.091$), метформин — 80 и 85.1 % ($p = 0.532$), препараты сульфонилмочевины — 20 и 33.3 % соответственно ($p = 0.154$). Все участники исследования принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Тиазидовые или тиазидоподобные диуретики получали 52.5 и 61.1 % больных 2-й и 1-й групп соответственно ($p = 0.516$), антагонисты кальция — 40 и 24.1 % ($p = 0.123$). Больные 2-й группы чаще получали терапию β -адреноблокаторами (85 vs 48.2 %, $p = 0.0002$) и статинами (55 vs 24.1 %, $p = 0.0002$), что, возможно, связано с преобладанием среди них пациентов с СИБС.

В табл. 1 показано, что медиана уровня NT-проBNP была выше у больных 2-й группы (27.2 vs 38.5 пг/мл, $p = 0.031$). Значения NT-проBNP выше 125 пг/мл были зафиксированы у 15 (16 %) чел. При анализе больных СД2 с уровнем NT-проBNP > 125 пг/мл выявлено, что 12 из 15 чел. относились ко 2-й группе, 3 из 15 — к 1-й группе ($p < 0.0001$). При сравнении больных СД2 с уровнем NT-проBNP > 125 пг/мл с теми пациентами, у которых этот биомаркер находился в пределах референсного диапазона, обнаружена более высокая частота встречаемости СИБС (86.7 vs 30.4 %, $p < 0.0001$), длительности диабета более 10 лет (60 vs 29.1 %, $p = 0.042$), а также более высокие значения индекса массы миокарда ЛЖ (112.4 vs 94.5 г/м², $p = 0.0005$) и более низкие показатели ФВ ЛЖ (58 vs 70 %, $p < 0.0001$). Двое больных СД2 из 1-й группы с уровнем NT-проBNP > 125 пг/мл перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, один из данных пациентов имел ЗАНК, при этом длительность диабета не превышала 10 лет и больные получали таблетированную сахароснижающую терапию. Еще у одной больной 1-й группы с уровнем NT-проBNP > 125 пг/мл отсутствовала СИБС, но наблюдалось длительное течение диабета и АГ, частые гипогликемии в анамнезе на фоне проводимой инсулинотерапии, по ЭхоКГ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ.

При сравнении показателей ЭхоКГ (табл. 2) обнаружены различия между 2-й и 1-й группами больных СД2 по размеру ЛП (4.4 vs 4.2 см, $p = 0.044$), толщине задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (1.05 vs 0.95 см, $p = 0.022$), величине пика А, отражающего градиент давления между левым предсердием и левым желудочком в позднюю диастолу (0.78 vs 0.85 см/с, $p = 0.042$).

above 125 pg/ml, we found that 12 out of 15 individuals were from the 2nd group, 3 out of 15 — from the 1st group ($p < 0.0001$). When comparing T2DM patients with the NT-proBNP level > 125 pg/ml with those patients in whom this biomarker was within the reference range, we revealed a higher incidence of stable CHD (86.7 vs 30.4%, $p < 0.0001$), the duration of diabetes over 10 years (60 vs 29.1%, $p = 0.042$), as well as the higher values of left ventricular mass index (112.4 vs 94.5 g/m², $p = 0.0005$) and lower values of LVEF (58 vs 70%, $p < 0.0001$). Two T2DM patients from group 1 with the NT-proBNP level > 125 pg/ml had a history of myocardial infarction, one of these patients had PAD of lower extremities, while the duration of diabetes did not exceed 10 years, and both patients received oral hypoglycemic agents. Another patient in group 1 with the level of NT-proBNP > 125 pg/ml, did not have stable CHD but had suffered from diabetes and AH for a long time, with frequent hypoglycemic episodes while receiving insulin therapy, as well as left ventricular hypertrophy assessed by echocardiography.

When comparing echocardiographic parameters (Table 2), we detected differences between the 2nd and 1st groups in the left atrium (LA) size (4.4 vs 4.2 cm, $p = 0.044$), the posterior wall thickness (PWT) of the left ventricle (LV) (1.05 vs 0.95 cm, $p = 0.022$), the magnitude of peak A reflecting the pressure gradient between the left atrium and the left ventricle during late diastole (0.78 vs 0.85 cm/s, $p = 0.042$). There was a high incidence of impaired LV diastolic filling in both groups with a predominance of type I diastolic dysfunction. No relationship was found between LV diastolic dysfunction and the presence of CHF symptoms.

To identify indicators that affect the onset of the initial symptoms of CHF in patients with T2DM, a discriminant analysis was performed. The dependent variable was the presence or absence of initial manifestations of CHF in T2DM patients; independent variables were quantitative clinical, laboratory and echocardiographic indicators presented in Tables 1 and 2. The following combination of signs was determined: the duration of CHD (taken as 0 in its absence, $p < 0.00001$), the PWT of the LV ($p = 0.000007$), the glomerular filtration rate ($p = 0.0009$), the LA size ($p = 0.005$), the level triglycerides ($p = 0.031$), the duration of T2DM ($p = 0.046$). The percentage of correctly classified observations was 84.04. Almost all patients (90.7%) with T2DM without CHF symptoms were correctly classified into their group; only 5 patients were included in the 2nd group. Ten patients of the

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных СД2 с отсутствием и наличием ранних признаков ХСН
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of T2DM patients with the absence and presence of initial symptoms of CHF

Показатель Indicator	Больные СД2 без симптомов ХСН (n = 54) — 1-я группа T2DM patients without CHF symptoms (n = 54) — 1st group	Больные СД2 с начальными симптомами ХСН (n = 40) — 2-я группа T2DM patients with initial symptoms of CHF (n = 40) — 2nd group	p
Возраст, лет / Age, years	54 [51; 59]	56.5 [53; 59.5]	0.072
Мужской пол, % / Male, %	38.9	27.5	0.253
СИБС, % / Stable CHD, %	16.7	70.0	<0.0001
ОНМК в анамнезе, % / History of ACA, %	3.7	15.0	0.061
ЗАНК, % / PAD of lower extremities, %	3.7	17.5	0.023
Автономная нейропатия, % Autonomic neuropathy, %	71.4	69.2	0.832
Периферическая полинейропатия, % Peripheral polyneuropathy, %	53.7	65.0	0.276
Диабетическая ретинопатия, % Diabetic retinopathy, %	20.4	35.0	0.135
АГ 3-й степени, % АН stage 3, %	72.2	100.0	0.001
Длительность СД2, лет Duration of T2DM, years	7.5 [4; 10]	10.5 [6; 14]	0.021
Длительность АГ, лет Duration of AH, years	10 [4; 20]	15 [10; 24]	0.009
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	34 [29.7; 36]	33.4 [30.4; 39.1]	0.348
Гликемия натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	7.5 [6.6; 9.2]	8.1 [6.6; 9.4]	0.426
Постприандиальная гликемия, ммоль/л Postprandial glycemia, mmol/l	8.8 [6.6; 9.7]	8.8 [7.6; 10.5]	0.231
HbA1C, %	9.6 [7.9; 11.2]	10.3 [9.1; 11.5]	0.232
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4.9 [4.2; 6.1]	5.2 [4.8; 6.2]	0.315
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1.6 [1.3; 2.4]	2.3 [1.8; 3.3]	0.032
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2.8 [2.2; 3.8]	2.8 [2.5; 3.3]	0.647
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	0.9 [0.7; 1.1]	0.9 [0.7; 1.0]	0.214
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	78 [72.5; 92.0]	81 [71; 94.0]	0.637
СКФ, мл/мин/1.73 м ² GFR, ml/min/1.73 m ²	76 [73; 87.0]	74.1 [65.5; 82.5]	0.041
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/l	306 [258; 345]	341 [263; 377]	0.225
Альбинурия, мг/сут Albuminuria, mg/day	29.4 [14.0; 136.5]	28 [12; 150]	0.937
ТШХ, м 6MWT, m	425 [400; 475]	375 [320; 400]	<0.0001
NT-проBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/ml	27.2 [20; 71.1]	38.5 [23.2; 125.5]	0.031

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2-го типа; СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; HbA1C — гликированный гемоглобин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТШХ — тест 6-минутной ходьбы; NT-проBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.

Note. T2DM — type 2 diabetes mellitus; CHD — coronary heart disease; ACA — acute cerebrovascular accident; PAD — peripheral arterial disease; AH — arterial hypertension; BMI — body mass index; HbA1C — glycated hemoglobin; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; GFR — glomerular filtration rate; 6MWT — 6-minute walk test; NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели больных СД2 с отсутствием и наличием ранних признаков ХСН
Table 2. Echocardiographic parameters of T2DM patients with the absence and presence of early signs of CHF

Параметры ЭхоКГ Parameters	Больные СД2 без симптомов ХСН (n = 54) — 1-я группа T2DM patients without CHF symptoms (n = 54) — 1st group	Больные СД2 с начальными симптомами ХСН (n = 40) — 2-я группа Patients T2DM with initial symptoms of CHF (n = 40) — 2nd group	p
Аорта, см / Aorta, cm	3.3 [3.1; 3.6]	3.4 [3.1; 3.7]	0.321
ЛП, см / LA, cm	4.2 [3.9; 4.5]	4.4 [4.05; 4.90]	0.044
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm	4.9 [4.7; 5.3]	5.0 [4.6; 5.3]	0.915
КСР ЛЖ, см / LV ESD, cm	3.0 [2.7; 3.3]	3.1 [2.8; 3.4]	0.326
ФВ ЛЖ, % / LVEF, %	70 [67; 75]	67 [62.5; 72.5]	0.062
МЖП, см / IVS, cm	1.1 [1.0; 1.15]	1.2 [1.0; 1.3]	0.081
ЗСЛЖ, см / LPWT, cm	0.95 [0.85; 1.05]	1.05 [0.95; 1.10]	0.022
IVRT, мс (ms)	92 [80; 100]	92 [72; 104]	0.648
DT, мс / DT, ms	192 [176; 236]	204 [172; 236]	0.817
Пик E, см/с Peak E, cm/s	0.7 [0.6; 0.8]	0.7 [0.5; 0.8]	0.951
Пик A, см/с Peak A, cm/s	0.78 [0.6; 0.9]	0.85 [0.7; 1.0]	0.042
E/A	0.86 [0.73; 1.10]	0.78 [0.67; 0.89]	0.181
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	92.9 [81.0; 107.6]	101.1 [86.2; 115.9]	0.063
Диастолическая дисфункция ЛЖ, % Diastolic dysfunction, %	75.9	90.0	0.082
Степень диастолической дисфункции 0/1/2, % Diastolic dysfunction degree 0/1/2, %	25.9/70.4/3.7	10/80/10	0.091

Примечание. ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, толщина; IVRT — время изоволюметрического расслабления; DT — время замедления раннего диастолического наполнения; E/A — отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Note. LA — the left atrium; EDD — end-diastolic dimension; LV — the left ventricle; ESD — end-systolic dimension; LVEF — left ventricular ejection fraction; IVS — the interventricular septum; LVPWT — the left ventricular posterior wall thickness; IVRT — isovolumetric relaxation time; DT — deceleration time of early diastolic filling; E/A — the ratio of peak early to late diastolic filling velocity of the left ventricle; LVMI — left ventricular mass index.

Отмечена высокая частота нарушения диастолического наполнения ЛЖ в обеих группах с преобладанием I типа диастолической дисфункции. Не обнаружено взаимосвязи между диастолической дисфункцией ЛЖ и наличием симптомов ХСН.

С целью выявления показателей, влияющих на появление начальных симптомов ХСН у больных СД2, выполнен дискриминантный анализ. Зависимой переменной являлось наличие или отсутствие у больных СД2 начальных проявлений ХСН; независимыми переменными были количественные клинико-лабораторные и эхокардиографические показатели, представленные в табл. 1 и 2. Определена следующая комбинация признаков: длительность ИБС (принимается за 0 при ее отсутствии, $p < 0.00001$), толщина ЗСЛЖ ($p = 0.000007$), скорость клубочковой фильтрации ($p = 0.0009$), размер ЛП ($p = 0.005$), уровень триглицеридов

2nd group with initial symptoms of CHF were classified into the 1st group. Thus, the percentage of correct classification was 75 for patients of the 2nd group, which may explain the greater specificity than the sensitivity of the presented set of discriminating signs.

This study shows that the initial symptoms of CHF in middle-aged T2DM patients are determined by a set of predictors including an increase in the duration of diabetes, the presence and duration of CHD, an increase in the LA size, an increase in the level of triglycerides, and an increase in the posterior wall thickness of the left ventricle. These parameters were established by discriminant analysis, and the redistribution of T2DM patients into groups when using them showed that in 25% of cases the assumption of the presence of CHF based on complaints of shortness of breath, fatigue, palpitations could be

($p = 0.031$), длительность СД2 ($p = 0.046$). Процент верно классифицированных наблюдений составил 84.04. Практически все больные (90.7 %) СД2 без симптомов ХСН были верно классифицированы в свою группу; только 5 больных вошли во 2-ю группу. Десять больных 2-й группы с начальными симптомами ХСН были классифицированы в 1-ю группу. Таким образом, процент правильной классификации составил 75 для больных 2-й группы, что может объяснить большую специфичность, чем чувствительность представленной совокупности дискриминирующих признаков.

В представленном исследовании показано, что начальные симптомы ХСН у больных СД2 среднего возраста определяет совокупность предикторов, включающих увеличение длительности диабета, наличие и длительность ИБС, увеличение размера ЛП, повышение уровня триглицеридов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка. Данные параметры установлены методом дискриминантного анализа, и перераспределение больных СД2 на группы при их использовании показало, что в 25 % случаев предположение о наличии ХСН на основании жалоб на одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение могло быть ошибочным. В то же время у 5 из 54 больных СД2 без симптомов представленная комбинация факторов предполагала наличие ХСН.

Снижение толерантности к физической нагрузке может возникать при СД2 даже в отсутствие ССЗ достаточно рано и при хорошем гликемическом контроле. Оно происходит в результате сложного взаимодействия между системными (ожирение, автономная и эндотелиальная дисфункция, саркопения, инсулинорезистентность, хроническое воспаление) и сердечно-сосудистыми факторами (снижение сердечного резерва вследствие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, дисфункции ЛП, нарушение энергетики миокарда, липотоксичность, коронарная микрососудистая дисфункция). Развиваются аномалии в работе мышечной системы вследствие снижения мышечной перфузии, потребления кислорода, плотности капилляров, повышения внутримышечного жира, изменения типа мышечных волокон. Существуют литературные данные, показывающие взаимосвязь снижения переносимости нагрузок со смертью как от сердечно-сосудистых, так и от других причин, а также с развитием ХСН [2].

ТШХ является эквивалентом субмаксимальной нагрузки и позволяет оценить уровень повседневной активности больных, поэтому его можно использовать в рутинной клинической

erroneous. At the same time, in 5 of 54 T2DM patients without symptoms, the presented combination of factors suggested the presence of CHF.

Decreased exercise tolerance can occur in T2DM even in the absence of CVD early enough and with good glycemic control. It occurs because of a complex interaction between systemic (obesity, autonomic and endothelial dysfunction, sarcopenia, insulin resistance, chronic inflammation) and cardiovascular factors (decreased cardiac reserve due to LV systolic and diastolic dysfunction, LA dysfunction, impaired myocardial energy, lipotoxicity, coronary microvascular dysfunction). Abnormalities in the work of the muscular system develop due to a decrease in muscle perfusion, oxygen consumption, capillary density, an increase in intramuscular fat, and a change in the type of muscle fibres. Research data show the relationship between reduced exercise tolerance and death from both cardiovascular and other causes, including CHF [2].

The 6MWT is the equivalent of a submaximal exercise and allows to assess the level of daily activity of patients, therefore, it can be used in clinical routine to identify symptoms associated with CHF. In this study, the 6-minute walk distance was shorter in T2DM patients with initial symptoms of CHF. This test is significantly important due to its prognostic value, especially for elderly patients with severe CHF [8]. C. Zotter-Tufaro et al. showed that in elderly patients with PEF and pulmonary hypertension confirmed by invasive diagnostics, the distance of 6MWT is a strong independent predictor of mortality and readmission rates, correlating with the amount of extracellular matrix detected by myocardial biopsy. In addition, the study noted that patients with a poor prognosis were more likely to have T2DM, with a multifactorial decrease in exercise tolerance in CHF with PEF [9]. However, the use of 6MWT in assessing exercise tolerance in T2DM with or without initial symptoms of CHF has not been adequately studied.

The researchers are discussing the relationship between decreased exercise tolerance and the duration of T2DM. G.S. Gulsin et al. revealed an inverse correlation between peak oxygen consumption during cardiopulmonary tests and the duration of T2DM [10]. The duration of T2DM and AH may increase the risk of CHF due to the formation of left ventricular hypertrophy. Though our study found higher values of the left ventricular mass index in T2DM patients with initial symptoms of CHF compared with patients without symptoms of CHF, the level of statistical significance was not reached, which may be due to the small sample size. In this

практике для выявления симптомов, характерных для ХСН. В проведенном нами исследовании дистанция 6-минутной ходьбы была меньше у больных СД2 с начальными симптомами ХСН. Важность данного метода заключается в его прогностическом значении, особенно для пациентов пожилого возраста с тяжелой ХСН [8]. С. Zotter-Tufaro et al. показали, что у пожилых больных с сохранной ФВ ЛЖ и легочной гипертензией, подтвержденной инвазивной диагностикой, дистанция ТШХ является сильным независимым прогностическим фактором в отношении смертности и повторных госпитализаций, коррелируя с количеством внеклеточного матрикса, выявленного при биопсии миокарда. Кроме того, в исследовании отмечено, что у больных с плохим прогнозом чаще был СД2, с многофакторным снижением толерантности к нагрузке при ХСНсФВ [9]. Но использование ТШХ для оценки толерантности к нагрузке при СД2 с начальными симптомами ХСН или без таковых недостаточно изучено.

В литературе обсуждается взаимосвязь снижения толерантности к нагрузке с длительностью СД2. В работе G.S. Gulsin et al. показана обратная корреляция между пиковым потреблением кислорода при проведении кардиопульмонального теста и длительностью СД2 [10]. Длительность СД2 и АГ могут увеличивать риск развития ХСН благодаря формированию гипертрофии миокарда ЛЖ. В нашем исследовании имелась тенденция к более высоким значениям индекса массы миокарда ЛЖ у больных СД2 с начальными симптомами ХСН по сравнению с больными без симптомов ХСН, не достигающая уровня статистической значимости, что может быть связано с малым объемом выборки. При этом индекс массы миокарда ЛЖ был взаимосвязан с уровнем NT-проBNP — маркером миокардиального напряжения.

В данной работе показано, что увеличение размера ЛП взаимосвязано с появлением начальных симптомов ХСН у больных СД2. Увеличение размера ЛП при отсутствии фибрилляции предсердий может развиваться вследствие повышения напряжения его стенок как результат длительного повышения конечно-диастолического давления ЛЖ, т.е. взаимосвязано с диастолической дисфункцией ЛЖ [11]. Взаимосвязь увеличения ЛП со снижением переносимости физической нагрузки показана в небольшом исследовании N. Ratanasit et al., включавшем больных с одышкой, часть из которых имела СД2 [12].

В настоящем исследовании была показана ассоциация начальных проявлений ХСН с более

case, the left ventricular mass index was correlated with the level of NT-proBNP, a marker of myocardial tension.

The findings presented indicate an increase in the LA size is interrelated with the onset of the initial symptoms of CHF in patients with T2DM. An increase in the LA size in the absence of atrial fibrillation can develop due to an increase in tension of its walls as a result of a prolonged increase in LV end-diastolic pressure, i.e. interrelated with LV diastolic dysfunction [11]. The relationship between an increase in the LA with a decrease in exercise tolerance was shown in a small study by N. Ratanasit et al., which included patients with dyspnea, some of whom had T2DM [12].

In the present study, an association of initial manifestations of CHF with lower GFR values was shown (patients with stage 3–5 CKD were not included in the study). It has been established that CKD is one of the risk factors contributing to the progression of LV diastolic dysfunction in patients with CHF and PEF through chronic systemic inflammation, dysregulation of the natriuretic peptide system, and sympathetic nervous system hyperactivation [13]. Y.T. Hsieh et al. have detected the association of subnormal GFR with unfavorable cardiovascular outcomes (myocardial infarction, ACA) but not overall and cardiovascular mortality over 4 years of follow-up in a population of 1291 T2DM patients with normoalbuminuria [14]. The data indicate a higher cardiovascular risk in T2DM patients within GFR 61–90 ml/min/1.73 m² and are of interest for further study.

The NT-proBNP level > 125 pg/ml in the presence of symptoms indicates a high probability of CHF and the need for echocardiography to confirm the diagnosis, including the cases of T2DM [5]. This study revealed that the median of the NT-proBNP level was higher in T2DM patients with initial symptoms of CHF. Only in 16% of cases, the biomarker level was higher than 125 pg/ml. Patients with a biomarker level exceeding the reference values were older, more often had stable CHD and a duration of diabetes more than 10 years. The research of K. Hamano et al. has shown that even a small increase in NT-proBNP values (including within the reference range) was associated with systemic atherosclerosis, micro- and macrovascular complications of T2DM, which is consistent with our data [15].

RESEARCH LIMITATIONS

A small sample of patients could have influenced the statistical significance of the results obtained. The assessment of the presence or absence of the ini-

низкими значениями СКФ (больные с ХБП 3–5-й ст. в исследование не включались). Установлено, что ХБП является одним из факторов риска, способствующих прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХСНсФВ через хроническое системное воспаление, дисрегуляцию системы натрийуретических пептидов, гиперактивацию симпатической нервной системы [13]. В исследовании Y.T. Hsieh et al. показана ассоциация субнормальной СКФ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (инфаркт миокарда, ОНМК), но не общей и сердечно-сосудистой смертностью за 4 года наблюдения в популяции, состоявшей из 1291 больного СД2 с нормоальбуминурией [14]. Полученные данные свидетельствуют о более высоком сердечно-сосудистом риске у больных СД2 с СКФ в пределах 61–90 мл/мин/1.73 м² и представляют интерес для дальнейшего изучения.

Уровень NT-проBNP > 125 пг/мл при наличии симптомов указывает на высокую вероятность ХСН и необходимость проведения ЭхоКГ для подтверждения диагноза, в том числе при СД2 [5]. В данном исследовании показано, что медиана уровня NT-проBNP была выше у больных СД2 с начальными симптомами ХСН. Только в 16 % случаев уровень биомаркера был выше 125 пг/мл. Больные с уровнем биомаркера, превышающем референсные значения, были старше, чаще имели СИБС и длительность диабета более 10 лет. В работе K. Namano et al. было показано, что даже небольшое увеличение показателей NT-проBNP (в том числе в пределах референсного диапазона) было ассоциировано с системным атеросклерозом, микро- и макрососудистыми осложнениями СД2, что согласуется с полученными нами данными [15].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Небольшая выборка пациентов могла оказать влияние на статистическую значимость полученных результатов. Оценка наличия или отсутствия начальных клинических проявлений ХСН у больных СД2 была субъективной, так как подавляющее большинство участников исследования имели ожирение, декомпенсацию углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Предикторами начальных проявлений хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа являлись наличие

tial clinical manifestations of CHF in patients with T2DM was subjective since most of the study participants had obesity, decompensation of carbohydrate metabolism.

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. The predictors of the early stage of chronic heart failure in patients with T2DM were the presence and duration of stable CHD, an increase in the posterior wall thickness of the left ventricle, the size of the left atrium, the level of triglycerides, and the duration of diabetes.

2. An increased level of NT-proBNP (more than 125 pg/ml) in patients with T2DM was detected in 16% of cases and was associated with the duration of diabetes for more than 10 years, the presence of stable CHD, initial manifestations of CHF, left ventricular myocardial hypertrophy and a lower left ventricular ejection fraction assessed by echocardiography.

Acknowledgements: to V.P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), the Head of the Biostatistics Centre for statistical analysis of the data; to S.V. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Electrocardiography and Functional Diagnostics of State Novosibirsk Regional Clinical Hospital for performing echocardiography; to T.V. Panteleeva, Physician of the Hormonal Laboratory of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis for the study of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

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

и длительность СИБС, увеличение толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия, уровня триглицеридов, длительности диабета.

2. Повышенный уровень NT-проBNP (более 125 пг/мл) у больных СД2 определялся в 16 % случаев и был ассоциирован с длительностью диабета более 10 лет, наличием СИБС, начальными проявлениями ХСН, гипертрофией миокарда левого желудочка и более низкой фракцией выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bashier A., Bin Hussain A., Abdelgadir E. et al. Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. Vol. 11: 80. doi: 10.1186/s13098-019-0476-0.
2. Bilak J.M., Gulsin G.S., McCann G.P. Cardiovascular and systemic determinants of exercise capacity in people with type 2 diabetes mellitus // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 12: 2042018820980235. doi: 10.1177/2042018820980235.
3. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W. et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. Vol. 22 (9). P. 1607–1618. doi: 10.1111/dom.14074.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. № 22 (S2-2). С. 4–61. doi: 10.14341/DM12208.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. № 58 (S6). С. 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475.
6. Young K.A., Scott C.G., Rodeheffer R.J., Chen H.H. Progression of preclinical heart failure: a description of stage a and b heart failure in a community population // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2021. Vol. 14 (5): e007216. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007216.
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380 (4). P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Fuentes-Abolafio I.J., Stubbs B., Pérez-Belmonte L.M. et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020. Vol. 20 (1): 512. doi: 10.1186/s12872-020-01725-5.
9. Zotter-Tufaro C., Mascherbauer J., Duca F. et al. Prognostic significance and determinants of the 6-min walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *JACC Heart Fail.* 2015. Vol. 3 (6). P. 459–466. doi: 10.1016/j.jchf.2015.01.010.
10. Gulsin G.S., Henson J., Brady E.M. et al. Cardiovascular determinants of aerobic exercise capacity in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43 (9). P. 2248–2256. doi: 10.2337/dc20-0706.
11. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician // *J. Cardiol.* 2019. Vol. 73 (6). P. 445–452. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
12. Ratanasit N., Karaketklang K., Chirakarnjanakorn S., Krittayphon R., Jakrapanichakul D. Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014. Vol. 12: 19. doi: 10.1186/1476-7120-12-19.
13. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В. Влияние хронической болезни почек на формирование диастолической дисфункции

REFERENCES

1. Bashier A., Hussain A.B., Abdelgadir E. et al. (2019). Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 11, 80. doi: 10.1186/s13098-019-0476-0.
2. Bilak J.M., Gulsin G.S., McCann G.P. (2021). Cardiovascular and systemic determinants of exercise capacity in people with type 2 diabetes mellitus. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, 12, 2042018820980235. doi: 10.1177/2042018820980235.
3. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W. et al. (2020). Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes. Metab.*, 22 (9), 1607–1618. doi: 10.1111/dom.14074.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. (2019). Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status 2018. *Diabetes Mellitus*, 22 (S2-2), 4–61. doi : 10.14341/DM12208. (In Russ.)
5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. (2018). Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADF). Diagnosis, prevention, and treatment. *Cardiology*, 58 (S6), 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475. (In Russ.)
6. Young K.A., Scott C.G., Rodeheffer R.J., Chen H.H. (2021). Progression of preclinical heart failure: a description of stage a and b heart failure in a community population. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 14 (5), e007216. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007216.
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. (2019). DECLARE-TIMI 58 Investigators Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 380 (4), 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Fuentes-Abolafio I.J., Stubbs B., Pérez-Belmonte L.M. (2020). Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 20 (1), 512. doi: 10.1186/s12872-020-01725-5.
9. Zotter-Tufaro C., Mascherbauer J., Duca F. (2015). Prognostic significance and determinants of the 6-min walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.*, 3 (6), 459–466. doi: 10.1016/j.jchf.2015.01.010.
10. Gulsin G.S., Henson J., Brady E.M. (2020). Cardiovascular determinants of aerobic exercise capacity in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 43 (9), 2248–2256. doi: 10.2337/dc20-0706.
11. Nishimura R.A., Borlaug B.A. (2019). Diastology for the clinician. *J. Cardiol.*, 73 (6), 445–452. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
12. Ratanasit N., Karaketklang K., Chirakarnjanakorn S., Krittayphon R., Jakrapanichakul D. (2014). Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea. *Cardiovasc. Ultrasound*, 12, 19. doi: 10.1186/1476-7120-12-19.
13. Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V., Buchneva N.V. (2018). Effect of chronic kidney disease on the formation of diastolic heart dysfunction in heart

- сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ // Кардиология. 2018. № 58 (S4). С. 37–45. doi: 10.18087/cardio.2451.
14. Hsieh Y.T., Kuo J.F., Su S.L. et al. Subnormal estimated glomerular filtration rate strongly predict incident cardiovascular events in type 2 diabetic Chinese population with normoalbuminuria // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95 (2): e2200. doi: 10.1097/MD.0000000000002200.
 15. Hamano K., Nakadaira I., Suzuki J., Gonai M. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2014. Vol. 10. P. 585–589. doi: 10.2147/VHRM.S67753.
- failure patients with preserved ejection fraction. *Cardiology*, 58 (S4), 37–45. doi: 10.18087/cardio.2451.
14. Hsieh Y.T., Kuo J.F., Su S.L. (2016). Subnormal estimated glomerular filtration rate strongly predicts incident cardiovascular events in type 2 diabetic Chinese population with normoalbuminuria. *Medicine (Baltimore)*, 95 (2), e2200. doi: 10.1097/MD.0000000000002200.
 15. Hamano K., Nakadaira I., Suzuki J., Gonai M. (2014). N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.*, 10, 585–589. doi: 10.2147/VHRM.S67753.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гразданкина Дарья Владимировна — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Дёмин Александр Аристархович — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Бондарь Ирина Аркадьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Grazhdankina — Assistant, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University.

Alexandr A. Demin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head, Department of Hospital Therapy, Novosibirsk State Medical University.

Irina A. Bondar — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University.

Спектрофотометрическое определение А-витаминной активности каротиноидосодержащего сырья

В.В. Величко, Д.С. Круглов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

Каротиноиды представляют интерес как предшественники витамина А, имеющего широкий диапазон фармакологической активности — антиоксидантной, иммуномодулирующей, участие в фоторецепции и др.

Целью работы являлась разработка методики спектрофотометрического определения А-витаминной активности лекарственного растительного сырья (ЛРС), богатого каротиноидами. В качестве объектов исследования были выбраны традиционные источники каротиноидов — облепиха, морковь, тыква и шиповник. Предложена методика определения содержания индивидуальных каротиноидов в ЛРС по величине оптической плотности при длинах волн, соответствующих характерным максимумам α -каротина, β -каротина и ликопина. Показано, что предпочтительно использовать изопропиловый спирт как наиболее эффективный растворитель.

Учет содержания конкретных каротиноидов позволяет определять А-витаминную активность суммы каротиноидов, извлекаемых из растительного сырья, и соответственно повысить эффективность применения фитопрепаратов и биологически активных добавок для оздоровления.

Ключевые слова: каротиноиды, α -каротин, β -каротин, ликопин, эквивалент ретинола, спектрофотометрия.

Образец цитирования: Величко В.В., Круглов Д.С. Спектрофотометрическое определение А-витаминной активности каротиноидосодержащего сырья // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 17–26. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-17-26

The spectrophotometric determination of A-vitamin activity of carotenoid-containing raw material

V.V. Velichko, D.S. Kruglov

Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

Carotenoids are of interest as precursors of vitamin A, which has a wide range of pharmacological effects — antioxidant, immunomodulatory, participating in photoreception, etc.

The aim of the research was to develop a technique for the spectrophotometric determination of the A-vitamin activity of carotenoids-rich medicinal plant raw materials (MPRM). The objects of research were the traditional sources of carotenoids — sea buckthorn, carrot, pumpkin and wild rose. A method is proposed for determining the content of individual carotenoids in MPRM by optical density at wavelengths corresponding to the characteristic peaks of α -carotene, β -carotene and lycopene. It has been shown that it is preferable to use isopropyl alcohol as the most effective solvent.

Taking into account the content of specific carotenoids makes it possible to determine the A-vitamin activity of the sum of carotenoids extracted from plant materials, and, accordingly, to increase the efficiency of the use of herbal preparations and biologically active additives for health improvement.

Keywords: carotenoids, α -carotene, β -carotene, lycopene, retinol equivalent, spectrophotometry.

Citation example: Velichko V.V., Kruglov D.S. (2021). The spectrophotometric determination of A-vitamin activity of carotenoid-containing raw material. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 17–26. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-17-26

Поступила в редакцию 26.05.2021
Прошла рецензирование 10.06.2021
Принята к публикации 24.06.2021

Автор, ответственный за переписку
Величко Виктория Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

Received 26.05.2021
Revised 10.06.2021
Accepted 24.06.2021

Corresponding author
Victoria V. Velichko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: velichkvik@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Каротиноиды — это группа биологически активных соединений (БАС), которая относится к полиеновым изопреноидам терпенового ряда, преимущественно — тетратерпенам. Каротиноиды обладают широким спектром фармакологической активности — провитаминной, антиоксидантной, иммуномодулирующей, участие в фоторецепции и др. В организме человека каротиноиды не синтезируются, восполнение потребностей возможно только путем поступления с пищей, биологически активными добавками или лекарственными средствами. Наиболее часто в составе растительного сырья присутствуют следующие каротиноиды: ликопин, как биогенетический предшественник всех каротиноидов [1, 2], имеющий линейную структуру, а также α -каротин и β -каротин, отличающиеся друг от друга структурой замыкающих иононовых циклов. Каротиноиды представляют интерес как предшественники (провитамины) витамина А, необходимого для нормальной жизнедеятельности животного организма. Провитаминные свойства β -каротина базируются на том, что простым делением одной его молекулы на две равные части могут быть получены две молекулы ретинола (витамина А). Вместе с тем реальный метаболизм β -каротина гораздо сложнее [3] и включает окислительную деструкцию, начинающуюся с одного из концов молекулы через образование апокаротиналей. Поскольку окислительные процессы, протекающие в слизистой тонкого отдела кишечника, неизбежно сопряжены с побочными реакциями, то А-витаминная активность молекулы β -каротина не выше, а в два раза ниже активности молекулы чистого ретинола. Эмпирически установлено [1], что 1 мг β -каротина соответствует 1667 МЕ (международная единица активности витамина А), в то время как 1 мг α -каротина соответствует 883 МЕ. Ликопин, несмотря на то, что он является биогенетическим предшественником каротина, сам по себе не обладает А-витаминной активностью [4]. В этой связи лекарственные растительные препараты, используемые как источники каротиноидов, могут обладать разной А-витаминной эквивалентностью, и в этом случае необходимо стандартизовать исходное лекарственное растительное сырье (ЛРС) не только по сумме каротиноидов, но и прежде всего по его А-витаминному эквиваленту. Тем не менее в настоящий момент стандартизация такого сырья производится только по сумме каротиноидов в пересчете на β -каротин, без учета его А-витаминной эквивалентности.

INTRODUCTION

Karotenoids are a group of biologically active compounds (BAC) that belongs to polyene isoprenoids of the terpene series, mainly tetraterpenes. Carotenoids have a wide range of pharmacological activities, among which are generally recognized provitamin, antioxidant, immunomodulatory, participating in photoreception, etc. Carotenoids are not synthesized in the human body; the needs can be replenished only through intake with food, biologically active additives or drugs. Most often, the following carotenoids are present in the plant material: lycopene, as a biogenetic precursor of all carotenoids [1, 2], with a linear structure, as well as α -carotene and β -carotene differing from each other in the structure of terminal ionone cycles. Carotenoids are of interest as precursors (provitamins) of vitamin A, which is necessary for the normal functioning of an animal organism. The provitamin properties of β -carotene are based on the fact that by simply dividing one of its molecules into two equal parts, two retinol (vitamin A) molecules can be obtained. At the same time, the real metabolism of β -carotene is much more complicated [3] and includes oxidative destruction, starting from one of the ends of the molecule through the formation of apocarotenals. Since the oxidative processes occurring in the mucous membrane of the small intestine are inevitably associated with side reactions, the A-vitamin activity of the β -carotene molecule is not higher, but two times lower than the activity of the pure retinol molecule. It has been empirically established [1] that 1 mg of β -carotene corresponds to 1667 IU (the international unit of activity for vitamin A), while 1 mg of α -carotene corresponds to 883 IU. Lycopene, despite being a biogenetic precursor of carotene, does not possess A-vitamin activity itself [4]. In this regard, herbal medicinal preparations used as sources of carotenoids may have different A-vitamin equivalence, and in this case, it is necessary to standardize the starting medicinal plant raw material (MPRM) not only in terms of the sum of carotenoids, but also primarily in terms of its A-vitamin equivalent. Nevertheless, at the moment, the standardization of such raw material is based on the sum of carotenoids in terms of β -carotene, without taking into account its A-vitamin equivalence.

Most often, for the standardization and quantitative determination of carotenoids in MPRM, spectrophotometry is used [5] as the simplest, fastest, and most cost-effective method. In this method, carotenoids are identified by the positions of light absorption peaks, which vary depending on the length of the polyene fragment, the presence of cycle

Наиболее часто для проведения стандартизации и количественного определения каротиноидов в ЛРС используют метод спектрофотометрии [5] как наиболее простой, быстрый и малозатратный. В этом методе каротиноиды идентифицируют по положениям максимумов светопоглощения, которые варьируют в зависимости от длины полиенового фрагмента, наличия в структуре циклических концевых групп, стерических эффектов, природы используемого растворителя и др. Полиеновая структура каротиноидов обуславливает интенсивное поглощение электромагнитного излучения в интервале от 400 до 500 нм. В Государственной фармакопее XIV издания (ГФ XIV) для определения суммы каротиноидов приведена спектрофотометрическая методика [6], в которой в качестве экстрагента предлагается использовать гексан. Вместе с тем продукт окисления н-гексана, попадая в организм человека, окисляется с выделением 2,5-гександиона, который способен взаимодействовать с лизином и образовывать перекрестные сшивки в белках нервных волокон и тем самым приводить к нарушению функции последних, вызывая поражение нервной системы [7]. Кроме того, гексан — летучее соединение (температура кипения 68 °C), способное образовывать в рабочей зоне взрывоопасные смеси [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модификация методики спектрофотометрического определения содержания каротиноидов в ЛРС и определение А-витаминной активности различных видов ЛРС, богатого каротиноидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны традиционные источники каротиноидов: мякоть плодов тыквы крупноплодной сорта Лечебная и корнеплоды моркови сорта Нантская, выращенные на опытном участке в окрестности пос. Мочище Новосибирской области (НСО); плоды облепихи крушиновидной сорта Friesdorfer Orange, выращенные на опытном участке в окрестностях станции Юность Западно-Сибирской железной дороги, а также плоды дикорастущего шиповника иглистого — *Rosa acicularis* Lindl., собранного в окрестности села Барлак Мошковского района НСО в фазу плодоношения в 2019 г. Заготовленное сырье после первичной очистки от посторонних примесей доводили до воздушно-сухого состояния при комнатной температуре в защищенном от света месте. После высушивания сырье измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с размером ячейки 2 мм.

terminated groups in the structure, steric effects, type of the solvent used, etc. The polyene structure of carotenoids causes intense absorption of electromagnetic radiation in the range of 400 to 500 nm. In the State Pharmacopoeia of the XIV edition (SPH XIV), a spectrophotometric method is given for determining the sum of carotenoids [6], in which it is proposed to use hexane as an extractant. At the same time, the oxidation product of n-hexane, entering the human body, is oxidized with the release of 2,5-hexanedione, which can interact with lysine and form cross-links in the proteins of nerve fibres and, thereby, lead to a dysfunction of the latter, causing damage to the nervous system [7]. In addition, hexane is a volatile compound (boiling point 68°C) capable of forming explosive mixtures in the working area [8].

AIM OF THE RESEARCH

To modify the method of spectrophotometric determination of the carotenoid content in MPRM and the A-vitamin activity of various types of carotenoids-rich MPRM.

MATERIALS AND METHODS

Traditional sources of carotenoids were selected as objects of research: the pulp of the large-fruited pumpkin of Lechebnaya variety and carrot of the Nantskaya variety grown on a test plot in the vicinity of Mochishche, village in Novosibirsk Region; fruits of the sea buckthorn of Friesdorfer Orange variety, grown on a test plot in the vicinity of the Yunost station of the West Siberian Railway, as well as the fruits of wild rose — *Rosa acicularis* Lindl., collected in the vicinity of Barlak village, Moshkovsky district, Novosibirsk Region at the fruiting stage in 2019. After primary cleaning from impurities, the crude material was brought to an air-dry state at room temperature in a dark place. After drying, the raw material was crushed to particles passing through a sieve with a mesh size of 2 mm.

To obtain the extraction, a sample weight of raw material was placed in a glass-stoppered flask, protected from direct exposure to light, and filled with an extractant at the ratio of 1:30. The hermetically sealed flask was kept at room temperature for 24 h with constant shaking on a shaker. The resulting extract was filtered, and the UV absorption spectrum of the filtrate was determined using an SF-56 spectrophotometer in the range of 350–550 nm (the characteristic range of peaks of the spectra of carotenoids). The extractants used were hexane, toluene, petroleum ether, isopropanol, and 95% ethanol.

Для получения извлечения навеску сырья помещали в колбу с притертой пробкой, защищенную от прямого действия света, и заливали экстрагентом в соотношении 1:30. Герметично закрытую колбу выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч при постоянном встряхивании на шейкере. Полученное извлечение фильтровали, и с помощью спектрофотометра СФ-56 определяли УФ-спектр поглощения фильтрата в диапазоне 350–550 нм (характерный диапазон экстремумов спектров каротиноидов). В качестве экстрагентов использовали: гексан, толуол, петролейный эфир, изопропанол и 95% этанол.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования был проведен выбор оптимального и наиболее безопасного экстрагента. В качестве сырья использовали мякоть тыквы. Полученные спектры приведены на рис. 1.

Спектральные характеристики для различных использованных экстрагентов приведены в табл. 1.

RESULTS AND DISCUSSION

At the first stage of the experiment, the choice of the optimal and safest extractant was made. Pumpkin pulp was used as a raw material. The obtained spectra are shown in Fig. 1.

The spectral characteristics for the various extractants used are given in Table 1.

Differences in the positions of peaks can be associated with the sum of carotenoids in the raw material and their different solubility in the extractant. The quantitative ratio of carotenoids can vary and, therefore, change the resulting spectrum.

The most common in plants are α - and β -carotenes, as well as lycopene, the spectral characteristics of which are given in Table 2.

Since the closest spectral characteristics of the extracts were obtained using hexane and isopropanol, further isopropyl alcohol was used as an extractant. The spectra of extracts with isopropyl alcohol from the plant material are shown in Fig. 2–5.

Taking into account the additivity of the Bouguer-Lambert-Beer law, the total optical density measured at any wavelength can be represented as the sum of

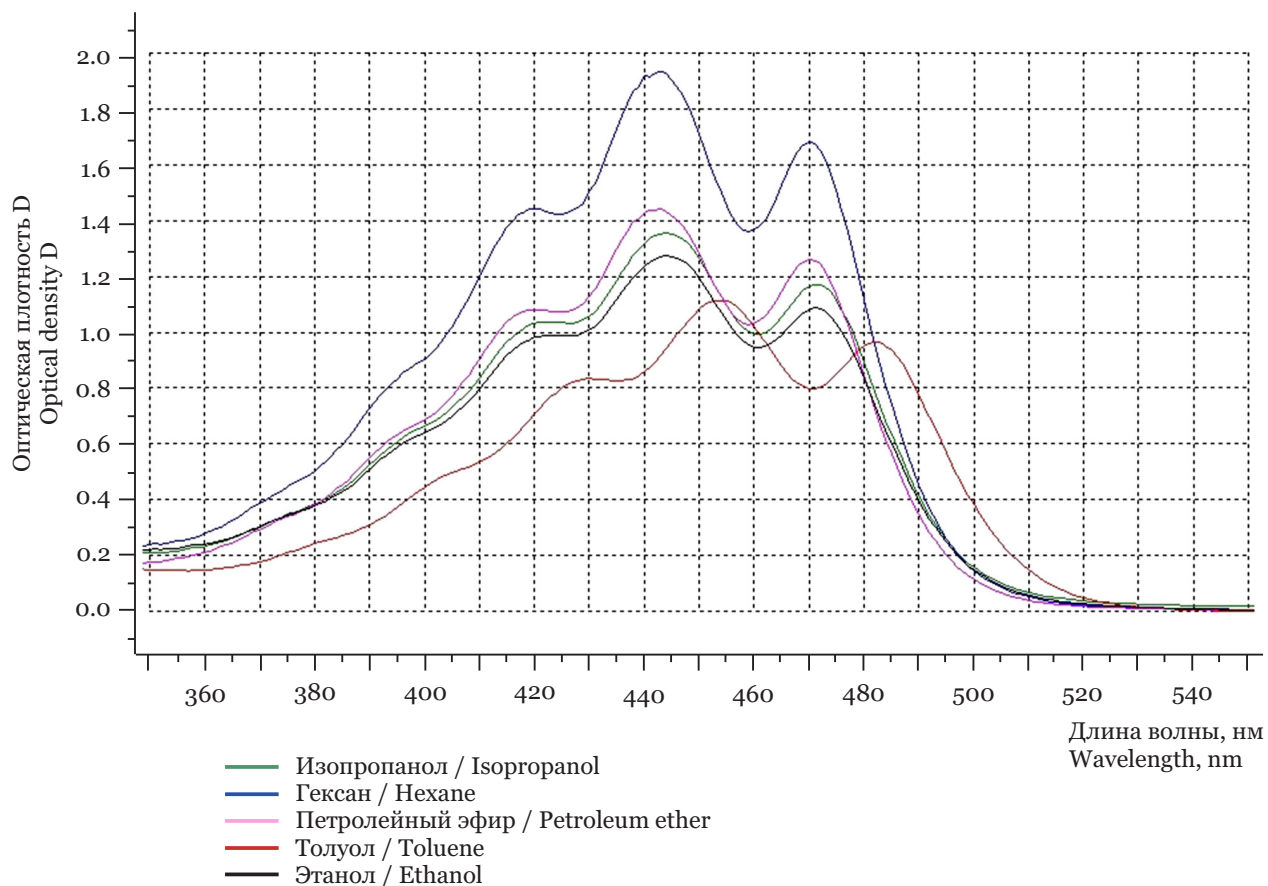


Рис. 1. Спектры поглощения извлечений из тыквы, полученных с использованием различных экстрагентов
Fig. 1. Absorption spectra of pumpkin extracts obtained using various extractants

Таблица 1. Спектральные характеристики извлечений из тыквы, полученных с использованием различных экстрагентов**Table 1.** Spectral characteristics of absorption of pumpkin extracts obtained using various extractants

№ п/п No.	Экстрагент / Extractant	Максимумы, нм / Peaks, nm		
		λ_1	λ_2	λ_3
1	Изопропанол / Isopropanol	423	444	471
2	Гексан / Hexane	421	443	470
3	Толуол / Toluene	430	454	482
4	Петролейный эфир / Petroleum ether	420	443	470
5	Этанол / Ethanol	424	444	471

Различия в положениях экстремумов может быть связано с присутствием в сырье суммы каротиноидов и их различной растворимостью в экстрагенте. Количественное соотношение каротиноидов может варьировать и, как следствие, менять результирующий спектр.

Наиболее часто встречаются в растениях α - и β -каротины, а также ликопин, спектральные характеристики которых приведены в табл. 2.

Поскольку наиболее близкие спектральные характеристики извлечений были получены при использовании гексана и изопропанола, в дальнейшем в качестве экстрагента использовался спирт изопропиловый. Спектры извлечений изопропиловым спиртом из исследуемого растительного сырья приведены на рис. 2–5.

С учетом аддитивности закона Бугера — Ламберта — Бера, измеренную на любой длине волны суммарную оптическую плотность можно представить в виде суммы оптических плотностей присутствующих в извлечении индивидуальных компонентов α -каротина, β -каротина и ликопина. Таким образом, может быть составлена система из трех уравнений (1) для оптической плотности, измеренной при длине волны 445, 451 и 474 нм (характерные максимумы для α -каротина, β -каротина и ликопина соответственно):

the optical densities of the individual components of α -carotene, β -carotene and lycopene present in absorption. Thus, a system of three equations (1) can be proposed for the optical density measured at wavelengths of 445, 451 and 474 nm (characteristic peaks for α -carotene, β -carotene, and lycopene respectively):

$$\begin{aligned} D_{445} &= E_1^{(445)} \cdot C_1 + E_2^{(445)} \cdot C_2 + E_3^{(445)} \cdot C_3; \\ D_{451} &= E_1^{(451)} \cdot C_1 + E_2^{(451)} \cdot C_2 + E_3^{(451)} \cdot C_3; \\ D_{474} &= E_1^{(474)} \cdot C_1 + E_2^{(474)} \cdot C_2 + E_3^{(474)} \cdot C_3, \end{aligned} \quad (1)$$

where E_1 , E_2 and E_3 are the percent extinction ($\%^{-1}$) of α -carotene, β -carotene and lycopene at wavelengths of 445, 451 and 474 nm respectively;

C_1 , C_2 and C_3 are concentration of α -carotene, β -carotene and lycopene in the test solution (%).

The dependence of the extinction of α -carotene, β -carotene and lycopene on the UV absorption spectrum has been studied quite well and is given in the research literature [9, 10]. Taking into account the values of the percentage extinction, the system of equations (1) can be represented in the form

$$\begin{aligned} D_{445} &= 2710 \cdot C_1 + 2218 \cdot C_2 + 2096 \cdot C_3; \\ D_{451} &= 2384 \cdot C_1 + 2550 \cdot C_2 + 1996 \cdot C_3; \\ D_{474} &= 2202 \cdot C_1 + 2789 \cdot C_2 + 3740 \cdot C_3. \end{aligned} \quad (2)$$

The resulting system of linear equations (2) concerning three variables is trivially solved by Cramer's Rule.

Таблица 2. Спектральные характеристики наиболее часто встречающихся в растениях каротиноидов**Table 2.** Spectral characteristics of the most common carotenoids in plants

№ п/п No.	Каротиноид* / Carotenoid*	Максимумы, нм / Peaks, nm		
		λ_1	λ_2	λ_3
1	α -каротин / α -carotene	420	445	475
2	β -каротин / β -carotene	425	451	482
3	Ликопин / Lycopene	446	474	506

* Экстрагент — гексан.
Extractant is hexane.

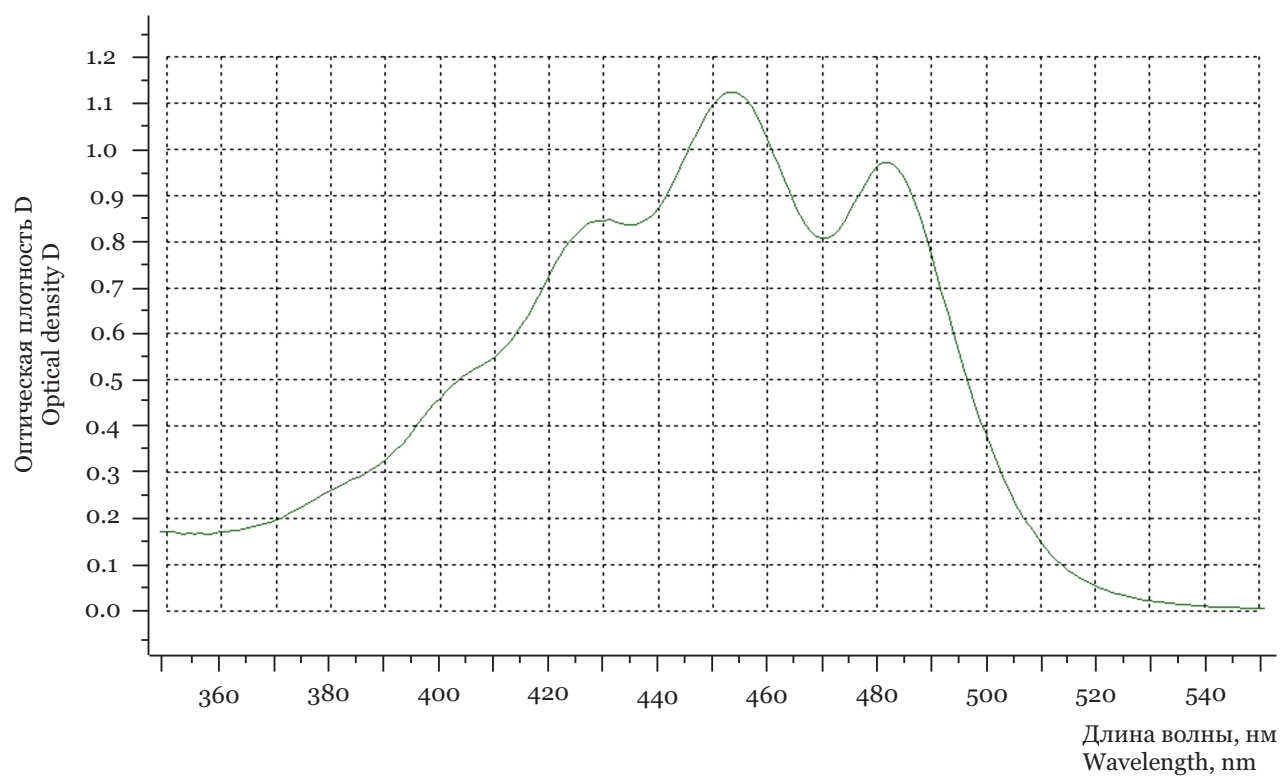


Рис 2. УФ-спектр изопропилового извлечения из мякоти тыквы
Fig. 2. UV absorption spectrum of isopropyl from pumpkin pulp

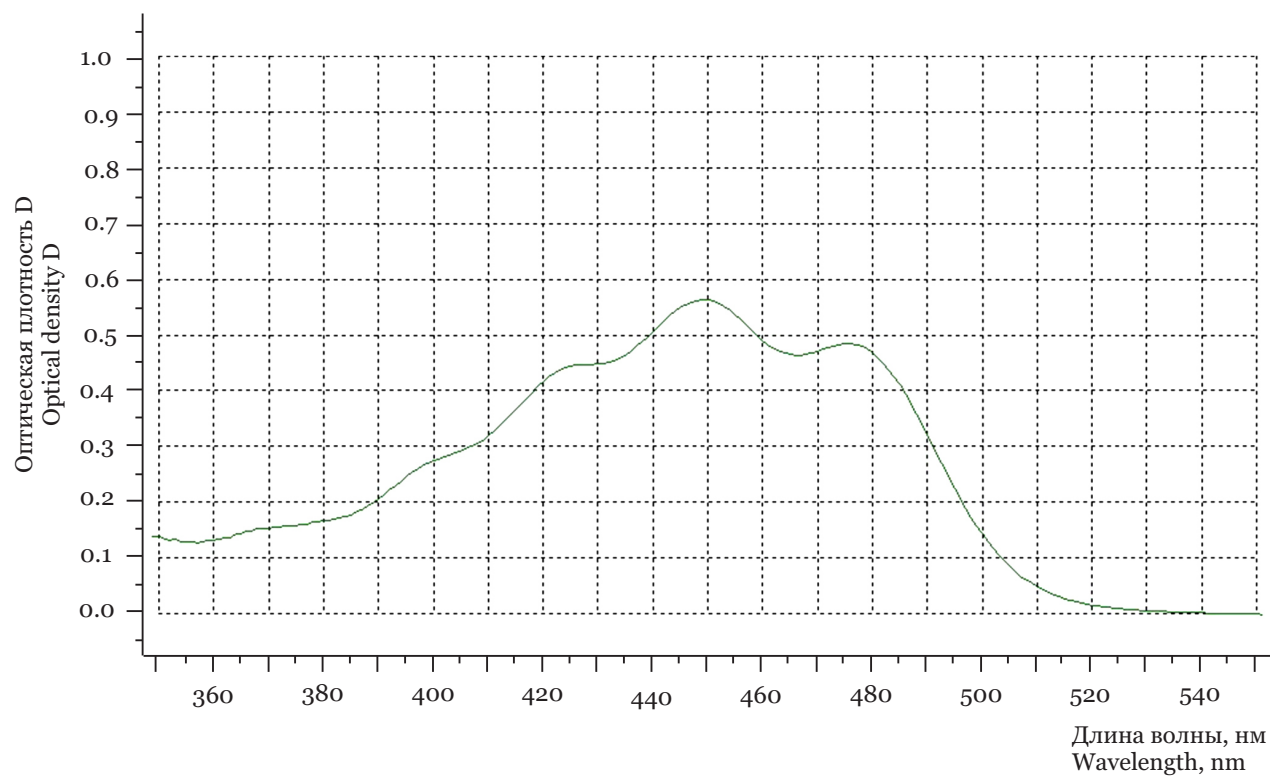


Рис 3. УФ-спектр изопропилового извлечения из моркови
Fig. 3. UV absorption spectrum of isopropyl from carrot

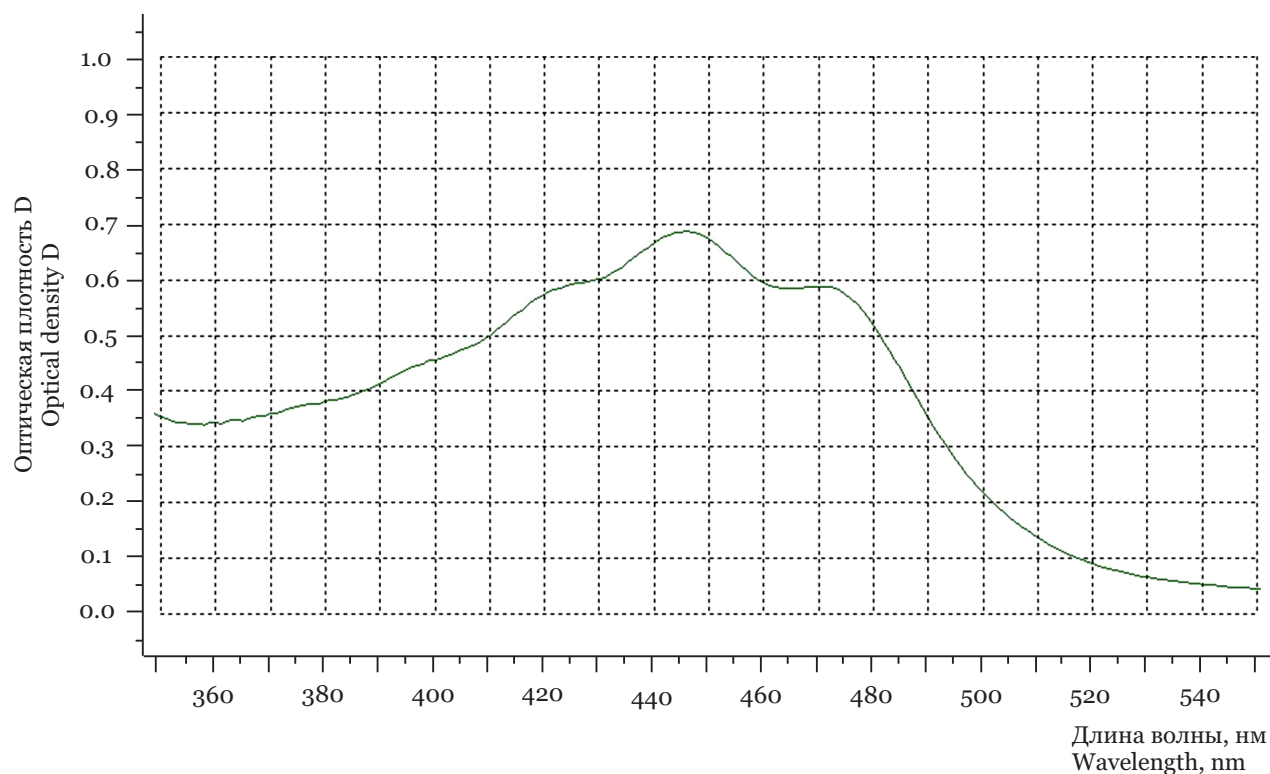


Рис 4. УФ-спектр изопропилового извлечения из плодов облепихи
Fig. 4. UV absorption spectrum of isopropyl from sea buckthorn fruits

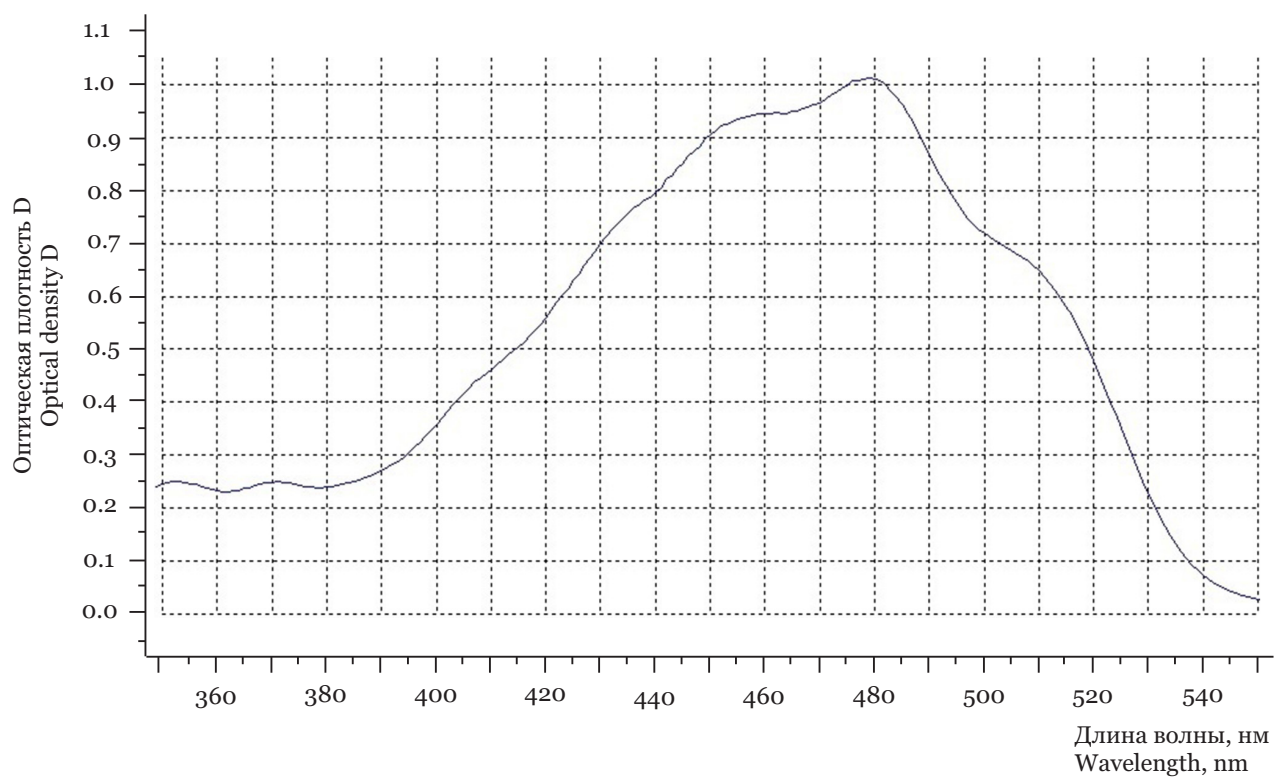


Рис. 5. УФ-спектр изопропилового извлечения из плодов шиповника
Fig. 5. UV absorption spectrum of isopropyl from wild rose hips

$$\begin{aligned} D_{445} &= E_1^{(445)} \cdot C_1 + E_2^{(445)} \cdot C_2 + E_3^{(445)} \cdot C_3; \\ D_{451} &= E_1^{(451)} \cdot C_1 + E_2^{(451)} \cdot C_2 + E_3^{(451)} \cdot C_3; \\ D_{474} &= E_1^{(474)} \cdot C_1 + E_2^{(474)} \cdot C_2 + E_3^{(474)} \cdot C_3, \end{aligned} \quad (1)$$

где E_1 , E_2 и E_3 — процентная экстинкция (%⁻¹) α-каротина, β-каротина и ликопина при длинах волн 445, 451 и 474 нм соответственно;

C_1 , C_2 и C_3 — концентрация α-каротина, β-каротина и ликопина в исследуемом растворе (%).

Зависимость экстинкции α-каротина, β-каротина и ликопина от длины волны поглощаемого излучения изучена достаточно хорошо и приведена в литературных источниках [9, 10]. С учетом величин процентной экстинкции систему уравнений (1) можно представить в виде

$$\begin{aligned} D_{445} &= 2710 \cdot C_1 + 2218 \cdot C_2 + 2096 \cdot C_3; \\ D_{451} &= 2384 \cdot C_1 + 2550 \cdot C_2 + 1996 \cdot C_3; \\ D_{474} &= 2202 \cdot C_1 + 2789 \cdot C_2 + 3740 \cdot C_3. \end{aligned} \quad (2)$$

Полученная система линейных уравнений (2) относительно трех неизвестных разрешается тривиальным образом по методу Крамера.

Для сравнения проводилось определение содержания суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин по методике, предложенной в Государственной фармакопее XIV издания [6] по величине оптической плотности исследуемых растворов при длине волны 450 нм и величине процентной экстинкции β-каротина $E_{1\text{ см}}^{1\%} = 2592$.

Полученные в результате расчетов данные по содержанию каротиноидов приведены в табл. 3.

Как следует из приведенных результатов (см. табл. 3), суммарное содержание каротиноидов, определенное двумя методами, практически совпадает для всех видов сырья, кроме плодов шиповника. Сравнивая спектры извлечений из сырья шиповника и других исследованных видов сырья, мы видим, что спектр шиповника имеет bathochromic сдвиг, который может быть объяснен преобладанием в составе каротиноидов

For comparison, the content of the sum of carotenoids calculated to β-carotene was determined according to the method proposed in the State Pharmacopoeia of the XIV edition [6] by the optical density of the test solutions at the wavelength of 450 nm and value of the percentage extinction of β-carotene $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2592$.

The calculated data on the content of carotenoids are given in Table 3.

As follows from the above results (see Table 3), the total content of carotenoids, determined by two methods, practically coincides for all types of raw material, except for wild rose hips. Comparing the absorption spectra of wild rose and other studied raw material, we see that the spectrum of wild rose has a bathochromic shift, which can be explained by the predominance of lycopene in the composition of wild rose carotenoids that has peaks at longer wavelength. At the same time, as mentioned above, all considered carotenoids have different A-vitamin activity. Considering that α-carotene is broken down only into one retinol molecule, i.e., is equivalent to 53% of β-carotene, and lycopene has no A-vitamin activity, the results are given in Table 3, can be recalculated to the equivalent of retinol in IU% (the number of international units of action of retinol in 100 g of raw material). The recalculation results are shown in Table 4.

The closest results obtained using both methods are for carrot and pumpkin because the absorption spectra of them are as close as possible to the spectrum of β-carotene, and their A-vitamin activity is lower than that determined by the pharmacopoeial method by 17–19%; for sea buckthorn, in which α-carotene dominates, the equivalent of retinol is 32% lower; for wild rose, in which lycopene prevails, the A-vitamin activity is almost three times lower. Such a difference in A-vitamin activity must

Таблица 3. Содержание каротиноидов в различных видах сырья, мг%
Table 3. The content of carotenoids in various types of raw material, mg%

№ п/п No.	Сырье Raw material	α-каротин α-carotene	β-каротин β-carotene	Ликопин Lycopene	Сумма каротиноидов Sum of carotenoids	Сумма кароти- ноидов по ГФ XIV Sum of carotenoids according to SPh XIV
1	Морковь / Carrot	0.59	1.45	0.16	2.20	2.16
2	Облепиха Sea buckthorn	1.55	0.99	0.11	2.65	2.57
3	Тыква / Pumpkin	0.14	3.50	0.65	4.29	4.28
4	Шиповник Wild rose	0.41	0.95	2.62	3.98	3.32

Таблица 4. Содержание эквивалента ретинола в различных видах ЛРС, МЕ%

№ п/п No.	Сырье Raw material	Определение по предложенному методу Determination by the proposed method	Определение по методу ГФ XIV Determination by the SPh XIV method
1	Морковь / Carrot	2938	3601
2	Облепиха Sea buckthorn	2937	4284
3	Тыква / Pumpkin	5958	7135
4	Шиповник Wild rose	1946	5534

шиповника ликопина, имеющего более длинно-волновые экстремумы. Вместе с тем, как было указано выше, все рассматриваемые каротиноиды имеют различную А-витаминную активность. Учитывая, что α -каротин распадается только на одну молекулу ретинола, т.е. эквивалентен 53 % от β -каротина, а ликопин не обладает А-витаминной активностью, результаты, приведенные в табл. 3, могут быть пересчитаны на эквивалент ретинола в МЕ% (количество международных единиц действия ретинола в 100 г сырья). Результаты перерасчета приведены в табл. 4.

Наиболее близки результаты, полученные при использовании обоих методов, для моркови и тыквы — спектры извлечений из них максимально близки к спектру β -каротина, а их А-витаминная активность меньше, чем определяемая фармакопейным методом на 17–19 %; для облепихи, в которой преобладает α -каротин, эквивалент ретинола ниже на 32 %; для шиповника, в котором преобладает ликопин, А-витаминная активность ниже почти в три раза. Такое различие в А-витаминной активности необходимо учитывать при дозировании лекарственного растительного сырья, содержащего каротиноиды в регламенте фитооздоровления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1) в ходе сравнительного анализа предложенной и фармакопейной методики установлено, что предпочтительно использовать изопропиловый спирт как наиболее эффективный растворитель;

2) предложена методика определения содержания индивидуальных каротиноидов в ЛРС по величине оптической плотности при длинах волн, соответствующих характерным максимумам α -каротина, β -каротина и ликопина;

be taken into account when dosing medicinal plant material containing carotenoids in the herbalism regulations.

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1) the comparative analysis of the proposed and pharmacopoeial methods determines that it is preferable to use isopropyl alcohol as the most effective solvent;

2) the method is proposed for determining the content of individual carotenoids in MPRM by optical density at wavelengths corresponding to the characteristic maximums of α -carotene, β -carotene and lycopene;

3) taking into account the content of specific carotenoids makes it possible to determine the A-vitamin activity of the sum of carotenoids extracted from plant material used in the production of herbal preparations and biologically active additives, and, accordingly, to increase the effectiveness of the latter for health improvement.

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

3) учет содержания конкретных каротиноидов позволяет определять А-витаминную активность суммы каротиноидов, извлекаемых из растительного сырья, используемого при производстве фитопрепаратов и биологически активных добавок, и соответственно повысить эффективность применения последних для оздоровления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дейнека В.И., Шапошников А.А., Дейнека Л.А. и др. Каротиноиды: строение, биологические функции и перспективы применения // Научные ведомости Белгородск. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2008. № 6-2 (46). С. 19–25.
2. Круглов Д.С., Величко В.В., Прокушева Д.Л., Лигостаева Ю.В., Круглова М.Ю. Терпеноиды. Лекарствоведение терпеноидсодержащего сырья: учеб. пособие для фармацевт. вузов. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. 197 с.
3. Bohn T., Desmarchelier C., El S.N. et al. β -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways — from digestion to tissue distribution and excretion // *Proc. Nutr. Soc.* 2019. Vol. 78 (1). P. 68–87.
4. Handbook of Vitamins. 6th ed. / ed. by J. Zemleni et al. London: CRC Press, 2018. 605 p.
5. Курегян А.Г. Спектрофотометрия в анализе каротиноидов // *Фундаментальные исследования*. 2016. № 2 (23). С. 5166–5172.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 09.11.2021).
7. Тарасов А.В., Смирнова Т.В. Основы токсикологии. М.: Маршрут, 2008. 160 с.
8. Система стандартов безопасности труда. Пожаро-взрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения. ГОСТ 12.1.044-2008. М.: Стандартинформ, 2018. 196 с.
9. Erasun C., Johnson E. Fungal carotenoids // *Applied Mycology and Biotechnology*. 2002. Vol. 2. P. 45–85.
10. Справочник биохимика: пер. с англ. / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. М.: Мир, 1991. 544 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Величко Виктория Владимировна — канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Круглов Дмитрий Семенович — канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

REFERENCES

1. Deyneka V.I., Shaposhnikov A.A., Deyneka L.A. et al. (2008). Carotenoids: the structure, biological functions and perspective of application. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*, 6-2 (46), 19–25. (In Russ.)
2. Kruglov D.S., Velichko V.V., Prokusheva D.L., Ligostaeva Yu.V., Kruglova M.Yu. (2020). *Terpenoids. Pharmacology of Terpenoid-containing Raw Material: Textbook Manual for the Pharmaceutical Universities*. Novosibirsk, 197 p. (In Russ.)
3. Bohn T., Desmarchelier C., El S.N. (2019). β -Carotene in the human body: metabolic bioactivation pathways — from digestion to tissue distribution and excretion. *Proc. Nutr. Soc.*, 78 (1), 68–87.
4. Zemleni J. et al. (eds.). (2018). *Handbook of Vitamins*. 6th ed. London: CRC Press, 605 p.
5. Kuregyan A.G. (2016). The spectrophotometry in analysis of carotenoids. *Fundamental Research*, 2 (23), 5166–5172.
6. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. Retrieved on November 9, 2021 from <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. (In Russ.)
7. Tarasov A.V., Smirnova T.V. (2018). *Fundamentals of Toxicology*. Moscow, 160 p. (In Russ.)
8. System of labour safety standards. Fire and explosion hazards of substances and materials. Nomenclature of indicators and methods for their determination. GOST 12.1.044-2008. (2018). Moscow, 196 p. (In Russ.)
9. Erasun C., Johnson E. (2002). Fungal carotenoids. *Applied Mycology and Biotechnology*, 2, 45–85.
10. Dawson R., Elliot D., Elliot W., Jones K. (1991). *Handbook of Biochemist* (Trans. from Engl.). Moscow: Mir, 544 p.

ABOUT THE AUTHORS

Victoria V. Velichko — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University.

Dmitry S. Kruglov — Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University.

Судебно-медицинская оценка клинических проявлений при приеме этанола с газацией

А.А. Мартемьянова, А.Л. Кочоян, Р.А. Калёкин, А.М. Орлова, А.А. Волкова

ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва)

АННОТАЦИЯ

Авторами изучены различия клинических проявлений при пероральном приеме 40% этанола (водки) с газацией по сравнению с обычной (без газации) водкой. Установлено, что при приеме этанола с газацией появляются как субъективные, так и объективные симптомы, отсутствующие при приеме этанола без газации. Симптомы опьянения, характерные для приема этанола, как с газацией, так и без газации, дольше сохраняются при приеме этанола с газацией. Максимальные показатели частоты сердечных сокращений при приеме этанола с газацией, зафиксированные через 4 ч после приема, были выше относительно исходного уровня (момент приема) на 18.4 %, а при приеме этанола без газа — на 9.6 %. Существенной разницы в изменении показателей артериального давления при приеме этанола с газацией и без газации не установлено.

Ключевые слова: газированная водка, этанол, клинические признаки.

Образец цитирования: Мартемьянова А.А., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Волкова А.А. Судебно-медицинская оценка клинических проявлений при приеме этанола с газацией // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 27–39. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-27-39

Forensic assessment of clinical manifestations when taking ethanol with carbonation

A.A. Martemyanova, A.L. Kochoyan, R.A. Kalyokin, A.M. Orlova, A.A. Volkova

Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow)

ABSTRACT

The differences in clinical manifestations of oral administration of 40% ethanol (vodka) with carbonation compared with neat (non-carbonated) vodka were studied. It was found that when taking carbonated ethanol, both subjective and objective symptoms appear, which are absent when taking ethanol without carbonation. The symptoms of alcohol intoxication characteristic of ethanol, both with and without carbonation, persist longer when carbonated ethanol is ingested. The maximum heart rate values when taking ethanol with carbonation, recorded 4 hours after ingestion, were 18.4% higher relative to the baseline (the time of intake), and when taking ethanol without carbonation — by 9.6%. There was no significant difference in the change in blood pressure indicators when taking ethanol with and without carbonation.

Keywords: carbonated vodka, ethanol, clinical features.

Citation example: Martemyanova A.A., Kochoyan A.L., Kalyokin R.A., Orlova A.M., Volkova A.A. (2021). Forensic assessment of clinical manifestations when taking ethanol with carbonation. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 27–39. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-27-39

Поступила в редакцию 06.04.2021
Прошла рецензирование 14.05.2021
Принята к публикации 09.06.2021

Автор, ответственный за переписку
Калёкин Роман Анатольевич: ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, 12/13.
E-mail: kalyokin@yandex.ru

Received 06.04.2021
Revised 14.05.2021
Accepted 09.06.2021

Corresponding author
Roman A. Kalyokin: Russian Center of Forensic Medical Expertise, 12/13, Polikarpova Str., Moscow, 125284, Russia.
E-mail: kalyokin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Количество острых и хронических отравлений этиловым алкоголем остается высоким в большинстве стран мира. Тяжесть различных заболеваний, диагностируемых у людей среднего и пожилого возраста, нередко обусловлена продолжительным употреблением алкоголя. Кроме этого, судебно-медицинская практика свидетельствует о значительном числе случаев скоропостижной смерти, наступившей при явлениях острой и хронической алкогольной интоксикации [1].

Изучение клинических признаков алкогольного опьянения и его последствий, которые могут влиять на декомпенсацию течения заболеваний, получение травмы или летальный исход, является актуальной задачей. Определение клинических признаков приема алкоголя проводится по ряду параметров, характеризующих негативное влияние этанола.

В настоящее время в России выпускается так называемая газированная водка, которая имеется в свободной продаже. Она характеризуется более быстрым всасыванием и пропагандируется как наиболее экономичный вариант по сравнению с обычной водкой для получения эффекта опьянения [2].

Несмотря на некоторое снижение посмертного выявления этанола при судебно-медицинских исследованиях трупов [3], по данным И.А. Шикаловой с соавт., значительно возросла доля пациентов с отравлениями этанолом: в Санкт-Петербурге их количество увеличилось в 2.5 раза, в Новосибирске — в 3 раза, в Казани — на 30 % [4]. По данным этих же авторов, более чем в 2 раза выросло число больных в алкогольном опьянении, поступающих в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург); 70 % пациентов, поступающих в новосибирский токсикологический центр, были в состоянии алкогольного опьянения, при этом специализированная медицинская помощь им не требовалась.

В 2007 г. С. Roberts и S.P. Robinson опубликовали результаты исследования, в котором группа из 21 чел. (12 мужчин и 9 женщин) принимали этанол в различных концентрациях в течение трех дней [5]. Авторы установили, что при приеме этанола в концентрации 18.75 об.% скорость всасывания этанола с газом оказалась на 25 % больше, чем скорость всасывания этанола без газа. Однако концентрацию алкоголя определяли только в выдыхаемом воздухе с помощью алкотестера, а клинические проявления опьянения в зависимости от вида напитка не устанавливались.

INTRODUCTION

The number of acute and chronic alcohol poisoning remains high in most countries of the world. The severity of various diseases diagnosed in middle-aged and elderly people is often due to prolonged alcohol consumption. In addition, forensic medical practice indicates a significant number of sudden death cases that occurred during the acute and chronic alcohol intoxication [1].

The study of clinical signs of alcohol intoxication and its consequences, which can affect the decompensation of the course of diseases, injury or death, is a relevant objective. Determination of clinical signs of alcohol intake is carried out according to a number of parameters characterizing the negative effect of ethanol.

Currently, the so-called carbonated vodka is produced in Russia, and is available for free sale. It is characterized by faster absorption and is promoted as the most frugal option compared to neat vodka to obtain the effect of intoxication [2].

Despite a slight decrease in the postmortem detection of ethanol during forensic medical examinations [3], according to I.A. Shikalova et al., the proportion of patients with ethanol poisoning has increased significantly: in St. Petersburg their number has increased 2.5 times, in Novosibirsk — 3 times, in Kazan — by 30% [4]. According to the same authors, the number of intoxicated patients admitted to the I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (St. Petersburg) has increased by more than 2 times; 70% of patients admitted to the Novosibirsk Toxicological Center were intoxicated, while they did not require specialized medical care.

In 2007, C. Roberts and S.R. Robinson published the results of a study in which a group of 21 people (12 men and 9 women) took ethanol in various concentrations for three days [5]. The authors found that when taking the carbonated ethanol at a concentration of 18.75 vol.%, the rate of its absorption was 25% higher than the rate of absorption of ethanol without carbonation. However, the alcohol concentration was determined only in the exhaled air using a breathalyzer, and clinical manifestations of intoxication depending on the type of drink were not established.

The works of V.P. Nuzhny et al. are devoted to the issues of psychophysiological effects depending on the type of alcoholic beverage [6, 7]. In one study, the authors compared disorders of the function of organs and systems when taking vodka (without carbonation), beer and gin and tonic, and in another — the physiological effects of combined consumption of

Вопросам психофизиологических эффектов в зависимости от вида алкогольного напитка посвящены работы В.П. Нужного и соавт. [6, 7]. В одном исследовании авторы сравнивали нарушения функции органов и систем при приеме водки (без газации), пива и джин-тоника, а в другом — физиологические эффекты сочетанного употребления «энергетических» напитков и алкоголя. Было установлено, что при приеме водки (без газации), пива и джин-тоника клинические проявления опьянения и постинтоксикационного состояния, развивающегося наутро после употребления указанных напитков в эквивалентных по этанолу дозах, в целом были схожи. Некоторые отличительные признаки были выявлены в постинтоксикационном периоде, выражавшиеся наличием незначительных нарушений в регуляции сосудистого тонуса и ритма сердца, выявленных при проведении активной ортостатической пробы, которые были максимально выражены после приема джин-тоника, минимально выражены — после приема пива.

Относительно влияния «энергетических» напитков при одновременном приеме со спиртными напитками авторы пришли к следующим выводам:

- добавление «энергетических» напитков к водке способствует повышению настроения, приливу сил, стимулирует общительность, а также снижает число жалоб на жажду и головную боль в постинтоксикационном состоянии на следующий день после употребления алкоголя, т.е. сочетанный прием этих напитков способствуют усилению эйфоризирующего и уменьшению аверсивного действия алкоголя;

- «энергетические» напитки не оказывают существенного влияния на показатели состояния деятельности сердечно-сосудистой системы в состоянии алкогольного опьянения, но существенным образом модифицируют влияние алкоголя на вертикальную устойчивость;

- водка ухудшает стабилметрические параметры в тесте Ромберга с открытыми глазами больше, чем с закрытыми, а смесь водки с «энергетическими» напитками — наоборот, больше с закрытыми глазами и меньше с открытыми; авторами констатируется, что природа данного феномена неясна и нуждается в специальном изучении.

Однако сами исследователи резюмируют, что полученные ими данные в целом являются противоречивыми и с трудом поддаются трактовке.

Таким образом, в настоящее время сведения относительно клинических проявлений алко-

energy drinks and alcohol. It was found that when taking vodka (without carbonation), beer and gin and tonic, the clinical manifestations of alcohol intoxication and post-intoxication developing the morning after drinking, these beverages in ethanol-equivalent doses were generally similar. Some distinctive signs were revealed in the post-intoxication period, expressed by the presence of disorders in the regulation of vascular tone and heart rhythm detected during an active orthostatic test, which were maximally pronounced after taking gin and tonic, and minimally – after taking beer.

Regarding the effect of energy drinks when taken simultaneously with alcoholic beverages, the authors came to the following conclusions:

- the addition of energy drinks to vodka helps to put in a good mood, boost strength, stimulate sociability, and also reduces the number of complaints of thirst and headache during post-intoxication the day after drinking alcohol, i.e., the combined intake of these drinks contributes to the strengthening of the euphoric and reducing the aversive effect of alcohol;

- energy drinks do not significantly affect the indicators of the cardiovascular system activity in a state of alcoholic intoxication, but significantly modify the effect of alcohol on vertical stability;

- vodka worsens the stabilometric parameters in the Romberg test with open eyes more than with closed ones, while the mixture of vodka and energy drinks — on the contrary, more with closed eyes and less with open; the authors state that the nature of this phenomenon is unclear and needs special study.

However, the researchers themselves summarize that the data they have obtained are generally contradictory and difficult to interpret.

Thus, at the present time, there is a little information about the clinical manifestations of alcoholic intoxication, depending on the type of alcoholic beverage, and there is no information about vodka with carbonation, although questions about the time of intake of alcoholic beverages, their quantity and possible clinical manifestations are often put to the resolution of judicial and investigative authorities. This study is devoted to filling this gap.

AIM OF THE RESEARCH

To study the features of clinical manifestations after intake of ethanol with carbonation for the purposes and objectives of forensic and chemical-toxicological studies.

MATERIALS AND METHODS

The objects of research are Alpha alcohol, 40% strength, 0.35% carbon dioxide carbonation degree;

гольного опьянения в зависимости от вида алкогольного напитка немногочисленны, а относительно водки с газацией отсутствуют, хотя вопросы относительно времени приема алкогольных напитков, их количества и возможных клинических проявлений нередко ставятся на разрешение судебно-следственными органами. Восполнению этого пробела и посвящено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клинических проявлений после приема этанола с газацией для целей и задач судебно-медицинского и химико-токсикологического исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования — спирт «Альфа», крепость 40 %, степень газации диоксидом углерода 0.35 %; этиловый спирт 40%. Государственный стандартный образец состава водных растворов этанола (комплект ВРЭ-1) — ГСО 7969-2001.

В исследовании приняли участие 3 добровольца, предварительно давшие письменное согласие на участие в нем. Добровольцы были в возрастном диапазоне 35–45 лет, без фона систематического употребления алкоголя и с отсутствием хронических и острых заболеваний почек и печени. Для получения достоверных результатов исследование проводилось дважды с промежутком в 2 нед. Средний вес испытуемых составил 78 ± 11 кг, артериальное давление 116/74 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 77 ± 6 в 1 мин. Состав группы формировался по сходным физиологическим характеристикам добровольцев и без наличия заболеваний, которые могли повлиять на метаболизм этанола в организме. Трех участников исходного эксперимента считали первой группой, тех же участников, с которыми проводилось исследование через 2 нед, — второй группой. Прием пищи происходил за 1 ч до приема этанола. Все добровольцы употребляли пищу, соответствующую пищевой ценности: белки 15.64 г, жиры 46.07 г, углеводы 7.14 г, а энергетическая ценность принятой пищи составляла 505.75 ккал (2117.52 кДж).

Спирт «Альфа» крепостью 40 % вводился перорально однократным приемом. Первая группа принимала этанол днем — в $12 \text{ ч} \pm 15 \text{ мин}$ по московскому времени, вторая группа принимала утром — в $9 \text{ ч} \pm 15 \text{ мин}$ по московскому времени, одновременно в объеме 150 мл без последующего употребления пищи и жидкости. Через трое суток эксперимент повторялся с перораль-

40% ethyl alcohol. The State Standard Sample of the composition of aqueous ethanol solutions (set AES-1 – SSS 7969-2001).

The study involved 3 volunteers who had previously given written consent to participate in it. The volunteers were in the age range of 35–45 years, who did not consume alcohol on a regular base and did not have chronic and acute kidney and liver diseases. To obtain reliable results, the study was conducted twice with an interval of 2 weeks. The average body weight of the subjects was 78 ± 11 kg, blood pressure — 116/74 mmHg, heart rate — 77 ± 6 per minute. The group was formed according to similar physiological characteristics of volunteers and without the presence of diseases that could affect the metabolism of ethanol in the body. Three participants at the baseline were considered the first group, the same participants with whom the study was conducted 2 weeks later were considered the second group. The meal took place 1 hour before the ethanol intake. All volunteers ate food corresponding to nutritional value: proteins 15.64 g, fats 46.07 g, carbohydrates 7.14 g, and the energy value of the food taken was 505.75 kcal (2117.52 kJ).

Alpha alcohol with a strength of 40% was administered orally in a single dose. The first group took ethanol in the afternoon — at $12 \text{ h} \pm 15 \text{ min}$ by Moscow time, the second group took it in the morning — at $9 \text{ h} \pm 15 \text{ min}$ by Moscow time, simultaneously in a volume of 150 ml without subsequent consumption of food and liquid. Three days later, the experiment was repeated with oral administration of 40% ethyl alcohol. The study was conducted at an indoor temperature of $25 \pm 3^\circ\text{C}$, during the study the subjects did not leave the room. Ventilation of the room was carried out by air conditioning. During the experiment, the subjects did not increase physical activity, cognitive actions were performed. The average daily activity of the subjects on the day of the experiment was in the range of 6800–8100 steps per day, with an energy expenditure of 360–410 kcal. There were 6 observations ($n = 6$) carried out in the study [8].

The assessment of clinical manifestations was performed according to the following parameters:

- sensations at the time of ingestion in the larynx and pharynx;
- the presence of lacrimation;
- alcohol odor from the mouth;
- euphoria;
- dizziness;
- feeling of warmth in the head;
- sweating;

ным введением этилового спирта 40 %. Исследование проводилось при комнатной температуре 25 ± 3 °C, во время исследования испытуемые не выходили из помещения. Проветривание помещения проводилось путем кондиционирования. Во время эксперимента испытуемые не увеличивали физическую активность, выполнялись когнитивные действия. Среднесуточная активность испытуемых в день эксперимента находилась в диапазоне 6800–8100 шагов в сутки, с расходом 360–410 ккал. В исследовании проводили по 6 наблюдений ($n = 6$) [8].

Оценка клинических проявлений проводилась по следующим параметрам:

- ощущения в момент приема в области гортани и глотки;
- наличие слезотечения;
- запах алкоголя изо рта;
- эйфория;
- головокружение;
- ощущение тепла в голове;
- потоотделение;
- реакции на обычные действия;
- парестезии лица;
- поза Ромберга (в простой и усложненной формах);
- частота сердечных сокращений (ЧСС);
- артериальное давление (АД).

Для оценки исследуемыми клинических проявлений использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [9, 10]. ВАШ (Visual Analogue Scale — VAS) (E.S. Huskisson, 1974) изначально была разработана для оценки интенсивности боли у пациентов с хроническим панкреатитом. В наркологии шкала используется для измерения субъективной оценки больного степени влечения к алкоголю или наркотику. Пациент самостоятельно отмечает на 10-сантиметровом отрезке степень желания выпить или употребить.

При проведении данного исследования алгоритм проведения исследования был следующим: испытуемым предлагалась линейка длиной 10 см, на которой он должен поставить точку. Необходимо было указать на тот участок, который, по мнению испытуемого, соответствует степени интенсивности проявления симптома. При этом левая сторона линейки (начало — 0 см) означала полное отсутствие симптома, а правая, соответственно, его наличие при максимуме до 10 см. Сантиметровые деления нанесены с обратной стороны изделия (рис. 1).

Интерпретация результатов проводилась по следующим критериям:

- reactions to routine actions;
- facial paresthesia;
- the Romberg test (standard and sharpened);
- heart rate (HR);
- blood pressure (BP).

A Visual Analogue Scale (VAS) was used to evaluate the clinical manifestations of the subjects [9, 10]. VAS (E.S. Huskisson, 1974) was originally developed to assess the intensity of pain in patients with chronic pancreatitis. In narcology, the scale is used to measure a patient's subjective assessment of the degree of alcohol or drugs craving. The patient himself marks on a 10-centimeter segment the degree of desire to have a drink or consume alcohol.

When conducting this study, the algorithm was as follows: the subject was offered a ruler 10 cm long, on which he should put a point. It was necessary to indicate the area that in the subject's opinion, corresponds to the degree or intensity of a symptom. At the same time, the left side of the ruler (beginning, 0 cm) meant the complete absence of the symptom, and the right, respectively, its presence at a maximum of up to 10 cm. Centimeter divisions were made on the reverse side of the ruler (Fig. 1).

The interpretation of the results was carried out according to the following criteria:

0. The absence of a symptom, the person does not feel it at all.

1. Uncomfortable sensations are extremely mild. A person practically does not think about them. The presence of mild symptoms does not affect the quality of life in any way.

2. Unpleasant sensations are weakly expressed, but at the same time the symptom appears periodically as a paroxysm, and sometimes increase. A person experiencing unpleasant sensations mostly gets irritated.

3. The symptom worries regularly, the subject is constantly distracted by it, but at the same time easily gets used to it and is able to carry out any kind of activity.

4. The symptom is moderate. If the subject is deeply immersed in any activity, he may not notice it for a while. However, the rest of the time it bothers him, it is quite difficult to distract from it.

5. The symptom is moderately severe. You can ignore it for a maximum of a few minutes. Uncomfortable sensations are constantly bothering. However, if a person makes an effort, he will be able to do some work or take part in a mass event.

6. The symptom is still moderately severe, but it is already greatly interfering with normal daily activities. It becomes extremely difficult to focus on anything.

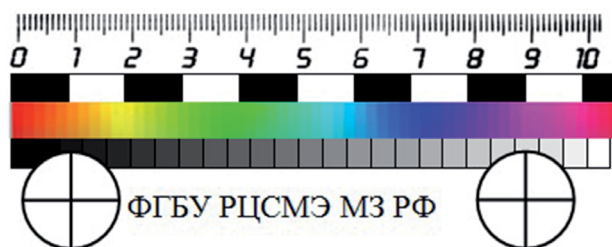


Рис. 1. Линейка для определения показателей ВАШ
Fig. 1. The ruler for determining VAS indicators

0. Отсутствие симптома, человек совсем его не чувствует.

1. Дискомфортные ощущения носят крайне слабую выраженность. Человек практически о них не думает. Наличие слабой симптоматики никак не влияет на качество жизни.

2. Неприятные ощущения выражены слабо, но при этом симптом периодически носит приступообразный характер и иногда может усиливаться. Человек, испытывая неприятные ощущения, чаще всего раздражается.

3. Симптом беспокоит регулярно, испытываемый постоянно на него отвлекается, но при этом легко к нему привыкает и в состоянии осуществлять какой-либо вид деятельности.

4. Симптом умеренного характера. Если испытываемый сильно погружен в какое-либо занятие, он может некоторое время его не замечать. Однако в остальное время он его беспокоит, отвлечься от него довольно сложно.

5. Симптом носит умеренно сильный характер. Игнорировать его можно максимум в течение нескольких минут. Дискомфортные ощущения беспокоят постоянно. Однако если человек приложит усилия, он сможет выполнить какую-либо работу или принять участие в массовом мероприятии.

6. Симптом по-прежнему носит умеренно сильный характер, но он уже сильно мешает выполнять обычную повседневную деятельность. Сосредоточиться на чем-либо становится крайне трудно.

7. Симптом тяжелый. Он буквально подчиняет себе все остальные ощущения. Кроме того, он значительно мешает общению с другими людьми и выполнению повседневной деятельности.

8. Ощущения носят интенсивный характер. Физическая активность крайне ограничена. Для того чтобы поддерживать общение, необходимо прилагать значительные усилия.

9. Симптом носит мучительный характер. Испытуемый не в состоянии даже разговаривать. Иногда он издает неконтролируемые стоны.

7. The symptom is severe. It literally subdues all other sensations. In addition, it significantly interferes with communication with other people and the performance of daily activities.

8. The sensations are intense. Physical activity is extremely limited. In order to maintain communication, it is necessary to make significant efforts.

9. The symptom is excruciating. The subject is not even able to talk. Sometimes he makes uncontrollable moans.

10. The symptom is unbearable. The patient is bedridden, often he is delirious. A symptom of such intensity is practically incompatible with life.

The study of parameters that can be assessed objectively using medical equipment:

- heart rate, per 1 min;
- arterial blood pressure level, mm Hg.

According to Appendix No. 2 of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 18, 2015 No. 933n [11], the following clinical signs of intoxication were evaluated:

I. Changes in mental activity.

1. Inadequacy of behavior, including those accompanied by violation of social norms, demonstrative reactions, attempts at dissimulation.

2. Stupor, drowsiness or excitement.

3. Emotional instability.

4. Acceleration or deceleration of thinking.

II. Changes in the autonomic nervous system reactions.

5. Hyperemia or pallor, mottled skin, acrocyanosis.

6. Scleral congestion, hyperemia or pallor of visible mucosae.

7. Dryness of the skin, mucosae or hyperhidrosis.

8. Tachypnea or bradypnea.

9. Tachycardia or bradycardia.

10. Constriction or dilation of pupils.

11. Sluggish pupil reflex.

III. Disorders of the motor sphere.

12. Motor excitement or slowness.

13. Staggering when walking with fast turns.

14. Unstable in the Romberg stance.

10. Симптом невыносим. Пациент прикован к постели, нередко он бредит. Симптом такого характера практически несовместим с жизнью.

Исследование параметров, которые возможно оценить объективно с использованием медицинского оборудования:

- частота сердечных сокращений, в 1 мин;
- уровень артериального давления, мм рт. ст.

Согласно приложению № 2 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.12.2015 № 933н [11], оценивались следующие клинические признаки опьянения:

I. Изменения психической деятельности.

1. Неадекватность поведения, в том числе сопровождающаяся нарушением общественных норм, демонстративными реакциями, попытками диссимуляции.

2. Заторможенность, сонливость или возбуждение.

3. Эмоциональная неустойчивость.

4. Ускорение или замедление темпа мышления.

II. Изменения вегетативно-сосудистых реакций.

5. Гиперемия или бледность, мраморность кожных покровов, акроцианоз.

6. Инъецированность склер, гиперемия или бледность видимых слизистых оболочек.

7. Сухость кожных покровов, слизистых оболочек или гипергидроз.

8. Тахипноэ или брадипноэ.

9. Тахикардия или брадикардия.

10. Сужение или расширение зрачков.

11. Вялая реакция зрачков на свет.

III. Нарушения двигательной сферы.

12. Двигательное возбуждение или заторможенность.

13. Пошатывание при ходьбе с быстрыми поворотами.

14. Неустойчивость в позе Ромберга.

15. Ошибки при выполнении координаторных проб.

16. Тремор век и (или) языка, рук.

17. Нарушения речи в виде дизартрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Субъективные и объективные клинические проявления, возникающие на различных этапах исследования, а также результаты оценки субъективных клинических проявлений по ВАШ представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Согласно полученным данным, средние значения по 10 клиническим проявлениям приема этанола с газацией и без газации равняются 4.5 и 2.6 соответственно, а медиана данных значе-

15. Errors when performing coordination tests.

16. Tremor of the eyelids and (or) tongue, hands.

17. Speech disorders in the form of dysarthria.

RESULTS AND DISCUSSION

Subjective and objective clinical manifestations that occur at various stages of the experiment, as well as the results of the assessment of subjective clinical manifestations according to VAS are presented in Table 1 and in Fig. 2.

According to the data obtained, the mean values for 10 clinical manifestations of ethanol with and without carbonation intake are 4.5 and 2.6 respectively, and the median of these values is 4 for carbonated ethanol and 3 for ethanol without carbonation.

Thus, negative clinical manifestations are 1.7 times stronger when taking ethanol with carbonation than when taking ethanol without carbonation, as evidenced by a higher value VAS in the assessment of the general condition. In addition, a comparison was made between the groups. Only correlations significant at the level of $p < 0.05$ were taken into account. There were no significant differences in the signs of "Alcohol odor from the mouth", "Feeling of warmth in the head", "Sweating" and "the Romberg test" (traditional and sharpened).

The results of measuring heart rate and blood pressure in the given time range are presented in Table 2. The Table 2 shows that the maximum heart rate when taking ethanol with carbonation is by 18.4% higher relative to the baseline, and when taking ethanol without carbonation — by 9.6%. In both cases, blood pressure decreased by an average of $20.1 \pm 2.3\%$, which did not reveal a significant difference between taking ethanol with and without carbonation.

The results of a comparative analysis of heart rate when taking ethanol with and without carbonation are graphically presented in Fig. 3. As can be seen from Fig. 3, when taking ethanol without carbonation, the heart rate has peak values after an hour; then, slightly decreasing, it stays in the range of elevated values; while after taking carbonated ethanol, the heart rate increase is prolonged for two hours from the moment of ingestion, thus the maximum values are maintained throughout the second hour, and reach the peak indicator after two hours from the moment of intake. These data may indicate a more pronounced effect on cardiac activity of ethanol with carbonation due to a higher absorption rate (by 17.1%), established by us earlier [2], namely: the peak concentration of ethanol in the blood is reached 2 hours after ingestion, and the

Таблица 1. Субъективные и объективные клинические проявления приема этанола 40% с газацией и без газации ($n = 6$)

Table 1. Subjective and objective clinical manifestations of 40% ethanol intake with and without carbonation ($n = 6$)

Время после приема Time after intake	Этанол с газацией Ethanol with carbonation	Этанол без газации Ethanol without carbonation
0 мин (прием) 0 min (intake)	В момент приема — «застой» газа в области гортани и глотки, слезотечение At the time of reception — retention of gas in the larynx and pharynx, lacrimation	Отсутствие проявлений Absence of manifestations
20 мин 20 min	Выраженный запах алкоголя изо рта, ощущение жжения, дискомфорта в области гортаноглотки , легкая эйфория, невывраженное головокружение , ощущение тепла в голове, повышенное потоотделение , некоторое замедление реакции (например, темп печатания на клавиатуре несколько медленнее, чем обычно) Pronounced alcohol odor from the mouth, burning sensation, discomfort in the larynx , mild euphoria, unpronounced dizziness , a feeling of warmth in the head, increased sweating , some slowing of the reaction (for example, the pace of typing on the keyboard is somewhat slower than usual)	Запах алкоголя изо рта, легкая эйфория, ощущение тепла в голове, некоторое повышение потоотделения, некоторое замедление реакции (например, темп печатания на клавиатуре несколько медленнее, чем обычно) The alcohol odor from the mouth, mild euphoria, a feeling of warmth in the head, some increase in sweating, some slowing down of the reaction (for example, the pace of typing on the keyboard is somewhat slower than usual)
35 мин 35 min	Легкая парестезия лица (субъективно — анестезия, но болевая чувствительность при уколах иглой сохранена) , эйфория сменилась на депрессивное состояние, в позе Ромберга (в простой и усложненной формах) — покачивание; пальценосовая проба — миопопадание Mild facial paresthesia (subjectively — anesthesia, but pain sensitivity during needle injections is preserved), euphoria has been replaced by a depressive state , the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; past-pointing in the finger-nose test	Парестезий нет, болевая чувствительность сохранена, в позе Ромберга (в простой и усложненной формах) — покачивание; пальценосовая проба — миопопадание No paresthesia, pain sensitivity is preserved, the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; past-pointing in the finger-nose test
45 мин 45 min	Загруженность, реакция еще более замедлилась, головная боль неинтенсивная, незначительное нарушение артикуляции, сонливость, невыраженный тремор пальцев кисти ; в позе Ромберга (в простой и усложненной формах) — покачивание; пальценосовая проба — миопопадание Stupefaction, reaction slowed down even more, headache is not intense, mild disorders of articulation, drowsiness, unpronounced finger tremor ; the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; past-pointing in the finger-nose test	Субъективные ощущения нормализации состояния — легкая эйфория отступает, реакция возвращается к обычной; в позе Ромберга (в простой и усложненной формах) — покачивание; пальценосовая проба — миопопадание Subjective sensations of normalization of the state — the mild euphoria recedes, reaction returns to normal; the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; past-pointing in the finger-nose test
2 ч 2 h	Неинтенсивная диффузная головная боль, заторможенность, сонливость сохраняются ; в позе Ромберга — обычная и усложненная — покачивание, запах алкоголя — есть Diffuse non-intense headache, stupefaction, drowsiness persist ; the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; the alcohol breath	Субъективно — нормализация состояния, в позе Ромберга — обычная и усложненная — покачивание, запах алкоголя — есть Subjectively — normalization of the state, the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying, the alcohol breath
3 ч 3 h	Незначительная головная боль, заторможенность, сонливость сохраняются ; в позе Ромберга — обычная и усложненная — покачивание, пальценосовая проба — норма; запах алкоголя — есть Minor headache, stupefaction, drowsiness persist; the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; normal finger-nose test; the alcohol breath	Субъективно — нормализация состояния, в позе Ромберга — обычная и усложненная — покачивание, запах алкоголя — есть Subjectively — normalization of the state, the Romberg test (traditional and sharpened) with swaying; the alcohol breath
4 ч 4 h	Субъективно — нормализация состояния; в позе Ромберга в обычной — норма, в усложненной — покачивание, пальценосовая проба — норма, запаха алкоголя — есть Subjectively — normalization of the state; the traditional Romberg test is normal, the sharpened variant – with swaying; the finger-nose test is normal, the alcohol odor is present	Субъективно — нормализация состояния; в позе Ромберга в обоих вариантах — норма, запаха алкоголя — есть Subjectively — normalization of the state; the Romberg test in both variants is normal; the alcohol breath

Примечание. Жирным шрифтом выделены различия в исследуемых клинических проявлениях.

Note. The differences in the studied clinical manifestations are highlighted in bold type.

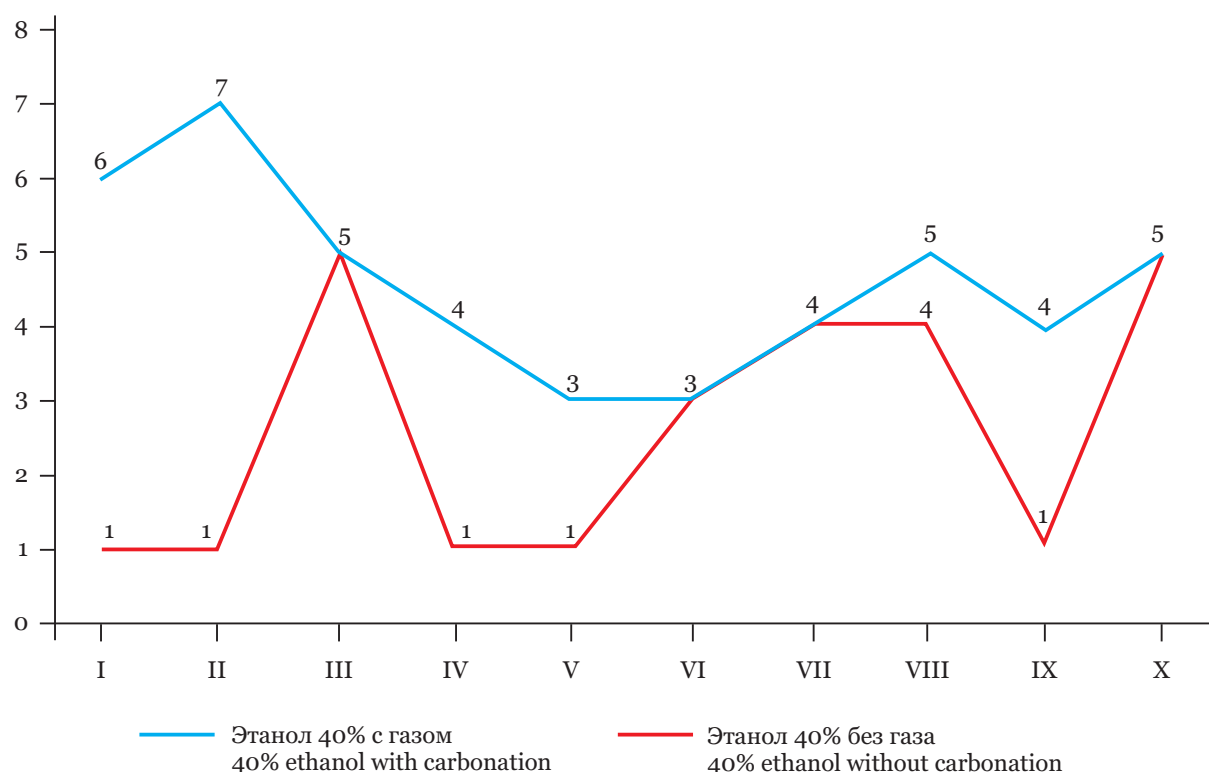


Рис. 2. Результаты оценки по ВАШ субъективных клинических проявлений приема этанола с газацией и без газации (I — ощущение на момент приема в области гортани и глотки; II — слезотечение; III — запах алкоголя изо рта; IV — эйфория; V — головокружение; VI — ощущение тепла в голове; VII — потоотделение; VIII — реакция на обычные действия; IX — парестезия лица; X — поза Ромберга)

Fig. 2. The results of the assessment of subjective clinical manifestations of ethanol with and without carbonation intake according to VAS (I — sensation at the time of ingestion in the larynx and pharynx; II — lacrimation; III — the odor of alcohol from the mouth; IV — euphoria; V — dizziness; VI — a feeling of warmth in the head; VII — sweating; VIII — reaction to routine actions; IX — facial paresthesia; X — the Romberg test)

ний — 4 для приема этанола с газацией и 3 для этанола без газации.

Таким образом, негативные клинические проявления в 1.7 раза сильнее при приеме этанола с газацией, чем при приеме этанола без газации, о чем свидетельствует более высокое значение по ВАШ в оценке общего состояния. Помимо этого, проводили сравнение между группами. Учитывались только корреляции, значимые на уровне $p < 0.05$. По признакам «запах алкоголя изо рта», «ощущение тепла в голове», «потоотделение» и «поза Ромберга» (в простой и усложненной формах) достоверных различий не наблюдалось.

Результаты измерения ЧСС и АД во временном диапазоне представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что максимальные показатели частоты сердечных сокращений при приеме этанола с газацией выше относительно исходного на 18.4 %, а при приеме этанола без газа — на 9.6 %. Артериальное давление в обоих случаях снизилось в среднем на 20.1 ± 2.3 %, что не позволило

most sharp increase in the ethanol concentration is observed after taking the carbonated alcohol. The stage of absorption occurs faster when taking ethanol with carbonation than without it. The elimination stage occurs faster also when taking carbonated ethanol — 2 hours after intake, while the same stage in case of ethanol without carbonation begins after 3 hours.

These data suggest that frequent (chronic) intake of ethanol with carbonation may lead to earlier and/or more pronounced changes in the organs of the circulatory system. It is possible that the difference in the obtained heart rate data when taking ethanol 40% with and without carbonation could also be due to the fact that the study was not blind, but a control study, and the volunteers who took ethanol with carbonation may have experienced anxiety due to the underexplored object under investigation.

After taking the ethanol with carbonation, a clinic of mild alcohol intoxication was observed in 10 min (i.e., 10–15 min earlier than when taking alcohol

Таблица 2. Значения ЧСС (в 1 мин) и АД (мм рт. ст.) после приема этанола с газацией (в числителе) и без газации (в знаменателе)

Table 2. The values of heart rate (in 1 min) and blood pressure (mmHg) after taking ethanol with carbonation (in the numerator) and without carbonation (in the denominator)

Время после приема, ч Time after intake, h	ЧСС (n = 6) Heart rate (n = 6)	АД (n = 6) Blood pressure (n = 6)
0 (прием) / 0 (intake)	$\frac{76}{73}$	$\frac{119}{122}/\frac{75}{73}$
0.5	$\frac{82}{76}$	$\frac{117}{127}/\frac{69}{67}$
2	$\frac{88}{80}$	$\frac{100}{118}/\frac{65}{65}$
4	$\frac{90}{79}$	$\frac{106}{103}/\frac{64}{61}$
5	$\frac{85}{80}$	$\frac{100}{103}/\frac{61}{61}$

выявить достоверную разницу между приемом этанола с газом и без газа.

Результаты сравнительного анализа ЧСС при приеме этанола с газом и без газа графически представлены на рис. 3. Как видно из рис. 3, при приеме этанола без газации ЧСС имеет пиковые значения через час, далее, незначительно снижаясь, остается в интервале повышенных значений, а на фоне приема этанола с газом повышение ЧСС пролонгировано до двух часов с момента приема с сохранением максимальных значений в течение всего второго часа и достижением пикового показателя через два часа от момента при-

without carbonation); but there were some symptoms not determined when taking alcohol without carbonation — headache, depression, impaired sensitivity in the facial area, and during the first hour — an increase in these symptoms. By the third hour, the regression of neurological symptoms started, but the staggering on performing the sharpened Romberg test persisted. The alcohol breath, a decrease in blood pressure and an increase in heart rate compared to the baseline values persisted until the end of the experiment. In addition, there was a local manifestation in the form of burning in the hypopharynx (persisted for about 10 min).

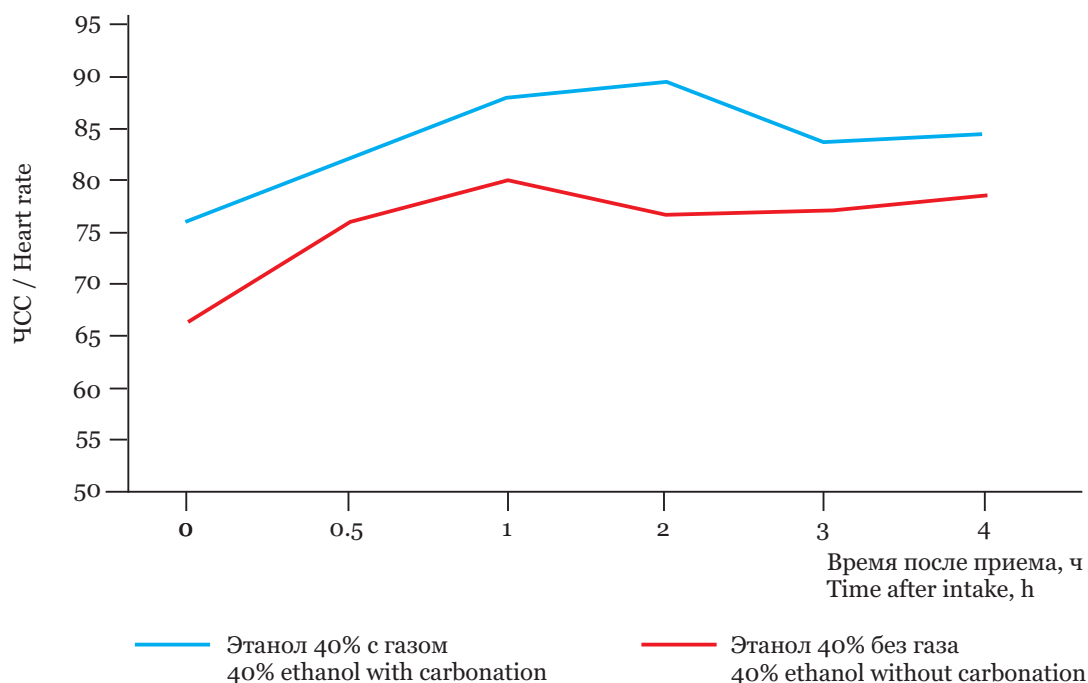


Рис. 3. Изменение ЧСС (в 1 мин) во временном промежутке в двух группах испытуемых
Fig. 3. Change in heart rate (in 1 min) in a time interval in two groups of subjects

ема. Эти данные могут свидетельствовать о более выраженном действии на сердечную деятельность этанола с газом за счет более высокой скорости всасывания (на 17.1 %), установленной нами ранее [2], а именно: пик концентрации этанола в крови достигается через 2 ч после приема, а наиболее резко концентрация этанола возрастает после приема этанола с газацией. Стадия всасывания наступает быстрее при приеме этанола с газацией, чем при приеме этанола без газации. Стадия элиминации (выведения) быстрее наступает при приеме этанола с газацией — через 2 ч после приема, в то время как стадия элиминации при приеме этанола без газации начинается через 3 ч после приема.

Эти данные позволяют предположить, что частый (хронический) прием этанола с газацией может привести к более ранним и/или выраженным изменениям органов системы кровообращения. Не исключено, что разница полученных данных по ЧСС при приеме этанола 40% с газом и без газа могла быть обусловлена и тем, что исследование было «не слепое», а контрольное, и добровольцы, принимавшие этанол с газацией, возможно, испытывали тревожность ввиду малой изученности объекта.

После приема этанола с газацией через 10 мин наблюдалась клиника алкогольного опьянения легкой степени (т.е. на 10–15 мин раньше, чем при приеме алкоголя без газа), но были симптомы, которые не определялись при приеме алкоголя без газа — головная боль, депрессивное состояние, нарушение чувствительности в области лица; в течение первого часа — усиление указанных симптомов. К третьему часу начинается регресс неврологической симптоматики, но покачивание в позе Ромберга в усложненной форме сохранялось. Запах алкоголя, снижение артериального давления и увеличение ЧСС по сравнению с исходными показателями сохранялись до конца эксперимента. Кроме этого, имелось местное проявление в виде жжения в области гортаноглотки (сохранялось около 10 мин).

После приема этанола без газации через 20–25 мин наблюдалась клиника простого алкогольного опьянения легкой степени с соответствующей неврологической симптоматикой. Через два часа начинался регресс неврологической симптоматики, однако покачивание в позе Ромберга (в простой и усложненной формах) сохранялось до 4 ч. Снижение артериального давления и запах алкоголя сохранились до конца эксперимента.

After intake of ethanol without carbonation, a clinic of mild alcohol intoxication with corresponding neurological symptoms was observed after 20–25 min. In two hours, the regression of neurological symptoms began, but swaying on performing the Romberg test (traditional and sharpened) persisted until 4 hours. The decrease in blood pressure and the odor of alcohol remained until the end of the experiment.

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. The clinical picture of intoxication caused by ethanol with and without carbonation, differs by stronger negative effects in carbonated ethanol consumption, namely:

- presence of symptoms, missing when taken ethanol without carbonation: gas burning in the region of the hypopharynx, lacrimation, dizziness, headache, stupefaction, drowsiness, paresthesia of the face, euphoria alternating with depression, articulation disorders, mild finger tremor;

- a longer duration of neurological disorders: minor headache, stupefaction, drowsiness persist for up to 3 hours, swaying during the sharpened Romberg test — up to 4 hours;

2. The heart rate when taking ethanol with carbonation had a maximum value 4 hours after ingestion, and it was 18.4% higher relative to the baseline level, while the intake of ethanol without carbonation, increased the heart rate by only 9.6%.

3. When assessing the clinical manifestations of alcohol intoxication, as well as resolving issues regarding the amount and time of ethanol intake during forensic medical examinations, it is necessary to take into account the possibility of carbonated ethanol consumption.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Клиническая картина при приеме этанола с газацией и без газации отличается усилением негативных проявлений при приеме этанола с газацией, а именно:

- наличием симптомов, отсутствующих при приеме этанола без газа: жжение в области гор-

таноглотки, слезотечение, головокружение, головная боль, заторможенность, сонливость, парестезии лица, эйфория, сменяющаяся депрессией, нарушение артикуляции, невыраженный тремор пальцев кисти;

- более длительной продолжительностью неврологических нарушений: незначительная головная боль, заторможенность, сонливость сохраняются до 3 ч, покачивание в позе Ромберга в усложненной форме — до 4 ч.

2. Частота сердечных сокращений при приеме этанола с газом имела максимальное значение

через 4 ч после приема и была выше на 18.4 % относительно исходного уровня, при приеме этанола без газа ЧСС увеличилась лишь на 9.6 %.

3. При оценке клинических проявлений алкогольного опьянения, а также решении вопросов относительно количества и времени приема этанола при проведении судебно-медицинских экспертиз необходимо учитывать возможность приема этанола с газацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морозов Ю.Е., Васильева Е.В., Березовский Д.П. Статистические параллели показателей смертности и алкогольных опьянений по данным судебно-медицинских вскрытий в Москве // Суд.-мед. экспертиза. 2020. Т. 63, № 3. С. 35–39. doi: 10.17116/sudmed20206303135.
2. Мартемьянова А.А., Орлова А.М., Кочоян А.Л., Калекин Р.А. Изучение фармакокинетических параметров этанола 40% с газацией для целей и задач судебной химии и судебно-медицинской экспертизы // Суд.-мед. экспертиза. 2020. Т. 63, № 3. С. 30–34. doi: 10.17116/sudmed20206303130.
3. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.) // Суд.-мед. экспертиза. 2017. Т. 60, № 6. С. 4–8. doi: 10.17116/sudmed20176064-8.
4. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М., Насибуллина А.Р., Каллойда Д.Ю. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации // Неотложная медицинская помощь. 2019. Т. 8, № 4. С. 373–378. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378.
5. Roberts C., Robinson S.P. Alcohol concentration and carbonation of drinks: the effect on blood alcohol levels // J. Forens. Leg. Med. 2007. Vol. 14 (7). P. 398–405. doi: 10.1016/j.jflm.2006.12.010/.
6. Нужный В.П., Пометов Ю.Д., Ковалева А.В. и др. Сравнительное исследование психофизиологических эффектов водки, пива и слабоалкогольного газированного напитка // Вопр. наркологии. 2003. № 2. С. 22–35.
7. Пометов Ю.Д., Ковалева А.В., Демешина И.В., Нужный В.П. Физиологические эффекты сочетанного употребления «энергетических» напитков и алкоголя // Вопр. наркологии. 2004. № 6. С. 52–58.
8. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. М.: РЦСМЭ, 2014. 73 с.
9. Ненастьева А.Ю. Психометрические шкалы в современной клинической наркологии // Вопр. наркологии. 2018. № 7 (167). С. 46–71.
10. Перминов А.Б., Сакович А.Р. Оценка качества жизни пациентов при остром гнойном рино-

REFERENCES

1. Morozov Yu.E., Vasilyeva E.V., Berezovsky D.P. (2020). Statistical parallels of mortality indicators and alcohol intoxications according to forensic autopsies in Moscow. *Forensic Medical Expertise*, 63, 3, 35–39. doi: 10.17116/sudmed20206303135.
2. Martemyanova A.A., Orlova A.M., Kochoyan A.L., Kalekin R.A. (2020). The study of the pharmacokinetic parameters of ethanol 40% with carbonation for the purposes and objectives of forensic chemistry and forensic science. *Forensic Medical Expertise*, 63, 3, 30–34. doi: 10.17116/sudmed20206303130.
3. Kovalev A.V., Morozov Yu.E., Samokhodskaya O.V., Bereznikov A.V. (2017). Alcohol-associated mortality in Russia (based on the materials for the period from 2011 till 2016). *Forensic Medical Expertise*, 60, 6, 4–8. doi: 10.17116/sudmed20176064-8.
4. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Barsukova I.M., Nasibullina A.R., Kalloyda D.Yu. (2019). The analysis of toxicological situation according to three specialized centers of Russian Federation. *Russ. Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*, 8, 4, 373–378. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-373-378. (In Russ.)
5. Roberts C., Robinson S.P. (2007). Alcohol concentration and carbonation of drinks: the effect on blood alcohol levels. *J. Forens. Leg. Med.*, 14 (7), 398–405. doi: 10.1016/j.jflm.2006.12.010/.
6. Nuzhny V.P., Pometov Yu.D., Kovaleva A.V. et al. (2003). Comparative study of psychophysiological effects of vodka, beer and low-alcohol carbonated drinks. *Journal of Addiction Problems*, 2, 22–35. (In Russ.)
7. Pometov Yu.D., Kovaleva A.V., Demeshina I.V., Nuzhny V.P. (2004). Physiological effects of combined consumption of “energy” drinks and alcohol. *Journal of Addiction Problems*, 6, 52–58. (In Russ.)
8. *Methodological Guidelines for the Validation of Analytical Techniques Used in Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Analysis of Biological Material*. (2014). Moscow, 73 p. (In Russ.)
9. Nenasteva A.Yu. (2018). Psychometric scales used in modern clinical addiction medicine. *Journal of Addiction Problems*, 7 (167), 46–71.
10. Perminov A.B., Sakovich A.R. (2019). Assessment of the quality of life of patients with acute purulent rhinosinusitis according to the Visual Analogue

синусите по данным визуально-аналоговой шкалы // Медицина неотложных состояний. 2019. № 5 (100). С. 58–63. doi: org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177019.

11. О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 дек. 2015 г. № 933н. URL: <https://www.garant.ru/products/iplprime/doc/71250220> (дата обращения: 18.08.2021).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартемьянова Анна Аркадьевна — врач — судебно-медицинский эксперт, заведующий учебной частью ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва).

Кочоян Арман Левонович — канд. мед. наук, врач — судебно-медицинский эксперт, ученый секретарь ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва).

Калёкин Роман Анатольевич — д-р фармацевт. наук, заведующий лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва).

Орлова Алевтина Михайловна — канд. фармацевт. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва).

Волкова Алла Андреевна — канд. фармацевт. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России (Москва).

Scale. *Emergency Medicine*, 5 (100), 58–63. doi: org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177019.

11. On the procedure for conducting a medical examination on the state of intoxication (alcoholic, drugs or other toxic): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 18, 2015 No. 933n. Retrieved on August 18, 2021 from <https://www.garant.ru/products/iplprime/doc/71250220>. (In Russ.).

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Martemyanova — Forensic Physician, Director of Teaching, Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow).

Arman L. Kochoyan — Cand. Sci. (Med.), Forensic Physician, Scientific Secretary, Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow).

Roman A. Kalyokin — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Head, Laboratory of Forensic Chemical and Toxicology Screening, Department of Forensic Chemical and Toxicology Expertise, Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow).

Alevtina M. Orlova — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Leading Researcher, Laboratory of Forensic Chemical and Toxicology Screening, Department of Forensic Chemical and Toxicology Expertise, Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow).

Alla A. Volkova — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Leading Researcher, Laboratory of Forensic Chemical and Toxicology Screening, Department of Forensic Chemical and Toxicology Expertise, Russian Center of Forensic Medical Expertise (Moscow).

Новые возможности цифрового здравоохранения (мобильное приложение) в профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи

А.А. Хрянин, М.В. Русских, Т.В. Киселева

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

Введение. Интернет является источником информации в вопросах половой жизни для большинства подростков и молодых людей. Однако не всегда эта информация корректна и достоверна. Использование современных, актуальных и продолжающих набирать популярность технологий (мобильные приложения и социальные сети) должно способствовать лучшему восприятию профилактической информации в отношении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и ВИЧ-инфекции среди молодых людей.

Цель. Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи с использованием мобильного приложения.

Материалы и методы. Мобильное приложение (Personal Sexual Health) разработано с учетом ранее проведенных научных (социологических) исследований, в ходе которых оценивался уровень информированности по вопросам ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи г. Новосибирска. Разработка мобильного приложения осуществлялась по методологии Agile (гибкая разработка программного обеспечения).

Результаты. Установлено, что молодые люди доверяют онлайн-информации и рассматривают Интернет как надежный источник рекомендаций по вопросам сексуального здоровья. Концепция мобильного приложения Personal Sexual Health подразумевает повышение уровня информированности молодежи по вопросам профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции. Информационная составляющая мобильного приложения Personal Sexual Health разработана с учетом результатов, полученных в ходе проведения социологического опроса молодых людей.

Заключение. Personal Sexual Health — впервые созданное мобильное приложение в России, которое посвящено сексуальному здоровью и первичной профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи. Учитывая значительную роль современных цифровых технологий в поиске информации у молодежи, департамент по социальной политике мэрии г. Новосибирска рекомендует данное мобильное приложение для широкого внедрения в социальную сферу города и, в частности, в работу центров для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ИППП, первичная профилактика, мобильное здравоохранение, информационно-коммуникационные технологии, молодые люди, мобильное приложение.

Образец цитирования: Хрянин А.А., Русских М.В., Киселева Т.В. Новые возможности цифрового здравоохранения (мобильное приложение) в профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 40–52. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-40-52

New opportunities of digital healthcare (mobile app) in the prevention of STIs and HIV infection among young people

A.A. Khryanin, M.V. Russkikh, T.V. Kiseleva

Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

Introduction. The Internet is a source of information on the sexual life for most adolescents and young people. However, the information is not always correct and reliable. The use of modern, relevant and continuing to gain popularity

Поступила в редакцию 31.05.2021
Прошла рецензирование 09.06.2021
Принята к публикации 26.06.2021

Автор, ответственный за переписку
Русских Мария Викторовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Received 31.05.2021
Revised 09.06.2021
Accepted 26.06.2021

Corresponding author
Maria V. Russkikh: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: marie_le_mieux@mail.ru

technologies (mobile applications and social networks) should contribute to a better perception of preventive information regarding sexually transmitted infections (STIs) and HIV infection among young people.

Aim of the research. Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people using a mobile application.

Materials and methods. The mobile application (Personal Sexual Health) was developed taking into account previously conducted scientific (sociological) research, during which the level of awareness on STIs and HIV infection among the youth of Novosibirsk was assessed. The development of the mobile application was carried out using the Agile methodology (agile software development).

Results. It was found that young people trust online information and consider the Internet as a reliable source of sexual health advice. The concept of the Personal Sexual Health mobile application implies raising awareness among young people on the prevention of STIs and HIV infection. The information component of the Personal Sexual Health mobile application has been developed taking into account the previously obtained results from a sociological survey of young people.

Conclusion. Personal Sexual Health is the first mobile application created in Russia, which is dedicated to sexual health and primary prevention of STIs and HIV infection among young people. Given the significant role of modern digital technologies in the search for information among young people, the Department of Social Policy of the Mayor's Office of Novosibirsk recommends this mobile application for widespread implementation in the social sphere of the city and, in particular, in the work of institutions for orphans and abandoned children.

Keywords: HIV infection, STIs, primary prevention, digital healthcare, information and communication technologies, young people, mobile application.

Citation example: Khryanin A.A., Russkikh M.V., Kiseleva T.V. (2021). New opportunities of digital healthcare (mobile app) in the prevention of STIs and HIV infection among young people. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 40–52. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-40-52

ВВЕДЕНИЕ

В России инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и ВИЧ-инфекция относятся к социально значимым заболеваниям, согласно постановлению № 715 Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. [1]. На сегодняшний день между ИППП и ВИЧ-инфекцией существует объективная взаимосвязь. Имея схожий механизм распространения и социальную обусловленность, данные инфекции оказывают влияние друг на друга, хотя изначально рассматривались независимо [2]. Последствия от ИППП и ВИЧ-инфекции крайне неблагоприятны для репродуктивного потенциала общества, а экономические затраты на лечение этих инфекций достаточно высоки [3–6].

В настоящее время существуют различные определения понятия «молодежь». Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) молодыми людьми являются лица в возрасте от 10 до 24 лет, а подростками — лица в возрасте от 10 до 19 лет. Известно, что каждый шестой человек в мире — подросток. При этом считается, что ранний подростковый возраст продолжается с 10 до 14 лет, а поздний — с 15 до 19 лет [6]. В Российской Федерации к категории молодежи до недавнего времени относились лица в возрасте от 14 до 30 лет. Однако в 2020 г.

INTRODUCTION

In Russia, sexually transmitted infections (STIs) and HIV infection are socially significant diseases, according to the Russian Federation Government Decree No. 715 of December 1, 2004 [1]. To date, there is an objective relationship between STIs and HIV infection. Having a similar mechanism of spread and social conditioning, these infections affect each other, although they were initially considered independently [2]. The consequences of STIs and HIV infection are extremely unfavorable for the reproductive potential of society, and the economic costs of treating these infections are quite high [3–6].

Currently, there are various definitions of the concept of “youth”. According to the World Health Organization (WHO), young people are people aged 10 to 24 years, and adolescents are people aged 10 to 19 years. It is known that every sixth person in the world is an adolescent. At the same time, it is believed that early adolescence lasts from 10 to 14 years, and late — from 15 to 19 years [6]. In the Russian Federation, the category of youth included persons aged 14 to 30 years. However, in 2020 The State Duma of the Russian Federation has approved a bill according to which the age of young people has been increased to 35 years [7].

In the Russian Federation, the incidence of HIV infection in 2020 among adolescents and youth aged

Государственная дума РФ одобрила законопроект, в соответствии с которым возраст молодежи увеличен до 35 лет [7].

В РФ заболеваемость ВИЧ-инфекцией в 2020 г. среди подростков и молодежи в возрасте 15–20 лет снизилась до 0.9 %. Для сравнения: в 2000 г. на данную группу населения приходилось 24.7 % вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции. Однако в Сибирском федеральном округе эпидемиологическая обстановка по заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей и подростков остается неблагоприятной. Так, в Новосибирской области в 2019 г. заболеваемость среди детей в возрастной группе 0–17 лет составляла 6.9 на 100 тыс. населения, превышая общероссийский показатель в 2.6 раза [8]. Ситуация в отношении ИППП в РФ характеризуется как стабильная. Тем не менее более половины всех официально зарегистрированных случаев ИППП в 2016 г. приходится на возрастную группу от 15–29 лет [9].

Подростки и молодые люди являются одной из наиболее уязвимых групп риска в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции. Подростковый возраст характеризуется рядом качественных изменений в организме. Интенсивное половое созревание, пробуждение сексуального интереса к другому полу, первый сексуальный опыт — данные процессы сопряжены с рискованным сексуальным поведением [10, 11]. Подобное поведение включает в себя: частую смену полового партнера, ранее начало половой жизни, употребление инъекционных наркотических средств, алкоголя, низкую информированность в отношении сексуального здоровья, пренебрежение барьерными методами контрацепции.

В 2019 г. ВОЗ выпустила проект глобальной стратегии в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. Основная концепция этого проекта заключается в улучшении здоровья всех и везде, посредством разработки доступных, недорогих, масштабируемых и надежных цифровых решений в области здравоохранения в целях профилактики эпидемий и пандемий различных заболеваний. Согласно проекту такие технологии, как Интернет, дистанционная медицинская помощь, удаленный мониторинг, искусственный интеллект, подтвердили свои потенциальные возможности в плане повышения эффективности медико-санитарных мероприятий [12].

В настоящее время Интернет играет немаловажную роль в информировании по вопросам сексуального поведения, ИППП и ВИЧ-инфекции. Согласно многочисленным зарубежным

15–20 years decreased to 0.9%. For reference, in 2000, this population group accounted for 24.7% of newly registered cases of HIV infection. However, in the Siberian Federal District, the situation in regard to the incidence of HIV infection among children and adolescents remains unfavorable. So, in the Novosibirsk Region in 2019, the incidence among children in the age group of 0–17 years was 6.9 per 100 thousand population, exceeding the all-Russian indicator by 2.6 times [8]. The situation in regard to STIs in the Russian Federation is characterized as stable. Nevertheless, more than half of all officially registered STI cases in 2016 were in the age group of 15–29 years[9].

Adolescents and young people are one of the most vulnerable risk groups for STIs and HIV infection. Adolescence is characterized by a number of qualitative changes in the body. Intense puberty, the awakening of sexual interest in the opposite sex, the first sexual experience — these processes are associated with risky sexual behavior [10, 11]. Such behavior includes frequent change of sexual partner, early onset of sexual activity, use of injectable drugs, alcohol, low awareness of sexual health, neglect of barrier contraception.

In 2019, WHO has released a draft global digital health strategy for 2020–2025. The main concept of this project is to improve the health of everyone and everywhere, through the development of affordable, inexpensive, scalable and reliable digital health solutions for the prevention of epidemics and pandemics of various diseases. According to the project, technologies such as the Internet, remote medical care, remote monitoring, artificial intelligence have confirmed their potential for improving the effectiveness of health measures [12].

Currently, the Internet plays an important role in informing about sexual behavior, STIs and HIV infection. According to numerous foreign studies, young people often use the Internet as a source on sexual health issues. The most common search queries are: safe sex, STIs/HIV symptoms, as well as the search for medical centers that offer HIV/STIs testing and available care [13–15].

Taking into account the above, primary prevention is currently important when working with young people. The development of primary prevention programs for STIs and HIV infection is economically beneficial for the healthcare system. First of all, this is due to the fact that the costs of improving primary prevention programs are lower than the economic damage associated with the costs of treating STIs and HIV infection.

исследованиям, молодые люди часто используют Интернет в качестве источника по вопросам сексуального здоровья. Наиболее распространенными запросами поиска являются: безопасный секс, симптомы ИППП/ВИЧ, а также поиск медицинских центров, которые предлагают тестирование на ВИЧ/ИППП и доступную помощь [13–15].

С учетом вышесказанного в настоящее время важна первичная профилактика при работе с молодежью. Разработка программ по первичной профилактике в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции экономически выгодна для системы здравоохранения. Прежде всего, это связано с тем, что затраты на совершенствование программ по первичной профилактике ниже, чем экономический ущерб, связанный с затратами на лечение ИППП и ВИЧ-инфекции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование методов первичной профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции среди молодежи с использованием мобильного приложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки уровня информированности по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции были использованы базы данных ранее проведенного социологического опроса молодежи (2016–2020 гг.) в г. Новосибирске [16, 17]. Всего в опросе приняли участие 2711 молодых людей (учащиеся вузов и колледжей) [18, 19]. Разработка мобильного приложения осуществлялась по методологии Agile (гибкая разработка программного обеспечения) [20]. Мобильное приложение (Personal Sexual Health) было разработано в рамках реализации гранта в форме субсидии в сфере научной и инновационной деятельности, предоставленной департаментом промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии г. Новосибирска в 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее проводимые социологические исследования показывают, что знания у студентов вузов и колледжей г. Новосибирска по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции и ИППП недостаточные. Так, молодые люди склонны к рискованному половому поведению, раннему началу половой жизни, имеют неполное представление о путях передачи ИППП/ВИЧ-инфекции и группах риска. При этом молодые люди показали низкую настороженность в отношении своей соб-

AIM OF THE RESEARCH

Improving methods of primary prevention of STIs and HIV infection among young people using a mobile application.

MATERIALS AND METHODS

To assess the level of awareness on prevention and risky sexual behavior in relation to STIs and HIV infection, databases of a previously conducted sociological survey of young people (2016–2020) in Novosibirsk were used [16, 17]. A total of 2711 young people (university and college students) took part in the survey [18, 19]. The development of a mobile application was carried out according to the Agile methodology (agile software development) [20]. The mobile application (Personal Sexual Health) was developed as part of the implementation of a grant in the field of scientific and innovative activities provided by the Department of Industry, Innovations and Entrepreneurship of the Mayor's Office of Novosibirsk in 2020.

RESULTS AND DISCUSSION

Previously conducted sociological researches show that the knowledge of students of universities and colleges in Novosibirsk on the prevention of HIV infection and STIs is insufficient. Thus, young people are prone to risky sexual behavior, early onset of sexual activity, have an incomplete understanding of the transmission routes of STIs/HIV infection and risk groups. At the same time, young people showed low alertness about their own safety. The majority of respondents reported that they received about 80% of information about sexual behavior from the Internet [16–19].

According to a Pew Research Center study, 92% of adolescents report daily access to the Internet via mobile devices [21]. In Russia, by the beginning of 2019, the part of Internet users on mobile devices reached 61%, and a year earlier this figure was 56% [22]. The main advantage of the World Wide Web is the provision of easy and quick access to the necessary information to the user [23]. According to the authors, an information obtained from media sources influences how people form their attitude to health and illness [24]. This is especially true for young people, as they recognize social networks as useful sources of information that complement the one received during visits to the doctor [25].

The results of various studies show that a significant percentage of young people used the Internet in search of medical information [15, 26–29]. A study

ственной безопасности. Большинство респондентов сообщили, что около 80 % информации о половом поведении они получили из Интернета [16–19].

Согласно проведенному исследованию Pew Research Center, 92 % подростков сообщают о ежедневном выходе в Интернет через мобильные устройства [21]. В России к началу 2019 г. доля пользователей Интернета на мобильных устройствах достигла 61 %, а годом ранее этот показатель составлял 56 % [22]. Основное преимущество всемирной сети — это предоставление легкого и быстрого доступа пользователю к необходимой информации [23]. По мнению авторов, информация, полученная из медиаисточников, влияет на то, как люди формируют свое отношение к здоровью и болезни [24]. Это особенно верно в отношении молодых людей, поскольку они признают социальные сети в качестве полезных источников информации, дополняющих сведения, полученные во время визитов к врачу [25].

Результаты различных исследований показывают, что значительный процент молодых людей использовали Интернет в поисках информации медицинского характера [15, 26–29]. Исследование, проведенное среди французской молодежи, показало, что примерно 80 % молодых людей, которые использовали Интернет в качестве ресурса медицинской информации, считают найденную информацию в Интернете надежной [30]. Другие исследования также подтверждают высокий уровень доверия среди молодых людей к медицинской информации, содержащейся в Интернете [31].

Одним из перспективных направлений электронного здравоохранения (eHealth), в частности в области первичной профилактики, является развитие мобильного здравоохранения (mHealth) [32]. В США в качестве канала информирования по вопросам сексуального здоровья активно используют службу коротких сообщений (SMS). Подобная система оповещения является недорогой и достаточно эффективной. Однако ряд исследований показывает, что подростки испытывают беспокойство в отношении того, что родители увидят данные сообщения [33]. Помимо использования текстовых SMS-сообщений в качестве средств мобильного здравоохранения, набирает популярность использование медицинских мобильных приложений. По состоянию на июнь 2020 г. пользователи Android имели доступ к загрузке 2.87 млн приложений [34].

По данным ряда зарубежных исследований использование мобильных приложений, связанных со здоровьем, в частности с информирован-

conducted among French youth showed that approximately 80% of young people who used the Internet as a medical information resource consider the knowledge gained from the Internet to be reliable [30]. Other studies also confirm the high level of trust in medical information contained on the Internet among young people [31].

One of the promising areas of eHealth, in particular in the field of primary prevention, is the development of mobile healthcare (mHealth) [32]. In the USA, the short message service (SMS) is actively used as a channel for information on sexual health issues. Such a notification system is inexpensive and quite effective. However, a number of studies show that adolescents are worried that parents will see these messages [33]. In addition to using text SMS messages as a means of mobile healthcare, the use of medical mobile applications is gaining popularity. As of June 2020, Android users had access to download 2.87 million apps [34].

According to a number of foreign studies, the use of mobile applications related to health, with awareness of STIs/HIV infection in particular, has shown its effectiveness [35, 36].

The popularity of foreign medical mobile applications is very high, which explains their large number in app stores. However, not all foreign mobile applications dedicated to sexual education are meaningful and useful [37, 38].

Thus, the goal of the British National Health Service (NHS) strategy is to develop a library of approved medical mobile applications that provide the user with confidence in their quality and content [39].

One of the NHS-approved mobile sex education apps is My Sex Doctor, which is only available to English-speaking audiences. This resource was created specifically to raise awareness among young people about sexual behavior, STIs/HIV, in order to prevent dangerous infections.

Currently, Russia has an experience in using mobile applications dedicated to the problems of HIV infection. For example, a Life4me mobile application is functioning successfully. This mobile application was developed by Dr. Alex Schneider in 2017, directly for HIV-positive people (available for download in 156 countries). This mobile application helps to maintain treatment compliance in people with HIV-positive status [40].

In Novosibirsk, activists of the Humanitarian Project organization also created a Guide mobile application for HIV-positive people. This application is available for download on iOS and Android [41].

Such applications contribute to the social, psychological and medical rehabilitation of patients

ностью об ИППП/ВИЧ-инфекции, показали свою эффективность [35, 36].

Популярность зарубежных медицинских мобильных приложений очень высока, этим и объясняется их большое количество в магазинах приложений. Однако далеко не все зарубежные мобильные приложения, посвященные вопросам сексуального просвещения, содержательны и полезны [37, 38].

Так, целью стратегии Национальной службы здравоохранения (NHS) Великобритании является разработка библиотеки одобренных медицинских мобильных приложений, которые обеспечивают пользователю уверенность в их качестве и содержании [39].

Одним из одобренных NHS мобильных приложений по сексуальному просвещению является My Sex Doctor, которое доступно только для англоязычной аудитории. Данный ресурс создавался именно для повышения информированности молодежи по вопросам полового поведения, ИППП/ВИЧ, с целью профилактики опасных инфекций.

В настоящее время в России имеется опыт использования мобильных приложений, посвященных проблемам ВИЧ-инфекции. Так, например, успешно функционирует мобильное приложение Life4me. Данное мобильное приложение разработал Dr. Alex Schneider в 2017 г., непосредственно для ВИЧ-позитивных людей (доступно для скачивания в 156 странах). Данное мобильное приложение помогает поддерживать приверженность к лечению людям с положительным ВИЧ-статусом [40].

В Новосибирске активистами организации «Гуманитарный проект» также было создано мобильное приложение «Справочник» для ВИЧ-позитивных людей. Данное приложение доступно для скачивания на iOS и Android [41].

Подобные приложения способствуют социальной, психологической и медицинской реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако в России отсутствуют мобильные приложения, посвященные сексуальному здоровью и профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции.

Несомненно, различные интернет-ресурсы оказывают существенное влияние на здоровье молодых людей [32]. При этом медицинская информация, предоставляемая различными ресурсами, не всегда корректна [27, 42]. Именно поэтому одной из важнейших задач в разработке профилактических программ по информированности относительно ИППП и ВИЧ-инфекции через различные интернет-ресурсы является доступность качественной и достоверной информации о здоровье, которой можно доверять.

with HIV infection. However, in Russia there are no mobile applications dedicated to sexual health and prevention of STIs and HIV infection.

Undoubtedly, various internet resources have a significant impact on the health of young people [32]. At the same time, the medical information provided by various resources is not always correct [27, 42]. That is why one of the most important tasks in the development of prevention programs for STIs and HIV infection awareness through various internet resources is the availability of high-quality and reliable health information that can be trusted.

In 2020, as a part of the grant's implementation [43], a Personal Sexual Health mobile application [20] based on Android was developed. This mobile application is available for download on Google Play (Fig. 1).

The concept of the Personal Sexual Health mobile application implies raising awareness among young people on the prevention of STIs and HIV infection (Fig. 2).

The information component of the Personal Sexual Health mobile application was developed taking into account the results of a sociological survey conducted among young people [18, 19]. Fig. 3 shows the main information sections of the Personal Sexual Health mobile application.

Thus, the “Sexual infections” section contains reliable information about STIs and HIV infection. This section includes the following information: a brief history of STIs and HIV infection, the concepts of STIs and HIV infection, transmission routes, clinical symptoms, possible complications of these infections, doctor's recommendations, as well as what needs to be done to avoid infection. The next section, “Protect yourself,” provides detailed information about methods of contraception and opportunities (in some cases) to reduce the risks of STIs and HIV contamination. The “Frequently asked questions” section contains topical questions regarding STIs and HIV infection. There is a professional answer to each of the questions, and advice to young people. One of the most important sections in the mobile app is “Get help.” In this section, any resident of our country gets the opportunity to directly contact a dermatovenereologist for questions concerning the prevention of STIs and HIV infection. At the same time, you can contact the doctor both by email and via social networks (Instagram, Facebook, VKontakte) for free and confidentially. In addition, this section contains contact details and addresses of medical institutions of the dermatovenereological profile of Novosibirsk. Instagram, Facebook and VKontakte social media content plan was also pre-

В 2020 г. в рамках реализации гранта [43] разработано мобильное приложение Personal Sexual Health [20] на базе Android. Данное мобильное приложение доступно для скачивания в Google Play (рис. 1).

Концепция мобильного приложения Personal Sexual Health подразумевает повышение уровня информированности молодежи по вопросам профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции (рис. 2).

Информационная составляющая мобильного приложения Personal Sexual Health разработана с учетом результатов социологического опроса, проведенного среди молодых людей [18, 19]. На рис. 3 представлены основные информационные разделы мобильного приложения Personal Sexual Health.

Так, раздел «Половые инфекции» содержит достоверные сведения ИППП и ВИЧ-инфекции. Данный раздел включает следующую информацию: краткую историю ИППП и ВИЧ-инфекции, понятия ИППП и ВИЧ-инфекции, пути передачи, клинические симптомы, возможные осложнения этих инфекций, рекомендации врача, а также что необходимо делать, чтобы избежать инфицирования. В следующем разделе «Защити себя сам» представлена подробная информация о методах контрацепции и возможностях (в некоторых случаях) снизить риски заражения ИППП и ВИЧ-

pared and implemented, which includes various headings (HIV transmission routes, STI overview, myths about STIs and HIV infection, etc.).

Thus, social networks are used to reach the target audience more and attract attention to the project of young people. During the four months (January – April 2021) of the Personal Sexual Health mobile application, it was downloaded by more than 200 users who left more than 90 positive reviews. The main geolocation of users of the Personal Sexual Health mobile application is the Russian Federation, as well as the Republic of Kazakhstan, Ukraine and the Republic of Belarus (Fig. 4). In the future, it is planned to evaluate the effectiveness of the Personal Sexual Health mobile application and social networks.

CONCLUSION

The use of digital platforms and new social media is becoming increasingly popular in the field of healthcare, especially among adolescents and young people. Digital opportunities in the field of healthcare should complement and improve the existing healthcare system, and not be an independent solution. Personal Sexual Health is a mobile application created for the first time in Russia, which is dedicated to sexual health and primary prevention among young people, developed directly by specialists in the field of STIs and HIV infection. The Department of

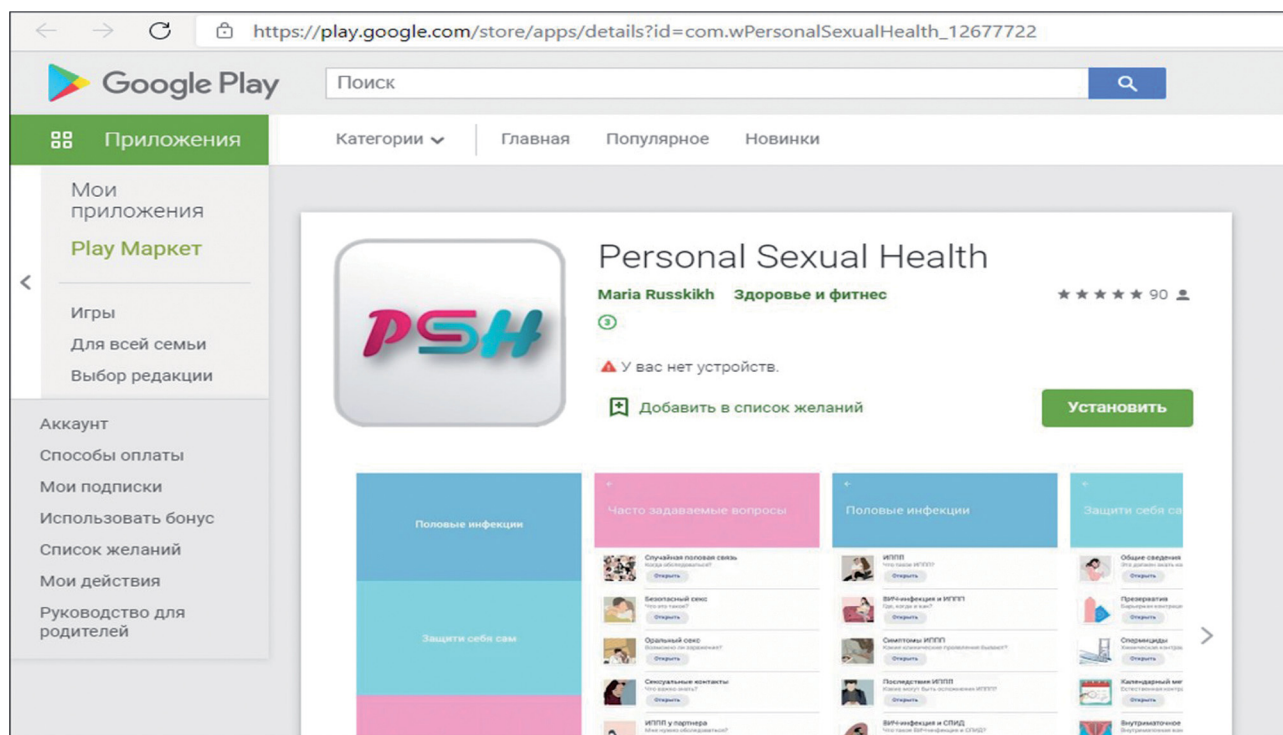


Рис. 1. Мобильное приложение Personal Sexual Health в Google Play
Fig. 1. Personal Sexual Health mobile app in Google Play



Рис. 2. Скриншоты мобильного приложения Personal Sexual Health
Fig. 2. Personal Sexual Health mobile app screenshots

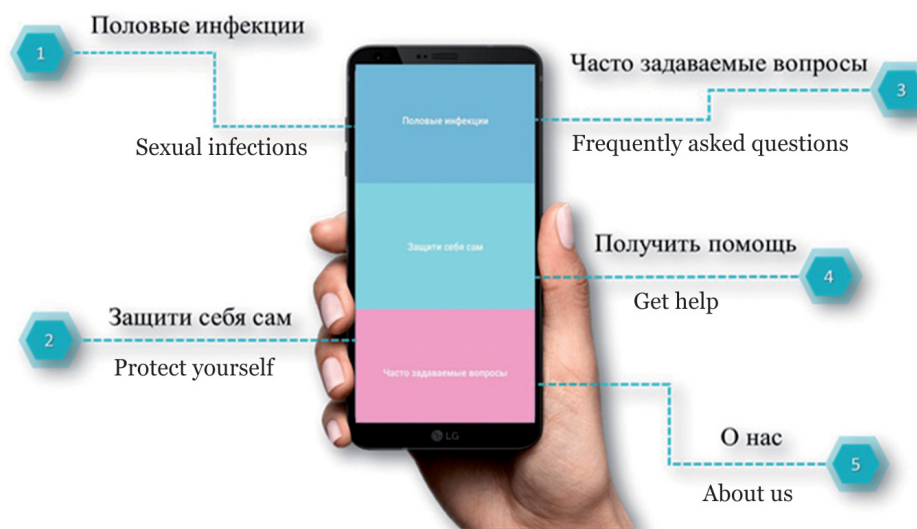


Рис. 3. Основные информационные разделы мобильного приложения Personal Sexual Health
Fig. 3. The main information sections of the Personal Sexual Health mobile app

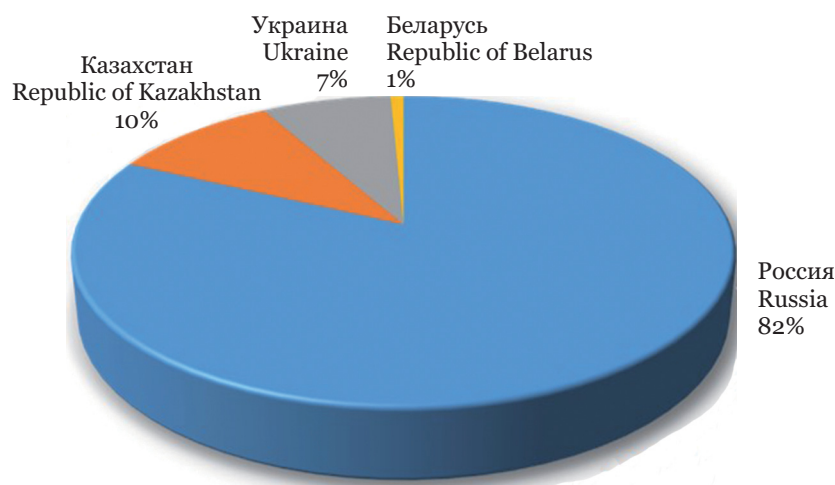


Рис. 4. Основная геолокация пользователей мобильного приложения Personal Sexual Health
Fig. 4. The main geolocation of users of the Personal Sexual Health mobile app

инфекцией. Раздел «Часто задаваемые вопросы» содержит актуальные вопросы в отношении ИППП и ВИЧ-инфекции. На каждый из вопросов имеется профессиональный ответ и совет молодым людям. Один из самых важных разделов в мобильном приложении — «Получить помощь». В данном разделе любой житель нашей страны имеет возможность напрямую обратиться к врачу-дерматовенерологу с вопросами о профилактике ИППП и ВИЧ-инфекции. При этом связаться с доктором можно как по электронной почте, так и через социальные сети (Instagram, Facebook, ВКонтакте) бесплатно и конфиденциально. Кроме того, в данном разделе размещены контактные данные и адреса медицинских учреждений дерматовенерологического профиля г. Новосибирска. Также был подготовлен и реализован контент-план для социальных сетей в Instagram, Facebook и ВКонтакте, который включает различные рубрики (пути передачи ВИЧ, обзор ИППП, мифы об ИППП и ВИЧ-инфекции и др.).

Таким образом, социальные сети используются для большего охвата целевой аудитории и привлечения внимания к проекту молодых людей. За четыре месяца (январь – апрель 2021 г.) работы мобильного приложения Personal Sexual Health его скачали более 200 пользователей, которые оставили более 90 положительных отзывов. Основной геолокацией пользователей мобильного приложения Personal Sexual Health является Российская Федерация, а также Республика Казахстан, Украина и Республика Беларусь (рис. 4). В дальнейшем планируется оценить эффективность работы мобильного приложения Personal Sexual Health и социальных сетей.

Social Policy of the Mayor's Office of Novosibirsk recommends this mobile application for wide implementation in the social sphere of the city and, in particular, in the work of institutions for orphans and abandoned children.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование цифровых платформ и новых социальных медиа становится все более популярным в области здравоохранения, особенно среди подростков и молодежи. Цифровые возможности в области здравоохранения должны дополнять и улучшать уже существующую систему здравоохранения, а не быть самостоятельным решением. Personal Sexual Health — это впервые созданное мобильное приложение в России, которое посвящено сексуальному здоровью и первичной профилактике среди молодежи, разработанное непосредственно специалистами в области ИППП и ВИЧ-инфекции. Департамент по социальной политике мэрии г. Новосибирска рекомендует данное мобильное приложение для широкого внедрения в социальную сферу города и, в частности, в работу центров для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. 2004. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 10.08.2021).
2. Кисина В.И., Вавилов В.В. Социально значимые инфекции, передаваемые половым путем: эпидемиологические тенденции // Врач. 2009. № 11. С. 37–42.
3. Драчук П.Э., Драчук Т.Э., Пешикова М.В., Пешиков О.В. Социальные и экономические аспекты проблемы распространения ВИЧ-инфекции в России // Вестн. Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2018. Т. 2, № 21. С. 30–33.
4. Жильцова Е.Е., Волкова С.Б. Медико-социальные проблемы заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в современных условиях (обзор литературы) // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2013. Т. 21, № 1. С. 145–150.
5. Кузнецова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Евстигнеева Н.П. Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья // Лечащий врач. 2014. № 12. С. 61–63.
6. Всемирная организация здравоохранения. Подростки: риски для здоровья и их пути решения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> (дата обращения: 10.08.2021).
7. О молодежной политике в Российской Федерации: Федеральный закон от 30.12.2020 № 489-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372649/ (дата обращения: 10.08.2021).
8. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России: офиц. сайт. URL: <https://last.mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h5-sotsialno-znachimye-zabolevaniya> (дата обращения: 10.08.2021).
9. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Динамика изменений интенсивных показателей заболеваемости инфекций, передаваемым половым путем, в оценке эпидемиологического процесса и состояния здоровья населения Российской Федерации за 2006–2016 годы // Вестн. дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94, № 1. С. 27–37. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-27-37.
10. Брюно В.В. Рискованное сексуальное поведение современных подростков в России // Социол. наука и социальная практика. 2018. Т. 6, № 4 (24). С. 117–129. doi: 10.19181/snsp.2018.6.4.6089.
11. Позднякова М.Е. Рискованное сексуальное поведение как фактор распространения ВИЧ-инфекции в России // Социол. наука и социальная практика. 2018. Т. 6, № 3 (23). С. 99–113. doi: 10.19181/snsp.2018.6.3.6005.
12. Всемирная организация здравоохранения. Проект глобальной стратегии в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft>

REFERENCES

1. On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: Decree of December 1, 2004 No. 715. Retrieved on August 10, 2021 from <http://base.garant.ru/12137881/>. (In Russ.)
2. Kisina V.I., Vavilov V.V. (2009). Social infections that are sexually transmitted: epidemiological tendencies. *Vrach*, 11, 37–42.
3. Drachuk P.E., Drachuk T.E., Peshikova M.V., Peshikov O.V. (2018). Social and economic aspects of the problem of HIV-infection in Russia. *Bull. of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*, 2 (21), 30–33.
4. Zhiltsova E.E., Volkova S.B. (2013). Medico-social problems of incidence of infections sexually transmitted in modern conditions (the literature review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 21 (1), 145–150.
5. Kuznetsova Y.N., Zilberberg N.V., Evstigneeva N.P. (2014). Infectious diseases of the urogenital tract in adolescents and young people as a risk factor for the reproductive disorders. *Lechaschi Vrach Journal*, 12, 61–63. (In Russ.)
6. World Health Organization. Adolescent and young adult health (2021). Retrieved on August 10, 2021 from <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>.
7. On Youth Policy in the Russian Federation: Federal Law of December 30, 2020 No. 489-FZ. Retrieved on August 10, 2021 from http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372649/. (In Russ.)
8. Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation: official website. Retrieved on August 10, 2021 from <https://last.mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h5-sotsialno-znachimye-zabolevaniya>. (In Russ.)
9. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. (2018). Dynamics of incidence of sexually transmitted infections in the evaluation of the epidemiological process and state of health of the Russian Federation population in 2006–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 94 (1), 27–37. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-27-37.
10. Bruno V.V. (2018). Risky sexual behavior of modern teenagers in Russia. *Sociologicheskaja Nauka i Social'naja Praktika*, 6, 4 (24), 117–129. doi: 10.19181/snsp.2018.6.4.6089. (In Russ.)
11. Pozdnyakova M.E. (2018). Risky sexual behavior as a factor of HIV infection spread in Russia. *Sociologicheskaja Nauka i Social'naja Praktika*, 6, 3 (23), 99–113. doi: 10.19181/snsp.2018.6.3.6005. (In Russ.)
12. World Health Organization. Draft Global Strategy on Digital Health 2020–2025. Retrieved on August 10, 2021 from <https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft-global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf>. (In Russ.)
13. Barman-Adhikari A., Rice E. (2011). Sexual health information seeking online among runaway and homeless youth. *J. Soc. Social. Work Res.*, 2 (2), 88–103. doi: 10.5243/jsswr.2011.5.
14. Buhi E.R., Daley E.M., Fuhrmann H.J., Smith S.A. (2009). An observational study of how young

- global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf (дата обращения: 10.08.2021).
13. Barman-Adhikari A., Rice E. Sexual health information seeking online among runaway and homeless youth // *J. Soc. Social. Work Res.* 2011. Vol. 2 (2). P. 88–103. doi: 10.5243/jsswr.2011.5.
 14. Buhi E.R., Daley E.M., Fuhrmann H.J., Smith S.A. An observational study of how young people search for online sexual health information // *J. Am. Coll. Health.* 2009. Vol. 58 (2). P. 101–111. doi: 10.1080/07448480903221236.
 15. Mustanski B., Lyons T., Garcia S.C. Internet use and sexual health of young men who have sex with men: a mixed-methods study // *Arch. Sex. Behav.* 2011. Vol. 40 (2). P. 289–300. doi: 10.1007/s10508-009-9596-1.
 16. Знания и информированность студентов Новосибирска о ВИЧ/ИППП и особенности их полового поведения: База данных. Св-во о гос. регистрации № 2020621403, внесено в Реестр баз данных 11.08.2020 г. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=25ded33d7e8c3e937a9ad6461eef31c1> (дата обращения: 10.08.2021).
 17. Отношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным: База данных. Св-во о гос. регистрации № 2020621410, внесено в Реестр баз данных 11.08.2020 г. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=d12c763ffcof7604d3073ad85660d6> (дата обращения: 10.08.2021).
 18. Хрянин А.А., Шпикс Т.А., Русских М.В., Боcharова В.К. Оценка знаний студентов Новосибирска в вопросах профилактики ВИЧ-инфекции и других ИППП // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2020. Т. 96, № 3. С. 34–42. doi: 10.25208/vdv1142.
 19. Хрянин А.А., Решетников О.В., Шпикс Т.А. и др. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2018. Т. 94, № 5. С. 59–65. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65.
 20. Свидетельство № 3662 о регистрации объекта интеллектуальной собственности — информационное наполнение для мобильного приложения (программы для ЭВМ) под названием «PSH Personal Sexual Health» от 07.12.2020.
 21. Pew Research Center. Teens, Social Media & Technology. Overview 2015. URL: <http://www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/> (дата обращения: 10.08.2021).
 22. Федеральное агентство по печати и массовым коммуникациям. Состояние, тенденции и перспективы развития: отраслевой доклад. Интернет в России 2018. URL: <https://raec.ru/upload/files/190617-fpmk-2019.pdf> (дата обращения: 10.08.2021).
 23. Vanden Abeele M.M.P. Mobile youth culture: a conceptual development // *Mob. Media Commun.* 2016. Vol. 4 (1). P. 85–101. doi: 10.1177/2050157915601455.
 24. Bell A.V. “I think about Oprah”: social class differences in sources of health information // *Qual. Health Res.* 2014. Vol. 24 (4). P. 506–516. doi: 10.1177/1049732314524637.
 25. Reid Chassiakos Y.L., Radesky J., Christakis D., Moreno M.A. Children and adolescents and digital people search for online sexual health information. *J. Am. Coll. Health*, 58 (2), 101–111. doi: 10.1080/07448480903221236.
 26. Mustanski B., Lyons T., Garcia S.C. (2011). Internet use and sexual health of young men who have sex with men: a mixed-methods study. *Arch. Sex. Behav.*, 40 (2), 289–300. doi: 10.1007/s10508-009-9596-1.
 27. HIV/STIs awareness among young people and their sexual behaviour: A database. Certificate of state registration No. 2020621403, entered into the Databases Register on November 8, 2020. Retrieved on August 10, 2021 from <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=25ded33d7e8c3e937a9ad6461eef31c1>. (In Russ.)
 28. The attitude of medical students to HIV-infected people: A database. Certificate of state registration No. 2020621410, entered into the Database Register on August 11, 2020. Retrieved on August 10, 2021 from <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=d12c763ffcof7604d3073ad85660d6>. (In Russ.)
 29. Khryanin A.A., Shpiks T.A., Russkih M.V., Bocharova V.K. (2020). Assessment of knowledge of Novosibirsk students in the prevention of HIV infection and other STIs. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 96 (3), 34–42. doi: 10.25208/vdv1142.
 30. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Shpiks T.A., Russkih M.V., Kovalenko G.A., Marinko I.O. (2018). HIV/AIDS awareness among young people and their sexual behaviour. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 94 (5), 59–65. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65.
 31. Certificate No. 3662 on registration of an intellectual property object — information content for a mobile application (computer program) called “PSH Personal Sexual Health” dated 07.12.2020. (In Russ.)
 32. Pew Research Center. Teens, Social Media & Technology. Overview 2015. Retrieved on August 10, 2021 from <http://www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/>.
 33. Federal Agency for Press and Mass Communications. Status, trends and development prospects: industry report. Internet in Russia 2018. Retrieved on August 10, 2021 from <https://raec.ru/upload/files/190617-fpmk-2019.pdf>. (In Russ.)
 34. Vanden Abeele M.M.P. (2016). Mobile youth culture: a conceptual development. *Mob. Media Commun.*, 4 (1), 85–101. doi: 10.1177/2050157915601455.
 35. Bell A.V. (2014). “I think about Oprah”: social class differences in sources of health information. *Qual. Health Res.*, 24 (4), 506–516. doi: 10.1177/1049732314524637.
 36. Reid Chassiakos Y.L., Radesky J., Christakis D., Moreno M.A. (2016). Children and adolescents and digital media. *Pediatrics*, 138 (5), e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593.
 37. Johnson K.R., Fuchs E., Horvath K.J., Scal P. (2015). Distressed and looking for help: Internet intervention support for arthritis self-management. *J. Adolesc. Health*, 56 (6), 666–671. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.02.019.
 38. Ghaddar S.F., Valerio M.A., Garcia C.M., Hansen L. (2012). Adolescent health literacy: the importance of credible sources for online health information. *J. Sch. Health*, 82 (1), 28–36. doi: 10.1111/j.1746-1561.2011.00664.x.

- media // Pediatrics. 2016. Vol. 138 (5): e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593.
26. Johnson K.R., Fuchs E., Horvath K.J., Scal P. Distressed and looking for help: Internet intervention support for arthritis self-management // J. Adolesc. Health. 2015. Vol. 56 (6). P. 666–671. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.02.019.
 27. Ghaddar S.F., Valerio M.A., Garcia C.M., Hansen L. Adolescent health literacy: the importance of credible sources for online health information // J. Sch. Health. 2012. Vol. 82 (1). P. 28–36. doi: 10.1111/j.1746-1561.2011.00664.x.
 28. Rushing S.C., Stephens D. Use of media technologies by Native American teens and young adults in the Pacific Northwest: exploring their utility for designing culturally appropriate technology-based health interventions // J. Prim. Prev. 2011. Vol. 32 (3–4). P. 135–145. doi: 10.1007/s10935-011-0242-z.
 29. Magee J.C., Bigelow L., Dehaan S., Mustanski B.S. Sexual health information seeking online: a mixed-methods study among lesbian, gay, bisexual, and transgender young people // Health Educ. Behav. 2012. Vol. 39 (3). P. 276–289. doi: 10.1177/1090198111401384.
 30. Beck F., Richard J.B., Nguyen-Thanh V. et al. Use of the Internet as a health information resource among French young adults: results from a nationally representative survey // J. Med. Internet Res. 2014. Vol. 16 (5): e128. doi: 10.2196/jmir.2934.
 31. Park E., Kwon M. Health-related internet use by children and adolescents: systematic review // J. Med. Internet Res. 2018. Vol. 20 (4): e120. doi: 10.2196/jmir.7731.
 32. Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы // Клиницист. 2015. Т. 9, № 4. С. 13–21. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-4-13-21.
 33. Willoughby J.F. Effectiveness of a social marketing campaign promoting use of a sexual health text service by teens // J. Health Commun. 2015. Vol. 20 (10). P. 1206–1213. doi: 10.1080/10810730.2015.1018586.
 34. Statistka. Number of apps available in leading app stores of 1st quarter 2021. URL: <https://www.statista.com/statistics/276623/number-of-apps-available-in-leading-app-stores/> (дата обращения: 11.08.2021).
 35. Muessig K.E., Pike E.C., Legrand S., Hightow-Weidman L.B. Mobile phone applications for the care and prevention of HIV and other sexually transmitted diseases: a review // J. Med. Internet Res. 2013. Vol. 15 (1): e1. doi: 10.2196/jmir.2301.
 36. Mangone E.R., Lebrun V., Muessig K.E. Mobile phone apps for the prevention of unintended pregnancy: a systematic review and content analysis // JMIR Health and Health. 2016. Vol. 4 (1): e6. doi: 10.2196/mhealth.4846.
 37. Gibbs J., Gkatzidou V., Tickle L. et al. “Can you recommend any good STI apps?” A review of content, accuracy and comprehensiveness of current mobile medical applications for STIs and related genital infections // Sex Transm. Infect. 2017. Vol. 93 (4). P. 234–235. doi: 10.1136/sextrans-2016-052690.
 38. Kalke K.M., Ginossar T., Shah S.F.A., West A.J. Sex ed to go: a content analysis of comprehensive sexual education apps // Health Educ. Behav. 2018. Vol. 45 (4). P. 581–590. doi: 10.1177/1090198117749259.
 39. Rushing S.C., Stephens D. (2011). Use of media technologies by Native American teens and young adults in the Pacific Northwest: exploring their utility for designing culturally appropriate technology-based health interventions. *J. Prim. Prev.*, 32 (3–4), 135–145. doi: 10.1007/s10935-011-0242-z.
 40. Magee J.C., Bigelow L., Dehaan S., Mustanski B.S. (2012). Sexual health information seeking online: a mixed-methods study among lesbian, gay, bisexual, and transgender young people. *Health Educ. Behav.*, 39 (3), 276–289. doi: 10.1177/1090198111401384.
 41. Beck F., Richard J.B., Nguyen-Thanh V. et al. (2014). Use of the Internet as a health information resource among French young adults: results from a nationally representative survey. *J. Med. Internet Res.*, 16 (5), e128. doi: 10.2196/jmir.2934.
 42. Park E., Kwon M. (2018). Health-related internet use by children and adolescents: systematic review. *J. Med. Internet Res.*, 20 (4), e120. doi: 10.2196/jmir.7731.
 43. Nikitin P.V., Muradyants A.A., Shostak N.A. (2015). Mobile healthcare services: possibilities, problems, prospects. *Clinician*, 9 (4), 13–21. doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-4-13-21.
 44. Willoughby J.F. (2015). Effectiveness of a social marketing campaign promoting use of a sexual health text service by teens. *J. Health Commun.*, 20 (10), 1206–1213. doi: 10.1080/10810730.2015.1018586.
 45. Statista. Number of apps available in leading app stores of 1st quarter 2021. Retrieved on August 11, 2021 from <https://www.statista.com/statistics/276623/number-of-apps-available-in-leading-app-stores/>.
 46. Muessig K.E., Pike E.C., Legrand S., Hightow-Weidman L.B. (2013). Mobile phone applications for the care and prevention of HIV and other sexually transmitted diseases: a review. *J. Med. Internet Res.*, 15 (1), e1. doi: 10.2196/jmir.2301.
 47. Mangone E.R., Lebrun V., Muessig K.E. (2016). Mobile phone apps for the prevention of unintended pregnancy: a systematic review and content analysis. *JMIR Health and Health*, 4 (1), e6. doi: 10.2196/mhealth.4846.
 48. Gibbs J., Gkatzidou V., Tickle L. et al. (2017). “Can you recommend any good STI apps?” A review of content, accuracy and comprehensiveness of current mobile medical applications for STIs and related genital infections. *Sex Transm. Infect.*, 93 (4), 234–235. doi: 10.1136/sextrans-2016-052690.
 49. Kalke K.M., Ginossar T., Shah S.F.A., West A.J. (2018). Sex ed to go: a content analysis of comprehensive sexual education apps. *Health Educ. Behav.*, 45 (4), 581–590. doi: 10.1177/1090198117749259.
 50. HM Government. Personalised Health and Care 2020. Retrieved on August 11, 2021 from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/384650/NIB_Report.pdf.
 51. Life4me+. Retrieved on August 11, 2021 from <https://life4me.plus/ru/application/>.
 52. Guide. Novosibirsk regional public organization “Humanitarian Project”. Medicine. Retrieved on August 11, 2021 from <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.prometheusstudio.android.hivhandbook&hl=ru&gl=US>.

39. HM Government. Personalised Health and Care 2020. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/384650/NIB_Report.pdf (дата обращения: 11.08.2021).
40. Life4me+. URL: <https://life4me.plus/ru/application/> (дата обращения: 11.08.2021).
41. Справочник. НРРО «Гуманитарный проект». Медицина. URL: <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.prometheusstudio.android.hivhandbook&hl=ru&gl=US> (дата обращения: 11.08.2021).
42. Jain A.V., Bickham D. Adolescent health literacy and the Internet: challenges and opportunities // *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. Vol. 26 (4). P. 435–439. doi: 10.1097/MOP.000000000000119.
43. Реестр победителей конкурса грантов в форме субсидий в сфере научной и инновационной деятельности в 2020 г. Департамент промышленности, инноваций и предпринимательства мэрии г. Новосибирска. URL: https://novo-sibirsk.ru/upload/science/reestr_grant_2020.pdf (дата обращения: 11.08.2021).
44. Jain A.V., Bickham D. Adolescent health literacy and the Internet: challenges and opportunities // *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. Vol. 26 (4). P. 435–439. doi: 10.1097/MOP.000000000000119.
45. Register of winners of the grant competition in the form of subsidies in the field of scientific and innovative activity in 2020, Department of Industry, Innovations and Entrepreneurship of the Mayor's Office of Novosibirsk. Retrieved on August 11, 2021 from https://novo-sibirsk.ru/upload/science/reestr_grant_2020.pdf. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey A. Khryanin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Maria V. Russkikh — Post-graduate Student, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Tatiana V. Kiseleva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хрянин Алексей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Русских Мария Викторовна — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Киселева Татьяна Вячеславовна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.



Морфологическая характеристика коронавирусной инфекции первой и второй волн пандемии

А.П. Надеев¹, Д.В. Морозов², М.А. Травин¹, К.А. Низовцев¹, К.Н. Марзан², О.Н. Слободина², М.С. Игнякова², К.А. Кошлич¹, М.С. Селякова^{1,2}, Т.В. Киселева¹, Е.В. Овсянко¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск)

АННОТАЦИЯ

Введение. Особенностью первых двух волн эпидемии новой коронавирусной инфекции явилось то, что в период их развития только разрабатывались методы диагностики, схемы лечения и противоэпидемические меры, отсутствовали вакцины и не проводилась массовая вакцинация населения. В этой связи для пандемии новой коронавирусной инфекции первых двух волн характерно спонтанное развитие заболевания.

Цель. Сравнительное изучение морфологических и клинических особенностей новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну эпидемии в 2020 г.

Материалы и методы. Проанализированы протоколы патолого-анатомических исследований умерших пациентов в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск) во время 1-й (май – июнь 2020 г.) (1-я группа) и 2-й (октябрь – декабрь 2020 г.) (2-я группа) волн пандемии. В 1-ю группу включены 30 случаев, из них 14 женщин (46.7 %) и 16 мужчин (53.3 %), во 2-ю – 110 наблюдений, из них 43 женщины (39.1 %) и 67 мужчин (60.9 %). Во всех случаях у пациентов было подтверждено наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальных мазках.

Результаты. Новую коронавирусную инфекцию (Uo7.1) как основное заболевание и в 1-ю, и во 2-ю волну регистрировали в более чем 66 % наблюдений. Среди коморбидной патологии преобладали заболевания органов кровообращения, эндокринных органов (прежде всего сахарный диабет и ожирение), почек и мочевыводящих путей, в основном хронический пиелонефрит. COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный серозно-геморрагический характер, однако в 1-ю волну пандемии частота субтотальных и серозно-гнойных пневмоний была большей, чем у пациентов, госпитализированных во 2-ю волну. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну эпидемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы. Среди гистологических признаков в легких у пациентов 1-й волны преобладали признаки экссудативного воспаления и геморрагических расстройств (нейтрофилы в альвеолах, инфаркты, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, наличием гиалиновых мембран). Во 2-ю волну в легких чаще встречались признаки продуктивного воспаления (преобладание макрофагов в альвеолах, организуемая пневмония (пневмофиброз), плоскоклеточная метapлазия).

Заключение. Различия течения новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну эпидемии 2020 г. касались прежде всего частоты и структуры коморбидной патологии и уровня полиморбидности, которые были выше у пациентов, заболевших во 2-ю волну. Тяжесть поражения легких у пациентов 2-й волны была выражена в меньшей степени: реже встречались субтотальные двусторонние пневмонии, более часто – нижнедолевые серозно-гнойные пневмонии. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну эпидемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы.

Ключевые слова: COVID-19, аутопсия, патологическая анатомия, пневмония, диффузное альвеолярное повреждение легких.

Образец цитирования: Надеев А.П., Морозов Д.В., Травин М.А., Низовцев К.А., Марзан К.Н., Слободина О.Н., Игнякова М.С., Кошлич К.А., Селякова М.С., Киселева Т.В., Овсянко Е.В. Морфологическая характеристика коронавирусной инфекции первой и второй волн пандемии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 53–66. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-53-66

Поступила в редакцию 01.10.2021
Прошла рецензирование 15.11.2021
Принята к публикации 29.11.2021

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 01.10.2021
Revised 15.11.2021
Accepted 29.11.2021

Corresponding author
Alexandr P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Morphological characteristic of coronavirus infection of the first and second waves of the pandemic

A.P. Nadeev¹, D.V. Morozov², M.A. Travin¹, K.A. Nizovtsev¹, K.N. Marzan², O.N. Slobodina², M.S. Igniyakova², K.A. Koshlich¹, M.S. Selyakova^{1, 2}, T.V. Kiseleva¹, E.V. Ovsyanko¹

¹*Novosibirsk State Medical University*

²*City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)*

ABSTRACT

Introduction. A peculiarity of the first two waves of the epidemic of a novel coronavirus infection was that during their development only diagnostic methods, treatment regimens and anti-epidemic measures were only being developed, there were no vaccines and no mass vaccination was carried out. In this regard, the pandemic of the novel coronavirus infection of the first two waves is characterized by spontaneous progression of the disease.

Aim of the research. Comparative study of morphological and clinical features of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the pandemic in 2020.

Materials and methods. The autopsy protocols of deceased patients at the City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) during the 1st (May – June 2020) (1st group) and 2nd (October – December 2020) (2nd group) waves of the epidemic were analyzed. The 1st group included 30 cases, that is 14 women (46.7%) and 16 men (53.3%), in the 2nd – 110 cases, of which 43 were women (39.1%) and 67 – men (60.9%). In all cases, the presence of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal swabs from the patients was confirmed by polymerase chain reaction.

Results. The novel coronavirus infection (coronavirus disease 2019 (COVID-19), ICD-10 code: U07.1) as the principal diagnosis in both the 1st and 2nd waves was recorded in more than 66% of observations. Among the comorbidities, the circulatory and endocrine disorders (primarily diabetes mellitus and obesity), kidneys and urinary tract diseases, mainly chronic pyelonephritis, prevailed. The COVID-19 pneumonia was predominantly bilateral polysegmental serohemorrhagic in nature, however, in the 1st wave of the pandemic, the frequency of subtotal and seropurulent pneumonias was higher than in patients hospitalized during the 2nd wave. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase of inflammation, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late (productive) phase in patients. Histologically, in patients of the 1st wave, the signs of exudative inflammation and hemorrhagic phenomena (with neutrophils and hyaline membranes in the alveoli, infarctions caused by thrombosis and pulmonary thromboembolism) prevailed. In the 2nd wave, signs of productive inflammation were more common in the lungs (predominance of macrophages in the alveoli, organizing pneumonia (pneumofibrosis), squamous cell metaplasia).

Conclusion. The differences in the course of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the 2020 epidemic concerned primarily the frequency and structure of comorbidities and the level of polymorbidity, which were higher in patients during the 2nd wave. The severity of lung damage in patients of the 2nd wave was less pronounced: subtotal bilateral pneumonias were less common, lower lobe seropurulent pneumonias were more common. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late, productive phase of inflammation.

Keywords: COVID-19, autopsy, pathological anatomy, pneumonia, diffuse alveolar damage.

Citation example: Nadeev A.P., Morozov D.V., Travin M.A., Nizovtsev K.A., Marzan K.N., Slobodina O.N., Igniyakova M.S., Koshlich K.A., Selyakova M.S., Kiseleva T.V., Ovsyanko E.V. (2021). Morphological characteristic of coronavirus infection of the first and second waves of the pandemic. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 53–66. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-53-66

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с новой коронавирусной инфекцией в современном мире стала основополагающим аспектом как клинической медицины, так и фундаментальных дисциплин. За период 2019–2021 гг. в мире зафиксировано четыре волны пандемии коронавирусной инфекции. Несмотря на осведомленность и приобретенный за время пандемии клинический опыт, количество заболевших и умерших от новой коронавирусной инфек-

INTRODUCTION

The fight against a novel coronavirus infection (coronavirus disease 2019 (COVID-2019)) in the modern world has become a fundamental aspect of both clinical medicine and fundamental disciplines. During the period 2019–2021, four waves of the coronavirus pandemic were recorded in the world. Despite the awareness and clinical experience gained during the pandemic, the incidence and mortality from the novel coronavirus infection remain at a

ции остается на достаточно высоком уровне. Так, число заболевших в России по данным ресурса «стопкоронавирус.рф» за весь период пандемии на конец сентября 2021 г. составило 7 464 708 чел., а количество умерших — 205 531 чел.

С момента начала пандемии коронавирусной инфекции накоплено достаточное количество сведений как о самом возбудителе, так и о морфологических изменениях в различных органах и системах организма, обусловленных данной патологией. Однако с точки зрения структуры нозологии в рамках длительного периода ее развития, двух волн эпидемии, каждая из которых характеризовалась своими особенностями течения заболевания, а также вариативностью морфологической картины, уровень научных исследований остается недостаточным.

SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом семейства *Coronaviridae*. Вирус проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), находящийся на поверхности клеток, и рецептор-связывающего домена шипового белка (spike protein) вирусного агента [1–3]. Также в процессе проникновения в клетку принимает участие мембранный белок TMPRSS2 — сериновая протеаза [4, 5].

Большое количество вирусных частиц SARS-CoV-2 было обнаружено в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, методами иммуногистохимии и гибридизации *in situ* были обнаружены белки и РНК SARS-CoV-2 в эпителии пищеварительного тракта и почках. Белок нуклеокапсида и РНК-полимераза SARS-CoV-2 имели положительную экспрессию в эпителии протоков и клетках потовых желез кожи, что указывает на возможные пути передачи SARS-CoV-2 (контактный путь). Кроме того, было обнаружено, что клетки эндокринных желез (паращитовидные железы и гипофиз, клетки коры надпочечников, париетальные клетки желудка) и экзокринных желез (потовые железы кожи, трахея и ее железы, ацинарные клетки поджелудочной железы) экспрессируют SARS-CoV-2 [2].

Легкие являются основным органом-мишенью для COVID-19, причем у пациентов наблюдаются симптомы, варьирующие от легких гриппоподобных симптомов до фульминантной пневмонии и потенциально смертельного респираторного дистресс-синдрома [6, 7].

В развитии атипичной пневмонии при COVID-19 выделяют две стадии диффузного альвеолярного повреждения: раннюю (до 7–8 дней) экссу-

fairly high level. So, according to the *stopcoronavirus.rf* the number of cases in Russia for the entire period of the pandemic by the end of September 2021 was 7 464 708 people, and the number of the deceased was 205 531 people.

Since the beginning of the coronavirus pandemic, a sufficient amount of information has been accumulated both concerning the pathogen itself and morphological changes in various organs and body systems caused by this pathology. However, from the nosology structure point of view, within a long period of its development, and the two waves of the pandemic, each characterized by its own features of the course of the disease, as well as by variability of the morphological picture, the achieved level of scientific research remains insufficient.

SARS-CoV-2 is an RNA virus of the *Coronaviridae* family. The virus penetrates the cell through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor located on the cell surface, and the spike protein receptor-binding domain of the viral agent [1–3]. Also, the transmembrane serine protease TMPRSS2 participates in the process of its entry into the cell [4, 5].

A large number of SARS-CoV-2 particles were detected in the endoplasmic reticulum of type II alveolocytes using transmission electron microscopy. In addition, SARS-CoV-2 proteins and RNA were detected by immunohistochemistry and *in situ* hybridization in the epithelium of the digestive tract and kidneys. The nucleocapsid protein and RNA polymerase of SARS-CoV-2 had positive expression in the epithelium of the ducts and cells of the sweat glands of the skin, which indicates possible SARS-CoV-2 transmission (contact routes). In addition, it was found that the cells of the endocrine glands (parathyroid glands and pituitary gland, adrenal cortex cells, parietal cells of the stomach) and the exocrine glands (sweat glands of the skin, trachea and its glands, acinar cells of the pancreas) express SARS-CoV-2 [2].

The lungs are the main target for COVID-19, and patients have symptoms varying from mild flu-like conditions to fulminant pneumonia and potentially fatal respiratory distress syndrome [6, 7].

In the development of atypical pneumonia in COVID-19, two stages of diffuse alveolar damage are distinguished: early (up to 7–8 days), exudative and late (from 8 days to a month), productive. The early, exudative stage is characterized by changes associated with cytopathic action of the virus; circulatory disorders caused by the viral damage to endothelial cells; inflammatory changes — perivascular and peribronchial lymphoplasmocytic and macrophage

дативную и позднюю (от 8 дней и до месяца) продуктивную. Для ранней экссудативной стадии характерны изменения, обусловленные: цитопатическим действием вируса; расстройствами кровообращения, связанными с повреждением вирусами эндотелиоцитов; воспалительными изменениями — периваскулярная и перибронхиальная лимфоплазмноклеточная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок [6, 8]. Для поздней (8–14 дней и более) продуктивной стадии диффузного альвеолярного повреждения легких характерны последовательное формирование и развитие фиброза, связанного в том числе с длительным нахождением пациентов с COVID-19 на ИВЛ, сливные поля облитерирующего бронхолита и организуемой пневмонии или участки рыхлого фиброза с щелевидными структурами, выстланными метапластическим плоским эпителием. При этом воспалительный процесс может продолжаться, что создает в легких «мозаичную» картину: обнаруживаются выраженное интерстициальное воспаление с утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы; нередко имеет место прогрессирование микроангиопатии и тромбоза микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен разного калибра [4, 6, 9].

Во внутренних органах изменения при новой коронавирусной инфекции с соответствующими клиническими проявлениями позволяют говорить о «масках» COVID-19 (сердечной, мозговой, кишечной, почечной, печеночной, диабетической, тромбоэмболической (при тромбоэмболии легочной артерии), септической (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатической (с системной микроангиопатией), кожной [6, 10–12]) или, учитывая, что вирусные частицы и белки были выявлены в клетках многих органов и тканей, свидетельствовать о генерализованном характере инфекционного заболевания и, возможно, ее клинкоморфологических формах.

Особенностью первых двух волн явилось то, что в период их развития только разрабатывались методы диагностики, схемы лечения и противоэпидемические меры в отношении коронавирусной инфекции, отсутствовали вакцины и не проводилась массовая вакцинация населения. В этой связи для пандемии новой коронавирусной инфекции первых двух волн характерно спонтанное развитие заболевания. Кроме того, остаточные проявления после перенесенной COVID-инфекции сохраняются в течение длительного

infiltration, as well as infiltration of the interalveolar septa [6, 8]. The late (8–14 days or more), productive stage of diffuse alveolar damage is characterized by the consistent formation and development of fibrosis associated, among other things, with prolonged invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19, coalesced fields of bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia, or areas of loose fibrous tissue with slit-like structures lined with metaplastic squamous epithelium.

At the same time, the inflammatory process can continue, which creates a “mosaic” picture in the lungs with the pronounced interstitial inflammation with thickening and edema of the interalveolar septa, edema and myxomatous degeneration of the perivascular stroma; often with the progression of microangiopathy and thrombosis of the microcirculatory bed, branches of the pulmonary arteries and veins of different caliber [4, 6, 9].

As for visceral organs, the changes in the novel coronavirus infection with the corresponding clinical manifestations allow us to talk about COVID-19 “masks” (cardiac, cerebral, intestinal, renal, hepatic, diabetic, thromboembolic (in pulmonary embolism), septic (in the absence of bacterial or mycotic sepsis), microangiopathic (with systemic microangiopathy), cutaneous [6, 10–12]) or, given that viral particles and proteins were detected in the cells of many organs and tissues, indicate the generalized character and, possibly, clinical and morphological forms of the infectious disease.

The peculiarity of the first two waves was that during their development, diagnostic methods, treatment regimens and anti-epidemic measures against coronavirus infection were only being developed, there were no vaccines and mass vaccination. In this regard, the pandemic of the novel coronavirus infection of the first two waves is characterized by spontaneous development of the disease. In addition, residual manifestations after COVID-19 infection persist for a long time (post-COVID-19 syndrome) and can affect the clinical picture and morphological changes during repeated infection, or favor the development of comorbid disease.

At the same time, the results of autopsy of deceased patients with the novel coronavirus infection are still few, which makes it difficult to study the pathogenesis, therapeutic tactics and preventive measures of this disease [13, 14].

AIM OF THE RESEARCH

Comparative study of morphological and clinical features of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the pandemic in 2020.

времени («постковидный синдром») и могут влиять на клиническую картину и морфологические изменения при повторном инфицировании или на развитие коморбидных состояний.

Вместе с тем результаты патолого-анатомического исследования умерших больных при новой коронавирусной инфекции остаются до сих пор немногочисленными, что затрудняет изучение патогенеза, лечебной тактики и мер профилактики этого заболевания [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение морфологических и клинических особенностей новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну пандемии в 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы 140 протоколов патолого-анатомических исследований умерших пациентов в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск) во время 1-й (май — июнь 2020 г.) (1-я группа) и 2-й (октябрь — декабрь 2020 г.) (2-я группа) волн пандемии. В 1-ю группу включены 30 случаев, из них 14 женщин (46.7 %) и 16 мужчин (53.3 %). Во 2-ю группу вошли 110 наблюдений, из них 43 женщины (39.1 %) и 67 мужчин (60.9 %). Во всех случаях у пациентов было подтверждено наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальных мазках [2, 6].

Устанавливали средний возраст пациентов, количество койко-дней, проведенных в стационаре, время нахождения на ИВЛ (суток), данные кодирования (новая коронавирусная инфекция как основное, сопутствующее заболевания или коморбидное состояние), нозологическую структуру коморбидной патологии. Анализировали результаты морфологического макро- и микроскопического исследования легких, отдельно — гистологические признаки диффузного альвеолярного повреждения и пневмонии, характер и локализацию пневмонии, частоту и виды осложнений при коронавирусной инфекции. Рассчитывали полиморбидность, т.е. среднее количество заболеваний, приходившихся на одного пациента ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов из 1-й группы у женщин составил 70.4 ± 2.74 года, у мужчин — 64.9 ± 4.71 года; во 2-й группе у женщин — 74.7 ± 1.75 года, у мужчин — 69.4 ± 1.61 года. Таким образом, средний возраст пациентов у женщин и мужчин сравниваемых групп не различался.

MATERIALS AND METHODS

We analyzed 140 autopsy protocols of deceased patients at the City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) during the 1st (May — June 2020) (1st group) and 2nd (October — December 2020) (2nd group) waves of the pandemic. Group 1 included 30 cases, i.e. 14 women (46.7%) and 16 men (53.3%). The 2nd group included 110 observations, of which 43 were women (39.1%) and 67 were men (60.9%). In all cases, the presence of SARS-CoV-2 virus RNA in nasopharyngeal swabs was confirmed by polymerase chain reaction [2, 6].

The mean age of patients, the number of inpatient days, the time spent on a ventilator (days), the coding data (novel coronavirus infection as the principal, concomitant disease or comorbid condition), the nosological structure of comorbid diseases were established. We analyzed the results of morphological macro- and microscopic examination of the lungs, separately, histological signs of diffuse alveolar damage and pneumonia, the nature and localization of pneumonia, the frequency and types of complications in coronavirus infection. The polymorbidity was estimated, i.e. the mean number of diseases per patient ($M \pm m$).

RESULTS AND DISCUSSION

The age of patients in group 1 was 70.4 ± 2.74 years for women, and 64.9 ± 4.71 years for men; in group 2 — 74.7 ± 1.75 and 69.4 ± 1.61 years respectively. Thus, the mean age of patients in women and men of the compared groups did not differ.

The number of bed days by gender had differences in group 1: women had more bed days (16.14 ± 2.22) compared to men (9.75 ± 2.52); in group 2, the number of bed days in women (13.27 ± 1.44) and men (12.31 ± 1.01), as well as in comparison with those of group 1, did not differ.

In group 1 66.7% ($n = 20$) of patients were put on a ventilator, 20% ($n = 22$) in group 2, which indicated a more frequent transfer of patients on mechanical ventilation during the 1st wave of the pandemic, possibly due to their more severe condition.

The novel coronavirus infection (ICD-10 code: U07.1) was registered as the principal diagnosis in 20 people (66.7%) in group 1, and 78 people (70.9%) in group 2; as a comorbid condition (concomitant, competitive and pre-existing diseases) in group 1 in 6 cases (20%), in group 2 — in 28 cases (25.5%); as a comorbid disease (SARS-CoV-2 infection, without pneumonias) in group 1 it occurred in 4 cases (13.3%), and in group 2 in 4 cases (3.64%) as well.

Количество проведенных в стационаре койко-дней по гендерному признаку имело различие в 1-й группе: женщины провели больше койко-дней (16.14 ± 2.22 сут) в сравнении с мужчинами (9.75 ± 2.52 сут), во 2-й группе количество проведенных койко-дней у женщин (13.27 ± 1.44 сут) и мужчин (12.31 ± 1.01 суток), а также в сравнении с 1-й группой не различалось.

На ИВЛ в 1-й группе находились 66.7 % ($n = 20$) пациентов, во 2-й группе — 20 % ($n = 22$), что свидетельствовало о более частом переводе пациентов на ИВЛ во время 1-й волны пандемии, возможно, в связи с их более тяжелым состоянием.

Новая коронавирусная инфекция (код по МКБ-10 — U07.1) как основное заболевание зарегистрирована у 20 чел. (66.7 %) в 1-й группе и у 78 чел. (70.9 %) — во 2-й группе; как коморбидное состояние (сочетанное, конкурирующее и фоновое заболевания) в 1-й группе — в 6 случаях (20 %), во 2-й группе — в 28 случаях (25.5 %); как сопутствующее заболевание (инфицирование вирусом SARS-CoV-2, без развития пневмонии) в 1-й группе встречалось в 4 случаях (13.3 %) и во 2-й группе также в 4 случаях (3.64 %). Таким образом, кодирование новой коронавирусной инфекции как основного заболевания и коморбидного состояния в 1-ю и 2-ю волну практически не различалось, с незначительным преобладанием его регистрации как основного заболевания. В исследовании C. Edler et al., основанном на результатах патолого-анатомического исследования 80 умерших от коронавирусной инфекции, последняя как основное заболевание фиксировалась в 95 % случаев [15].

Нозологическая структура коморбидной патологии при новой коронавирусной инфекции представлена в табл. 1. Ведущей коморбидной патологией явились заболевания органов кровообращения, которые включали ИБС, в том числе инфаркты миокарда, геморрагические и ишемические инсульты, приобретенные пороки сердца и др. Количество заболеваний органов кровообращения было большим в 3 раза у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы. На втором месте среди коморбидных состояний оказались заболевания эндокринных органов, прежде всего сахарный диабет и ожирение, которые встречались во 2-й группе в 3 раза чаще в сравнении с 1-й группой. На третьем месте среди коморбидных состояний вышли заболевания почек и мочевыводящих путей, большую часть из которых составил хронический пиелонефрит (в том числе и в стадии обострения), также с преобладанием этой группы коморбидных состояний у пациентов 2-й группы. К остальным коморбид-

Thus, the coding of the novel coronavirus infection as the principal diagnosis and the comorbid condition in the 1st and 2nd waves practically did not differ, with a slight predominance of its registration as the principal diagnosis. In a study by C. Edler et al., based on the results of postmortem examination of 80 people who died from coronavirus infection, the latter as the main disease was recorded in 95% of cases [15].

The nosological structure of comorbidities in the novel coronavirus infection is presented in Table 1. The leading comorbid pathology was diseases of the circulatory system, which included coronary heart disease, among others myocardial infarctions, hemorrhagic and ischemic strokes, acquired valvular heart disease, etc. The number of diseases of the circulatory system was 3 times higher in patients of the 2nd group, than of the 1st one. In the second place among comorbid conditions were diseases of endocrine organs, primarily diabetes mellitus and obesity, which occurred in the 2nd group 3 times more often than in the 1st group. Kidney and urinary tract diseases took the third place among the comorbid conditions, most of which were chronic pyelonephritis (including the acute stage), also with the predominance of this type of comorbidities in patients of group 2. The rest comorbid conditions include malignant neoplasms, diseases of the respiratory system, gastrointestinal tract, liver and bile ducts, central nervous system (CNS), diseases of hematopoietic and lymphatic organs (leukemia, lymphoma, anemia), infectious diseases, for which no differences were noted between the groups. In general, for patients of group 2, the number of comorbid conditions per one patient was 2 times higher compared to the same indicator in patients of group 1. The studies of a number of authors have also shown the prevalence of cardiovascular system pathology (coronary heart disease), chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma among the comorbid conditions [9, 11, 15].

COVID-19 pneumonia was mainly bilateral and polysegmental: 21 cases in group 1 (70%) and 72 cases (65.5%) in group 2; subtotal pneumonia was more often noted in group 1 — 4 cases (13.3%) than in group 2 — 3 cases (2.7%). In the rest of observations, the lower lobe polysegmental pneumonias were noted frequently: in group 1 — 5 cases (16.7%), in group 2 — 33 cases (30%). At the same time, the morphological picture of the lungs was characteristic of coronavirus infection: the lungs were solid, of cherry-red color, the surface was smooth, shiny, and as if varnished on the section.

Таблица 1. Нозологическая структура коморбидной патологии (n) и полиморбидность ($M \pm m$) при новой коронавирусной инфекции
Table 1. Nosological structure of comorbid pathology (n) and polymorbidity ($M \pm m$) in the novel coronavirus infection

Коморбидные состояния Comorbidities	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$
Заболевания органов кровообращения Diseases of the circulatory system	38	1.88 ± 0.54	175	7.36 ± 2.43
Заболевания эндокринных органов Endocrine diseases	12	1.0 ± 0.63	34	2.83 ± 1.64
Заболевания почек и мочевыводящих путей Diseases of the kidneys and urinary tract	17	0.77 ± 0.27	60	2.86 ± 1.92
Инфекционные заболевания Infectious diseases	1	—	1	—
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	2	0.17 ± 0.09	10	1.07 ± 0.61
Заболевания печени и желчевыводящих путей Diseases of the liver and bile ducts	6	—	7	—
Заболевания органов дыхания Respiratory diseases	2	—	8	—
Заболевания органов пищеварения Diseases of the digestive system	10	—	3	—
Заболевания ЦНС Diseases of the central nervous system	0	—	8	—
Заболевания кроветворных и лимфатических органов Diseases of hematopoietic and lymphatic organs	8	—	8	—
Другие / Others	0	—	5	—
Итого / Total	96	0.71 ± 0.13	319	2.38 ± 0.61

ным состояниям отнесены злокачественные новообразования, заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, центральной нервной системы (ЦНС), заболевания кроветворных и лимфатических органов (лейкозы, лимфомы, анемии), инфекционные заболевания, по которым различий между группами не отмечали. В целом для пациентов 2-й группы количество коморбидных состояний на 1-го пациента было большим в 2 раза в сравнении с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы. В исследованиях ряда авторов также показано преобладание среди коморбидных состояний заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца), хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [9, 11, 15].

По распространенности COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный характер: 21 наблюдение в 1-й группе (70 %) и 72 наблюдения (65.5 %) во 2-й группе; субтотальная пневмония чаще отмечена в 1-й группе — 4 случая (13.3 %), чем во 2-й группе — 3 случая (2.7 %). В остальных наблюдениях отмечали частые случаи нижнедолевых полисегмен-

Serohemorrhagic pneumonia prevailed in both groups: in group 1 — 20 observations (66.7%), in group 2 — 85 (77.2%); the second most frequent was seropurulent pneumonia — 1 observation in group 1 (0.03%), 10 observations in group 2 (9.01%). There were also purulent, serofibrinous, desquamative interstitial pneumonia.

The morphological picture of diffuse alveolar damage, despite its nonspecific nature [16], had differences in patients of the studied groups. Thus, in group 1, the exudative phase of diffuse alveolar damage was observed in 23 cases (76.7%), in group 2 — in 58 cases (52.7%); the productive phase of diffuse alveolar damage was represented in group 1 by 6 observations (20.0%), in group 2 — by 49 observations (44.5%). A mixed (exudative and productive) form of diffuse alveolar damage in group 1 was noted in 1 case (3.3%), in group 2 — in 5 cases (4.5%). Thus, the exudative phase prevailed in group 1, while, on the contrary, the productive phase prevailed in group 2, which is probably due to the severity and the duration of the disease.

Microscopic examination of the lungs with diffuse alveolar damage in the exudative phase revealed: congestion of the interalveolar septal cap-

тарных пневмоний: в 1-й группе — 5 случаев (16.7 %), во 2-й группе — 33 случая (30 %). При этом морфологическая картина легких была характерной для коронавирусной инфекции: легкие плотные, вишневого цвета, на разрезе поверхность гладкая, блестящая, лакового вида. В обеих группах преобладала серозно-геморрагическая пневмония: в 1-й группе — 20 наблюдений (66.7 %), во 2-й группе — 85 наблюдений (77.2 %); второй по частоте была серозно-гнойная пневмония — в 1-й группе 1 наблюдение (0.03 %), во 2-й группе — 10 наблюдений (9.01 %). Встречались также гнойная, серозно-фибринозная, интерстициально-десквамативная пневмония.

Морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения легких, несмотря на ее неспецифичный характер [16], имела различия у пациентов исследуемых групп. Так, в 1-й группе экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения легких наблюдалась в 23 случаях (76.7 %), во 2-й группе — в 58 наблюдениях (52.7 %); продуктивная фаза диффузного альвеолярного повреждения представлена в 1-й группе 6 наблюдениями (20.0 %), во 2-й группе — 49 наблюдениями (44.5 %). Смешанная (экссудативно-продуктивная) форма диффузного альвеолярного повреждения в 1-й группе была выявлена в 1 случае (3.3 %), во 2-й группе — в 5 случаях (4.5 %) (табл. 2). Таким образом, у пациентов 1-й группы преобладала экссудативная фаза, в то время как у пациентов 2-й группы, наоборот, продуктивная фаза, что обусловлено, вероятно, тяжестью состояния и длительностью заболевания.

При микроскопическом исследовании легких при диффузном альвеолярном повреждении в экссудативную фазу выявлено: полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок и сосудов интерстиция, утолщение межальвеолярных септ за счет инфильтрации лимфоцитами, макрофагами с наличием нейтрофилов, в просветах части альвеол — розовая гомогенная жидкость с десквамированным альвеолярным эпителием, с наличием симпластов, в части альвеол — нежного фибрина и нейтрофильных лейкоцитов

illaries and interstitial vessels; thickening of the interalveolar septa due to infiltration with lymphocytes, macrophages and a number of neutrophils; in the lumina of some alveoli — pink homogeneous fluid with desquamated alveolar epithelium and symplasts, in other alveoli — delicate fibrin fibers with neutrophils (Fig. 1), blood clots in small vessels. Microscopic examination of the lungs with diffuse alveolar damage in the productive phase revealed: alternation of sites of atelectasis with sites of emphysema, foci of extensive hemorrhages, perivascular and peribronchial sclerosis, desquamated epithelium in the bronchial lumina, macrophages, lymphocytes in the lumina of the alveoli, hyaline membranes in part of them, pulmonary vascular thrombosis (Fig. 2).

Histologically, in diffuse alveolar damage (Table 3) in deceased during the 1st wave of the pandemic (group 1), pulmonary infarctions due to thrombosis and pulmonary thromboembolism prevailed, desquamation of mainly bronchiolar epithelium, hyaline membranes formed more often in the alveoli, neutrophils prevailed in the lumina of alveoli, which is consistent with the more frequent development of the exudative phase of diffuse alveolar damage in this category of patients and a large number of patients put on invasive mechanical ventilation. In patients of group 2 (the 2nd wave of the pandemic), macrophages prevailed in the lumina of the alveoli, desquamation of alveolocytes, organization of pneumonia with the development of fibrosis, presence of erythrocytes in the alveoli, and squamous metaplasia in them were more often noted, which indicated the predominance of productive pulmonary inflammation and pronounced hemorrhagic disorders in COVID-19.

There were no differences in the frequency and localization of complications in the novel coronavirus infection between the groups (Table 4). The most common complications developed were associated with the kidneys (acute renal necrosis), liver (centrolobular necrosis), brain (edema and swelling). Lesion of the pancreas (necrosis) was detected only in group 1 patients. Multiple organ failure syndrome

Таблица 2. Структура диффузного альвеолярного повреждения легких при новой коронавирусной инфекции
Table 2. Structure of diffuse alveolar damage in the novel coronavirus infection

Фаза повреждения / Phase	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
Экссудативная / Exudative	23	76.7	58	52.7
Продуктивная / Productive	6	20.0	49	44.5
Экссудативно-продуктивная / Exudative and productive	1	3.3	5	4.5

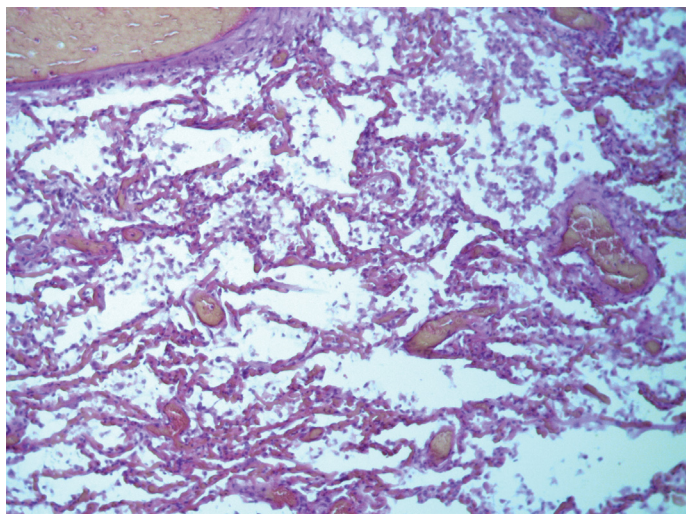


Рис. 1. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19, экссудативная фаза: в просвете альвеол фибрин, десквамация альвеолоцитов, нейтрофилы, полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 100$

Fig. 1. Diffuse alveolar damage in COVID-19, exudative phase: fibrin in the lumina of alveoli, desquamation of alveolar epithelial cells, neutrophils, vascular congestion. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification (magn.) $\times 100$

(рис. 1), тромбы в мелких сосудах. При микроскопическом исследовании легких при диффузном альвеолярном повреждении в продуктивную фазу обнаружено: чередование участков ателектазов с участками эмфиземы, очаги обширных кровоизлияний, периваскулярный и перибронхиальный склероз, в просвете бронхов — десквамированный эпителий, в просвете альвеол — макрофаги, лимфоциты, в части альвеол — гиалиновые мембраны, тромбоз сосудов легких (рис. 2).

and shock were noted only in patients of group 2, which can be associated with the length of inpatient period, the predominance of the late (productive) phase of diffuse alveolar damage, viral multiple organ lesion [17, 18]. The predominance of kidney damage is probably due to both the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on the epithelial cells of the renal tubules [19], and the fact that the most common comorbid pathology in our study was kidney disease, chronic pyelonephritis in particular.

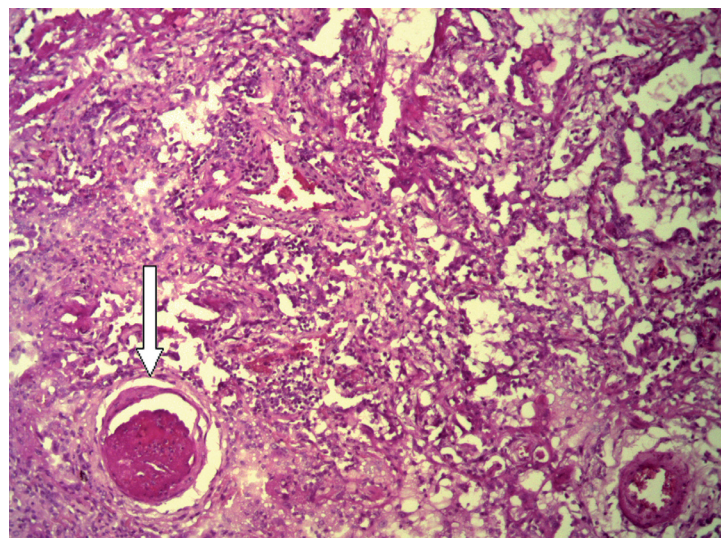


Рис. 2. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19, продуктивная фаза: гиалиновые мембраны, выраженный пневмофиброз, десквамация альвеолоцитов, макрофаги, лимфоциты, тромбоз сосуда (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 2. Diffuse alveolar damage in COVID-19, productive phase: hyaline membranes, pronounced pneumofibrosis, desquamation of alveolar epithelial cells, macrophages, lymphocytes, thrombosis of the vessel (shown by the arrow). Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

При исследовании частоты гистологических признаков при диффузном альвеолярном повреждении легких (табл. 3) у умерших во время 1-й волны пандемии (1-я группа) преобладали инфаркты легких, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, десквамация преимущественно бронхиолярного эпителия, чаще формировались гиалиновые мембраны в альвеолах, преобладали нейтрофилы в просвете альвеол, что согласуется с более частым развитием у этой категории пациентов экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения легких и большим количеством пациентов, находившихся на ИВЛ. У пациентов 2-й группы (2-я волна пандемии) в просвете альвеол преобладали макрофаги, чаще отмечали десквамацию альвеолоцитов, организацию пневмонии с развитием фиброза, наличие эритроцитов в альвеолах, плоскоклеточной метаплазии в альвеолах, что свидетельствовало о преобладании продуктивного воспаления легких, выраженных геморрагических расстройствах при COVID-19.

Различий по частоте и органному распределению осложнений при новой коронавирусной инфекции между группами не отмечалось (табл. 4). Наиболее часто развивались осложнения со стороны почек (острый некронефроз), печени (центрлобулярные некрозы), головного

Thus, the results of the study show that the differences in the course of the novel coronavirus infection in the 1st and 2nd waves of the 2020 pandemic concerned primarily the frequency and structure of comorbid pathology, which was more often detected in patients of the 2nd wave. Diseases of the circulatory system, including myocardial infarctions and strokes, as well as endocrine and kidneys diseases prevailed in the structure of comorbidities. It is known that diabetes mellitus and obesity, the most common disorders among endocrinopathies, are the risk factors for the novel coronavirus infection. At the same time, a significant proportion of kidney diseases in the structure of comorbid pathology should be considered a novel feature identified during our study, which should be taken into account when managing the COVID-19 patients. COVID-19 can often manifest through clinical symptoms of renal pathology, given that the virus damages the epithelial cells of the renal tubules. In addition, the severity of lung damage in patients of the 2nd wave was less pronounced: subtotal bilateral pneumonias were less common, and lower lobe seropurulent pneumonias were more common. Despite the fact that, in general, the morphological picture of diffuse alveolar damage did not differ between the two groups, the productive phase and the corresponding histological signs were

Таблица 3. Частота гистологических признаков в легких при новой коронавирусной инфекции
Table 3. Frequency of histological signs in the lungs with novel coronavirus infection

Признаки / Signs	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
Фибрин в альвеолах / Fibrin in the alveoli	6	20.0	23	20.9
Интерстициальное воспаление / Interstitial inflammation	23	76.7	76	69.1
Инфаркты / Infarctions	16	53.3	48	43.6
Макрофаги в альвеолах / Macrophages in the alveoli	4	13.3	46	41.8
Метаплазия эпителия альвеол Metaplasia of the alveolar epithelium	—	0.0	2	1.8
Десквамация эпителия альвеол Desquamation of the alveolar epithelium	6	20.0	64	58.2
Десквамация эпителия бронхов Desquamation of the bronchial epithelium	22	73.3	55	50.0
Организирующаяся пневмония / Organizing pneumonia	5	16.7	48	43.6
Сидерофаги в альвеолах / Siderophages in the alveoli	5	16.7	16	14.5
Эритроциты в альвеолах / Red blood cells in the alveoli	5	16.7	46	41.8
Нейтрофилы в альвеолах / Neutrophils in the alveoli	10	33.3	24	21.8
Гиалиновые мембраны / Hyaline membranes	21	70.0	51	46.4
Отек / Edema	28	93.3	92	83.6
Тромбоз сосудов / Vascular thrombosis	8	26.7	25	22.7

Таблица 4. Частота осложнений при новой коронавирусной инфекции
Table 4. Frequency of complications in the novel coronavirus infection

Осложнения / Complications	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	n	%	n	%
В отдельных органах / In separate organs:				
почки / kidneys	7	23.3	28	25.5
печень / liver	3	10.0	15	13.6
головной мозг / brain	4	13.3	11	10.0
брюшина / peritoneum	1	3.33	1	0.9
сердце / heart	1	3.33	1	0.9
плевра / pleura	1	3.33	3	2.7
тонкая кишка / small intestine	0	—	2	1.8
поджелудочная железа / pancreatic gland	4	13.3	0	0.0
Системные / Systemic:				
тромбоэмболия легочной артерии pulmonary thromboembolism	0	0	1	1.8
тромбоз сосудов конечностей thrombosis of extremities	0	0	1	1.8
синдром полиорганной недостаточности multiple organ failure syndrome	0	0	3	2.7
шок / shock	0	0	4	3.63

мозга (отек и набухание). Поражение поджелудочной железы (панкреонекроз) выявлены только у пациентов 1-й группы. Синдром полиорганной недостаточности и шоковое состояние отмечены только у пациентов 2-й группы, что можно связать с длительностью пребывания пациентов в стационаре, преобладанием поздней (продуктивной) фазы диффузного альвеолярного повреждения легких, вирусным мультиорганным поражением [17, 18]. Преобладание поражения почек обусловлено, вероятно, как прямым цитотоксическим действием вируса SARS-CoV-2 на эпителиоциты канальцев почек [19], так и тем, что наиболее частой коморбидной патологией в нашем исследовании явились заболевания почек, в частности, хронический пиелонефрит.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что различия в течении новой коронавирусной инфекции в 1-ю и 2-ю волну пандемии 2020 г. касались прежде всего частоты и структуры сопутствующей патологии, которая чаще выявлялась у пациентов, заболевших во 2-ю волну. В структуре коморбидной патологии преобладали заболевания сердца и сосудов, в том числе инфаркты миокарда и инсульты, а также заболевания эндокринных органов и почек. Известно, что сахарный диабет и ожирение, наиболее распространенные заболевания среди эндокринопатий, являются факторами риска для новой коронави

more common in patients of the 2nd wave, which may be due to the severity of the coronavirus infection course, possible previous SARS-CoV-2 infection, and duration of the stay of patients on mechanical ventilation.

CONCLUSION

The conducted study allows us to draw the following conclusions:

1. The novel coronavirus infection (ICD-10 code: U07.1) as the principal diagnosis in both the 1st and 2nd waves was recorded in more than 66% of observations. Among the comorbidities, circulatory and endocrine diseases (primarily diabetes mellitus and obesity) and kidney and urinary tract diseases, in particular chronic pyelonephritis, prevailed.

2. COVID-19 pneumonia was predominantly bilateral polysegmental and serohemorrhagic, however, in the 1st wave of the pandemic, the frequency of subtotal seropurulent pneumonias was higher than in patients hospitalized during the 2nd wave.

3. Diffuse alveolar damage in the 1st wave of the epidemic was characterized by the predominance of the early (exudative) phase, in contrast to the 2nd wave, which was characterized by the predominance of the late (productive) phase.

4. Among the histological signs in the lungs of patients of the 1st wave, signs of exudative inflammation and hemorrhagic disorders (neutrophils in the alveoli, infarctions caused by pulmonary thrombo-

русной инфекции. В то же время значительную долю заболеваний почек в структуре коморбидной патологии следует считать новой особенностью, выявленной в ходе проведенного исследования, что необходимо учитывать при ведении больных COVID-19. Нередко COVID-19 может манифестировать клиническими симптомами почечной патологии, учитывая, что вирус поражает эпителиоциты канальцев почек. Кроме того, тяжесть поражения легких у пациентов 2-й волны была выражена в меньшей степени: реже встречались субтотальные двусторонние пневмонии, более часто — нижнедолевые серозно-гнойные пневмонии. Несмотря на то, что в целом морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения легких не имела различий между двумя группами, у пациентов 2-й волны чаще встречались продуктивная фаза и соответствующие ей гистологические признаки, что может быть связано с тяжестью течения коронавирусной инфекции, возможным предшествующим инфицированием вирусом SARS-CoV-2, длительностью нахождения пациентов на ИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Новую коронавирусную инфекцию (Uo7.1) как основное заболевание и в 1-ю, и во 2-ю волну пандемии регистрировали в более чем 66 % наблюдений. Среди коморбидной патологии преобладали заболевания органов кровообращения, эндокринных органов (прежде всего сахарный диабет и ожирение), а также почек и мочевыводящих путей, в частности хронический пиелонефрит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7 (1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
2. Бегова М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т. 38, № 2. С. 51–58. doi: 10.17116/molgen20203802151.
3. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse

embolism, the presence of hyaline membranes) prevailed. In the 2nd wave, signs of productive inflammation of the lungs were more common (the predominance of macrophages in the alveoli, organizing pneumonia (pneumofibrosis), squamous cell metaplasia).

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

2. COVID-пневмония носила преимущественно двусторонний полисегментарный серозно-геморрагический характер, однако в 1-ю волну пандемии частота субтотальных серозно-гнойных пневмоний была большей, чем у пациентов, госпитализированных во 2-ю волну.

3. Диффузное альвеолярное повреждение легких в 1-ю волну пандемии характеризовалось преобладанием ранней (экссудативной) фазы, в отличие от 2-й волны, для которой было характерно преобладание у пациентов поздней (продуктивной) фазы.

4. Из числа гистологических признаков в легких у пациентов 1-й волны преобладали признаки экссудативного воспаления и геморрагических расстройств (нейтрофилы в альвеолах, инфаркты, обусловленные тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий, наличием гиалиновых мембран). Во 2-ю волну в легких чаще встречались признаки продуктивного воспаления (преобладание макрофагов в альвеолах, организующаяся пневмония (пневмофиброз), плоскоклеточная метаплазия).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 7 (1), 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
2. Bevova M.R., Netesov S.V., Aulchenko Yu.S. (2020). The new coronavirus COVID-19 infection. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 38, 2, 51–58. doi: 10.17116/molgen20203802151.
3. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary conges-

- alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77 (2). P. 198–209. doi: 10.1111/his.14134.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181 (2). P. 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 6. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева и др.; под общей ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
 7. Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation // *Virchows Arch.* 2020. Vol. 477 (3). P. 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
 8. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD // *Histopathology*. 2020. Vol. 77 (4). P. 570–578. doi: 10.1111/his.14180.
 9. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173 (4). P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
 10. Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С. и др. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда // *Арх. патологии*. 2021. Т. 83, № 4. С. 5–13. doi: 1017116/patol2021830415.
 11. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5 (11). P. 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
 12. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Дерматологические проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Тромбоз. Гемостаз и реология*. 2021. № 2. С. 30–37. doi: 10/25555/THR.2021.2.0971.
 13. Надеев А.П., Алексеев А.Ю., Морозов Д.В. и др. Клинико-анатомическое наблюдение первого летального исхода от коронавирусной инфекции в Новосибирской области // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 4. С. 99–109.
 14. Pomara C., Volti G.L., Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (5): 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
 15. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection — an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany // *Int. J. Legal. Med.* 2020. Vol. 134 (4). P. 1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 16. Remmelink M., De Mendonça R., D’Haene N. et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients // *Crit. Care*. 2020. Vol. 24 (1): 495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
 17. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm. Med.*, 2020, 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
 18. Zairatians O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. (2020). *COVID-19 Pathological Anatomy: Atlas*. Moscow, 140 p. (In Russ.)
 19. Bösmüller H., Traxler S., Bitzer M. et al. (2020). The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch.*, 477 (3), 349–357. doi: 10.1007/s00428-020-02881-x.
 20. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. (2020). Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology*, 77 (4), 570–578. doi: 10.1111/his.14180.
 21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 173 (4), 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
 22. Kogan E.A., Kukleva A.D., Beresovskiy Yu.S. et al. (2021). Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Archive of Pathology*, 83, 4, 5–13. doi: 1017116/patol2021830415.
 23. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. (2020). Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.*, 5 (11), 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
 24. Khryanin A.A., Sturov V.G., Nadeev A.P., Bocharova V.K. (2021). Dermatological manifestations in novel coronavirus infection COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*, 2, 30–37. doi: 10/25555/THR.2021.2.0971.
 25. Nadeev A.P., Alekseev A.Yu., Morozov D.V. et al. (2020). Clinical and anatomical case study of the first death from the novel coronavirus infection in the Novosibirsk Region. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 99–109.
 26. Pomara C., Volti G.L., Cappello F. (2020). COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *J. Clin. Med.*, 9 (5): 1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
 27. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. (2020). Dying with SARS-CoV-2 infection — an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.*, 134 (4), 1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 28. Remmelink M., De Mendonça R., D’Haene N. et al. (2020). Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit. Care*, 24 (1), 495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
 29. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. (2020). Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm. Med.*, 2020, 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.

- tors and risk reduction strategies // *Pulm. Med.* 2020. Vol. 2020: 6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
18. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10235). P. 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 19. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M.J. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2 // *Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31 (8). P. 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Надеев Александр Петрович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии 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).
- Травин Михаил Андреевич** — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Низовцев Кирилл Алексеевич** — студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Марзан Кирилл Николаевич** — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Слободина Ольга Николаевна** — канд. мед. наук, врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Игнякова Мария Сергеевна** — врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Кошлич Ксения Александровна** — аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Селякова Мария Сергеевна** — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).
- Киселева Татьяна Вячеславовна** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Овсянко Елена Владимировна** — д-р мед. наук, доцент кафедры анатомии человека им. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

18. Li H., Liu L., Zhang D. et al. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 395 (10235), 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
19. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M.J. (2020). Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *Am. Soc. Nephrol.*, 31 (8), 1683–1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.

ABOUT THE AUTHORS

- Alexandr P. Nadeev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Dmitry V. Morozov** — Cand. Sci. (Med.), Head, Pathological and Anatomical Unit, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Mikhail A. Travin** — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Kirill A. Nizovtsev** — Four-year Student, Novosibirsk State Medical University.
- Kirill N. Marzan** — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Olga N. Slobodina** — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Maria S. Ignyakova** — Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Kseniya A. Koshlich** — Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.
- Mariya S. Selyakova** — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Pathologist, City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).
- Tatiana V. Kiseleva** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.
- Elena V. Ovsyanko** — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Human Anatomy named after Yu.I. Borodin, Novosibirsk State Medical University.

Влияние полиморфных маркеров генов белков — участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2

И.Я. Цеймах¹, Г.И. Костюченко², Д.Е. Богачев¹, О.А. Зубова³, Т.А. Корнилова⁴, А.Г. Харлова³, И.П. Крамарь⁴, А.Е. Цеймах¹, Я.Н. Шойхет¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул)

³КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул)

⁴КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»

АННОТАЦИЯ

Введение. Инфицирование человека ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) формирует полиморфную картину инфекционного заболевания (COVID-19) в диапазоне от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелых и угрожающих жизни вариантов течения системной инфекции с вовлечением дыхательных путей. Среди значимых предикторов тяжелого течения и летального исхода у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19, выделяют увеличение плазменного содержания D-димеров, гомоцистеина, некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms — SNP) генов белков — участников фолатного цикла.

Цель. Оценить роль генетических маркеров нарушений метаболизма фолиевой кислоты в развитии симптомов и исходов ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. В открытом проспективном сравнительном исследовании 117 больных с поражением легких, ассоциированным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, проведен анализ исходов в зависимости от полиморфных маркеров генов белков фолатного цикла и применения в комплексной терапии фиксированной комбинации фолиевой кислоты с витаминами B₆, B₁₂.

Результаты. У пациентов наблюдался повышенный относительный риск гетерозиготного носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*) 66AG. Гомозиготный генотип *MTRR* 66GG ассоциировался с показателями анемии и тромбоцитопении. Установлено статистически значимое снижение отношения шансов (ОШ) достижения к 14-му дню терапии отрицательного результата определения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с гетерозиготным генотипом 677CT и гомозиготным генотипом 677TT гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Заключение. Поражение легких, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, ассоциируется с повышенным риском генетически обусловленного нарушения метаболизма фолата и витамина B₁₂.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы генов, *MTRR* 66AG, *MTHFR* 677CT, *MTHFR* 677TT, фолиевая кислота, коронавирус SARS-CoV-2, вирусное поражение легких.

Образец цитирования: Цеймах И.Я., Костюченко Г.И., Богачев Д.Е., Зубова О.А., Корнилова Т.А., Харлова А.Г., Крамарь И.П., Цеймах А.Е., Шойхет Я.Н. Влияние полиморфных маркеров генов белков — участников фолатного метаболизма на течение и исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 67–79. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79

Поступила в редакцию 30.07.2021
Прошла рецензирование 06.09.2021
Принята к публикации 26.09.2021

Автор, ответственный за переписку
Цеймах Ирина Яковлевна: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: irintsei@mail.ru

Received 30.07.2021
Revised 06.09.2021
Accepted 26.09.2021

Corresponding author
Irina Ya. Tseimakh: Altai State Medical University, 40, Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: irintsei@mail.ru

The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection

I.Ya. Tseimakh¹, G.I. Kostuchenko², D.E. Bogachev¹, O.A. Zubova³, T.A. Kornilova⁴, A.G. Harlova³, I.P. Kramar⁴, A.E. Tseimakh¹, Ya.N. Shoyhet¹

¹Altai State Medical University (Barnaul)

²Regional Clinical Hospital (Barnaul)

³Altai Regional Hospital for War Veterans (Barnaul)

⁴City Hospital No. 5 (Barnaul)

ABSTRACT

Introduction. Infection with human coronavirus 2 (SARS-CoV-2) associated with severe acute respiratory syndrome, forms polymorphous pattern of the infectious disease (COVID-19) in the range from mild acute respiratory infection to severe and life-threatening variations of systemic infection with respiratory tract involvement. Among significant predictors of the severe course and lethal outcome in the individuals with lung affection associated with COVID-19 infection, the increase of plasma levels of D-dimer, homocysteine, and some single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes of the folate cycle proteins are singled out.

Aim. To assess the role of genetic markers of folic acid metabolic disorders in the development of symptoms and the outcomes of viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection in the hospitalized patients.

Materials and methods. In an open prospective comparative study the assessment of outcomes depending on polymorphic markers of protein genes of the folate cycle and the use of fixed combination of folic acid and vitamins B₆, B₁₂ in comprehensive therapy was performed in 117 patients with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection.

Results. Patients showed an increased relative risk of the heterozygous minor G-allele carriage of 66AG SNP of the methionine synthase reductase gene (*MTRR*). The homozygous *MTRR* G66G genotype was associated with indicators of anemia and thrombocytopenia. A statistically significant decrease in the odds ratio in achieving negative results for SARS-CoV-2 RNA detection by the 14th day of therapy in patients with the heterozygous 677CT genotype and the homozygous 677TT genotype of the *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) gene was established.

Conclusion. Lung damage caused by SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of genetic metabolic disorder of folate and vitamin B₁₂.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms of genes, *MTRR* 66AG, *MTHFR* 677CT, *MTHFR* 677TT, folic acid, SARS-CoV-2, viral lung damage.

Citation example: Tseimakh I.Ya., Kostuchenko G.I., Bogachev D.E., Zubova O.A., Kornilova T.A., Harlova A.G., Kramar I.P., Tseimakh A.E., Shoyhet Ya.N. (2021). The effect of polymorphic markers of genes of proteins involved in the folate metabolism on the course and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 67–79. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-67-79

ВВЕДЕНИЕ

Инфицирование человека ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) формирует полиморфную картину инфекционного заболевания (COVID-19) в диапазоне от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелых и угрожающих жизни вариантов течения системной инфекции с вовлечением дыхательных путей [1, 2]. Среди значимых предикторов тяжелого течения и летального исхода у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19, выделяют увеличение плазменного содержания D-димеров, гомоцистеина,

INTRODUCTION

Infection with human coronavirus 2 (SARS-CoV-2) associated with severe acute respiratory syndrome, forms polymorphous pattern of the infectious disease (COVID-19) in the range from mild acute respiratory infection to severe and life-threatening variations of systemic infection with respiratory tract involvement [1, 2]. Among significant predictors of the severe course and lethal outcome in the individuals with lung affection associated with COVID-19 infection the increase of plasma levels of D-dimer, homocysteine, and some single-nucleotide polymorphisms (SNP) of protein genes — participants of the folate cycle are singled out [3, 4].

некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms — SNP) генов белков — участников фолатного цикла [3, 4].

Гипергомоцистеинемия возникает вследствие нарушения метаболизма одноуглеродного фолата при участии ряда ферментов и витаминов группы В [5, 6]. Увеличение содержания в крови гомоцистеина может быть обусловлено дефицитом кофакторного метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Генетический полиморфизм ряда белков фолатного цикла связан с повышенным риском гипергомоцистеинемии, прогрессирования атеросклероза, венозных тромбоэмболических осложнений, дефицитом активной формы витамина В₁₂ и анемией [7, 8]. Потенциальная роль гипергомоцистеинемии, генетических и экзогенных факторов риска дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 привлекает внимание исследователей.

В доступной нам литературе мы не встретили исследований клинической эффективности применения фолиевой кислоты во взаимосвязи с генетическими полиморфизмами генов белков — участников фолатного метаболизма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль генетических маркеров нарушений метаболизма фолиевой кислоты в развитии симптомов и исходов ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких у госпитализированных пациентов, получающих дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту в фиксированной комбинации с витаминами В₆, В₁₂.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 117 больных с поражением легких, ассоциированным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 7 от 03.07.2020). Критериями включения явилось соблюдение следующих условий: предоставление пациентом письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст ≥ 18 лет; подтвержденный выделением РНК SARS-CoV-2 диагноз новой коронавирусной инфекции, установленный в соответствии с действующими стандартами [9]; уточненное по результатам проведенной до начала лечения компьютерной томографии (КТ) вирусное поражение легких. Критерии исключе-

Hyperhomocysteinemia occurs due to one-carbon folate metabolism disorder involving a series of enzymes and B vitamins [5, 6]. Hyperhomocysteinemia may be caused by the folic acid and vitamin В₁₂ cofactor metabolism deficiency. Genetic polymorphism of a number of proteins of the folate cycle is related to the increased risk of hyperhomocysteinemia, atherosclerosis progression, venous thromboembolic complications, vitamin В₁₂ active form deficiency and anemia [7, 8]. The potential role of hyperhomocysteinemia, genetic and exogenic risk factors of folic acid and vitamin В₁₂ deficiency in patients with COVID-19 infection draws attention of the researchers.

We have not found any studies on the clinical efficacy of folic acid use in relation to genetic polymorphisms of genes, encoding proteins involved in the folate metabolism, in the available literature.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the role of genetic markers of metabolic disorders of folic acid in the development of symptoms and outcomes of the viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection in the hospitalized patients receiving folic acid in the fixed combination with В₆, В₁₂ vitamins in addition to the conventional therapy.

MATERIALS AND METHODS

In an open prospective comparative study 117 individuals with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection were included. The study was approved by the Ethics Committee of Altai State Medical University (Protocol No. 7 by June 3, 2020). Inclusion criteria specified as follows: the patient's written informed consent for study participation; age ≥ 18 years; the diagnosis of a novel coronavirus infection confirmed by SARS-CoV-2 RNA isolation, made according to current standards [9]; the viral lung involvement specified by results of computer tomography (CT) prior to therapy initiation. Exclusion criteria were specified as follows: impaired consciousness; unstable hemodynamics (systolic blood pressure less than 90 mm Hg, or diastolic blood pressure less than 60 mm Hg, diuresis less than 20 ml/h); the volume of viral lung lesion ≥ 50% according to CT; the need for mechanical ventilation of the lungs.

The study group included 78 patients who provided additional consent to receive the folic acid at a daily dose of 15 mg as a part of combined preparation, containing 5 mg of folic acid, 4 mg of pyridoxine hydrochloride, 6 µg of cyanocobalamin. The control

ния: нарушение сознания, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), объем вирусного поражения легких ≥ 50 % по данным КТ, необходимость механической вентиляции легких.

В основную группу были включены 78 пациентов, предоставивших дополнительное согласие на прием в рамках комплексного лечения фолиевой кислоты в суточной дозе 15 мг в составе комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг пиридоксина гидрохлорида, 6 мкг цианокобаламина. В группу сравнения вошли 39 пациентов, получавших комплексное лечение без фолиевой кислоты в комбинации с витаминами B₆, B₁₂.

Возраст больных основной группы и группы сравнения не имел различий, составив соответственно 57.8 ± 13.5 (59.5 (50.0–67.0)) года и 57.2 ± 12.0 (57.0 (51.0–63.0)) года ($p = 0.833$). В обеих группах больных сопоставимо преобладали женщины — 46 (59.0 %) в основной группе и 26 (66.7 %; $p = 0.545$) в группе сравнения. Оценка степени тяжести инфекционного заболевания COVID-19 проводилась по шкале NEWS (National Early Warning Score — Национальная система раннего предупреждения) [10]. Тяжесть заболевания по шкале NEWS варьировала в диапазоне от 1 до 6 баллов, преобладала оценка 1–4 балла — у 65 чел. (83.3 %) в основной группе и 35 чел. (89.7 %; $p = 0.518$) в группе сравнения. При анализе объема поражения легких по данным КТ с использованием «эмпирической» визуальной шкалы вовлечения паренхимы легких в патологический процесс [9] в основной группе и группе сравнения в сопоставимых соотношениях определялись малые (<25 %, КТ-1) и умеренные (25–49 %, КТ-2) объемы вирусного поражения легких. В основной группе и группе сравнения отмечалась гипоксемическая дыхательная недостаточность — 33 (42.3 %) и 17 (43.6 %; $p = 0.949$) пациентов соответственно. Сопутствующие заболевания имели 57 пациентов (73.1 %) в основной группе и 29 больных (74.4 %; $p = 0.943$) в группе сравнения. В группах пациентов отсутствовали вакцинированные от гриппа и пневмококковой инфекции.

Все пациенты получали лечение инфекционного заболевания COVID-19 и сопутствующих заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [9]. Сопоставимое количество пациентов основной группы и группы сравнения получало противовирусные, антикоагулянтные, противовоспалительные препа-

group included 39 patients receiving the comprehensive therapy without folic acid in the combination with B₆, B₁₂ vitamins.

Patients' age in the main group and the control one had no differences being respectively 57.8 ± 13.5 (59.5 (50.0–67.0)) and 57.2 ± 12.0 (57.0 (51.0–63.0)) ($p = 0.833$) years of age. Females consistently prevailed in both groups — 46 (59.0%) in the main group and 26 (66.7%; $p = 0.545$) in the control one. The COVID-19 infection severity was assessed according to NEWS (National Early Warning Score) [10]. The severity of disease according to NEWS varied in the range of 1–6 scores, the score of 1–4 prevailed in 65 patients (83.3%) in the main group and 35 patients (89.7%; $p = 0.518$) in the control group. When analyzing the volume of lung damage according to CT scan data with the application of “empiric” visual scale of the pulmonary parenchyma involvement in the pathologic process [9], in the main group and the control one the low (<25%, CT-1) and moderate (25–49%, CT-2) volumes of lung damage were defined in comparable proportions. In the main group and the control one hypoxemic respiratory failure was noted in 33 (42.3%) and 17 (43.6%; $p = 0.949$) patients respectively. 57 patients (73.1%) in the main group and 29 patients (74.4%; $p = 0.943$) in the control group had concomitant diseases. There were no patients vaccinated against influenza and pneumococcus in the groups.

All the patients received the therapy for COVID-19 infection and concomitant disease according to current clinical guidelines [9]. The comparable number of patients from the main group and the control one received antiviral, antithrombotic, and anti-inflammatory drugs, systemic glucocorticosteroids, and oxygen insufflation.

Standard methods of clinical laboratory and instrumental diagnostics were applied for patients' examination. BC-5800, BC-5300 hemocytometers (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., China) were used. Highly sensitive C-reactive protein was determined by latex immunoturbidimetric assay using Roche Diagnostics test-kits (Germany). Solid-phase immunoturbidimetric assay using Siemens Healthcare Diagnostics test-kits (Germany) was used to detect the plasma D-dimer level. The fibrinogen concentration in plasma was determined with the application of Sysmex CS-2000i (Siemens Healthcare Diagnostics, Japan) and AK-37 (Astra Lab, Russia) automatic coagulation analyzers.

The study of allelic polymorphism of genes of the folate cycle proteins was carried out using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

раты, системные глюкокортикостероиды, инфузию кислорода.

Для обследования пациентов применялись стандартные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики. Использовались гемоанализаторы BC-5800, BC-5300 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выполнялось с применением латексного иммунотурбидиметрического метода с использованием тест-систем фирмы Roche Diagnostics (Германия). Для оценки плазменного содержания D-димеров использовался твердофазный иммунотурбидиметрический метод с применением тест-систем фирмы Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Определение концентрации фибриногена в плазме выполнялось на автоматических коагулометрах Sysmex CS-2000i (Siemens Healthcare Diagnostics, Япония) и АК-37 («Астра Лаб», Россия).

Исследование аллельного полиморфизма генов белков — участников фолатного цикла проводилось с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение нуклеиновых кислот выполнялось с помощью наборов «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК-Технология», Россия). Амплификация с последующим анализом кривых плавления осуществлялась на амплификаторе DTprime («ДНК-Технология», Россия) с применением реагентов «Кардио-Генетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов» производства «ДНК-Технология» (Россия). В качестве референсных пределов частот однонуклеотидных аллельных полиморфизмов генов белков — участников фолатного метаболизма использовались, с согласия автора, результаты исследования здоровых лиц, проведенного Л.А. Строженко [11].

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 11.0 (Systat Software, США), пакета Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Характер распределения изучаемых показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для характеристики выборочных данных использовались методы описательной статистики: рассчитывались медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили; определялись среднее арифметическое выборки (M) и стандартное отклонение (SD). Данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me (Q1–Q3). При сравнении двух групп с нормальными распределениями данных использовался *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок. В случае,

Nucleic acids were extracted with the use of PREP-RAPID GENETICS kit (DNA-Technology, Russia). Amplification with the subsequent analysis of melting curves using DTprime amplifier (DNA-Technology, Russia) with the use of Cardio Genetics Trombophilia and Genetics of Folate Metabolism kits (DNA-Technology, Russia). As reference limits of frequency of single-nucleotide allelic polymorphisms of genes of proteins participating in the folate metabolism were used, with author's consent, the results of healthy individuals' study carried out by L.A. Strozenko [11].

Statistical analysis and graphic imaging of the data were made with the use of SigmaPlot 11.0 statistical software package (Systat Software, USA), Microsoft Excel software package (Microsoft Corporation, USA). The distribution pattern was estimated using the Shapiro-Wilk test. To characterize the sample data the methods of descriptive statistics were used: median (Me), lower quartile (Q1) and upper quartile (Q3) were calculated; the arithmetic mean of the sample (M) and standard deviation (SD) were determined. Data are presented as $M \pm SD$ and Me (Q1–Q3). When comparing two groups with normal data distributions, the Student's *t*-test for related samples was used. In the case when at least in one of the two compared groups the data did not obey the law of normal distribution, nonparametric methods were applied. The Mann-Whitney U-test was used as a nonparametric test to compare two unrelated groups. To assess the degree of probability of conjugation of qualitative phenotypic or genotypic signs with the probability of the disease development, methods of relative risk analysis using four-field tables were applied. Data were represented as relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI).

To predict the probability of a causal relationship of quantitative and qualitative independent variables with binary trait or binary disease outcome, logistic regression models were constructed using the procedure for including and excluding predictors by evaluating Wald statistic. The likelihood ratio test was used to assess the quality of the model: the higher likelihood ratio, the better is the consistency of the model with the sampled data.

When testing null statistical hypotheses, the critical value of the statistical significance level was assumed to be 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

A duration of the novel coronavirus infection from the onset of the disease to the moment of hospitalization was similar both in the main group and

когда хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы. В качестве непараметрических тестов использовали критерий Манна – Уитни для сравнения двух несвязанных групп. Для оценки степени вероятности сопряжения качественных фенотипических или генотипических признаков с вероятностью развития заболевания использовались методы анализа относительного риска по четырехпольным таблицам. Данные представлялись в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для прогнозирования вероятности причинно-следственной связи количественных и качественных независимых переменных с бинарным признаком или бинарным исходом заболевания проводилось построение моделей логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством оценки статистики Вальда. Метод отношения правдоподобия использовался для оценки качества модели, при большем отношении правдоподобия определялась лучшая согласованность модели с выборочными данными.

При проверке нулевых статистических гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность новой коронавирусной инфекции от начала заболевания до момента госпитализации была одинаковой в основной группе и группе сравнения, составив соответственно 6.6 ± 4.8 (5.0 ($3.0-9.0$)) и 6.5 ± 4.0 (4.0 ($3.0-9.8$)) дня ($p = 0.979$). Длительность стационарного лечения вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19, составила 17.2 ± 6.1 (15.5 ($13.0-20.0$)) дня в основной группе и 15.8 ± 5.0 (16.0 ($12.0-18.8$)) дня в группе сравнения ($p = 0.417$).

Между пациентами основной группы и группы сравнения до начала терапии не было выявлено различий по показателям красной крови, количеству лейкоцитов и их субпопуляций, количеству тромбоцитов, индикаторам воспаления — С-реактивному белку, фибриногену (табл. 1). В основной группе было в большей степени повышено плазменное содержание D-димеров.

Для изучения механизмов синтропии ассоциированного с коронавирусом SARS-CoV-2 поражения легких и повышенного риска тромботических осложнений, микроангиопатии изучена

control one, having constituted 6.6 ± 4.8 (5.0 ($3.0-9.0$)) and 6.5 ± 4.0 (4.0 ($3.0-9.8$)) days ($p = 0.979$) respectively. A duration of in-patient treatment of viral lung disease associated with COVID-19 was 17.2 ± 6.1 (15.5 ($13.0-20.0$)) days in the main group and 15.8 ± 5.0 (16.0 ($12.0-18.8$)) days in the control group ($p = 0.417$).

Before the start of therapy, there were no differences between the patients of the main group and comparison group in terms of red blood counts, number of leucocytes and their subpopulations, number of platelets, inflammatory parameters — C-reactive protein, fibrinogen (Table 1). In the main group the plasma content of D-dimer was increased to a greater extent.

To study the syntrophic mechanisms of lung damage associated with SARS-CoV-2, the increased risk of thrombotic complications and microangiopathy, the prevalence of minor allele of single-nucleotide polymorphisms of genes of proteins involved in the folate metabolism in patients with coronavirus infection was studied (Fig. 1).

In patients with lung disease caused by SARS-CoV-2 infection the odds ratio (OR) of heterozygous minor G-allele carriage of methionine synthase reductase gene (*MTRR*) 66AG ($p < 0.001$) SNP is significantly increased, as compared to its incidence in the group of healthy individuals. A tendency to an increase of the OR heterozygous minor G-allele carriage of methionine synthase gene (*MTR*) 2756AG SNP ($p = 0.059$) was noted.

To assess the effect of RBC and PLT indices on the probability of minor G-allele carriage of *MTRR* 66GG SNP in patients with lung damage caused by SARS-CoV-2 infection the logistic regression analysis was used (Table 2).

The statistically significant relationship between the MCH decrease and prognostic probability of homozygous carriage of minor G-allele SNP of the *MTRR* 66GG gene. The RBC count decrease in the peripheral blood was associated with OR increase of homozygous carriage of minor G-allele of the *MTRR* 66GG gene SNP being nearly statistically significant ($p = 0.052$). When the indices of hemoglobin, hematocrit, MCV, RDW-CV, PLT count being included additionally, the high quality of the model consistency with the sampled data was obtained. The established causal relationship allows considering the indices of anemia and thrombocytopenia, primarily the mean corpuscular hemoglobin (MCH), as indicators of probability of the *MTRR* 66GG gene SNP.

To make a prognosis of the effect of genetic polymorphisms of genes of the folate cycle proteins and

Таблица 1. Гематологические показатели, индикаторы воспаления и тромбогенного риска у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) до лечения
Table 1. Blood values, inflammatory parameters and thrombogenic risk in patients with the novel coronavirus infection (COVID-19) before treatment

Показатель Index	Основная группа Main group (n = 78)		Группа сравнения Control group (n = 39)		p
	Me (Q1–Q3)	M ± SD	Me (Q1–Q3)	M ± SD	
СЭ ($\times 10^{12}$ кл./л) RBC ($\times 10^{12}$ c/l)	4.59 (4.27–4.86)	4.56 ± 0.57	4.72 (4.32–5.07)	4.70 ± 0.50	0.173
Hb (г/л) (g/l)	135.5 (127.0–145.0)	135.8 ± 16.1	140.0 (128.3–146.5)	138.6 ± 16.4	0.276
Ht (%)	40.6 (37.4–42.7)	40.2 ± 5.1	42.0 (38.1–43.0)	41.1 ± 5.1	0.296
MCH, пг / MCH, pg	29.4 (28.0–30.8)	30.8 ± 9.7	29.3 (27.9–30.1)	28.9 ± 1.7	0.512
MCV, фл / fl	87.6 (84.7–91.5)	86.9 ± 9.6	88.1 (85.9–89.4)	87.7 ± 4.6	0.839
RDW-CV, %	13.2 (12.5–14.1)	13.6 ± 1.7	12.7 (12.2–13.9)	13.1 ± 1.2	0.409
СЛ ($\times 10^9$ кл./л) WBC ($\times 10^9$ c/l)	6.72 (4.70–8.50)	6.91 ± 2.97	6.35 (4.53–7.42)	6.23 ± 2.61	0.247
СТ ($\times 10^9$ кл./л) PLT ($\times 10^9$ c/l)	198.50 (171.00–241.00)	215.62 ± 79.02	196.00 (170.75–263.00)	220.92 ± 88.39	0.849
СРБ (мг/л) CRP (mg/l)	41.2 (14.6–73.8)	52.7 ± 50.1	25.6 (13.8–57.5)	50.3 ± 56.0	0.451
D-димер (мг/л) D-dimer (mg/l)	0.84 (0.40–1.08)	0.92 ± 0.74	0.40 (0.24–0.78)	0.76 ± 1.14	0.028
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/l)	5.4 (4.4–6.3)	5.4 ± 1.6	4.3 (3.7–5.6)	4.9 ± 1.9	0.111

Пр и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: СЭ — содержание эритроцитов в крови, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCV — средний объем эритроцитов, RDW-CV — ширина распределения эритроцитов, СЛ — содержание лейкоцитов в крови, СТ — содержание тромбоцитов в крови, СРБ — С-реактивный белок.

Note. Here and in Table 2: RBC — red blood cell count; Hb — hemoglobin; Ht — hematocrit; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; RDW-CV — red cell distribution width; WBC — white blood cell count; PLT — platelet count; CRP — C-reactive protein.

распространенность минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов белков — участников метаболизма фолата у пациентов с коронавирусной инфекцией (рис. 1).

У пациентов с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, определено значимо повышенное отношение шансов (ОШ) гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*) 66AG ($p < 0.001$) по сравнению с распространенностью в группе здоровых людей. Отмечена тенденция к увеличению ОШ гетерозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена метионинсинтазы (*MTR*) 2756AG ($p = 0.059$).

Для определения влияния показателей красной крови и содержания тромбоцитов в крови на вероятность носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, был использован метод построения модели логистического регрессионного анализа (табл. 2).

folic acid administration on the outcomes of viral lung disease associated with SARS-CoV-2 infection, modeling was performed with the use of logistic regression analysis of the probability of achieving negative results of twofold studies of biological material for the SARS-CoV-2 RNA detection during the first 14 days of hospitalization (Table 3). A statistically significant OR reduction in the probability of achieving the first of two negative results of SARS-CoV-2 RNA detection in the biomaterial from the respiratory tract of patients with homozygous carriage of the minor T-allele of *MTHFR* 677CT gene SNP was found. There was a tendency to a significant OR decrease of obtaining the first negative result of SARS-CoV-2 RNA detection by 14th day of in-patient treatment in patients with the homozygous *MTHFR* 1298CC genotype. In the created regression model, the relationship between the folic acid administration and the timing of a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection was not statistically significant; however, the inclusion of this parameter

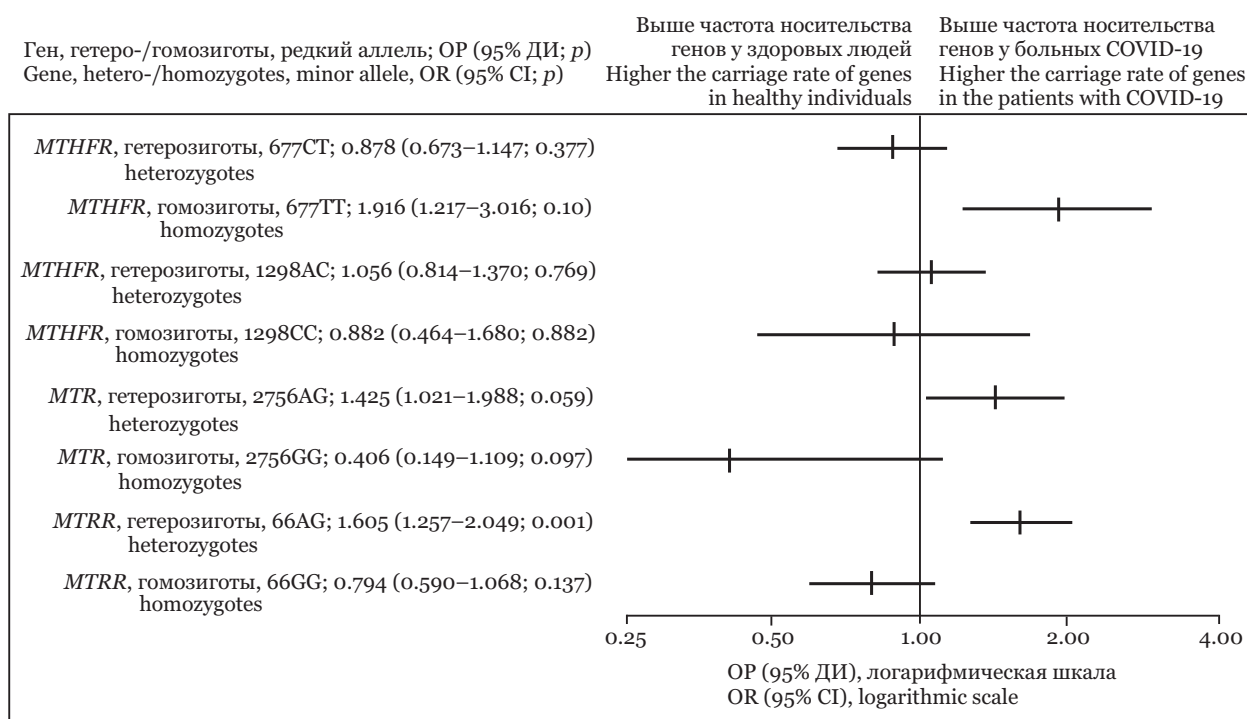


Рис. 1. Распределение редких аллелей генов белков — участников метаболизма метионина у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми (ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал)

Fig. 1. Distribution of minor alleles of genes of protein involved in methionine metabolism in the patients with COVID-19 infection compared to healthy individuals (OR — odds ratio; CI — confidence interval)

Таблица 2. Параметры и характеристика модели регрессии для оценки связи показателей красной крови с вероятностью однонуклеотидного полиморфизма гена *MTRR* 66GG у больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19

Table 2. Parameters and characteristics of a regression model for assessing the relationship of red blood indices with the probability of *MTRR* 66GG gene SNP in the patients with lung disease, associated with COVID-19

Показатель Index	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка Regression coefficient ± standard error	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	χ² Вальда Wald χ²	p Вальда Wald p
СЭ (×10 ¹² кл./л) RBC (×10 ¹² c/l)	−5.317 ± 2.742	0.00491 (0.0000227; 1.058)	3.761	0.052
Hb (г/л) / (g/l)	0.247 ± 0.176	1.280 (0.906; 1.807)	1.61	0.161
MCV, фл / fl	0.300 ± 0.256	1.349 (0.818; 2.227)	1.374	0.241
MCH, пг / pg	−1.853 ± 0.932	0.157 (0.0252; 0.974)	3.951	0.047
Ht, %	−0.367 ± 0.502	0.693 (0.259; 1.853)	0.534	0.465
RDW-CV, %	−0.0613 ± 0.271	0.941 (0.553; 1.600)	0.0511	0.821
СТ (×10 ⁹ кл./л) PLT (×10 ⁹ c/l)	0.00149 ± 0.00440	1.001 (0.993; 1.010)	0.115	0.735
Const	33.738 ± 16.885	4.49 (1.059; 1.904)	3.992	0.046

Модель полностью: Logit P = 33.738 − (5.317 × СЭ) + (0.247 × Hb) + (0.300 × MCV) − (1.853 × MCH) − (0.367 × Ht) − (0.0613 × RDW-CV) + (0.00149 × СТ).

Тест отношения правдоподобия: 13.383 (p = 0.063).

−2 × Log (Likelihood) = 57.522

Complete model: Logit P = 33.738 − (5.317 × RBC) + (0.247 × Hb) + (0.300 × MCV) − (1.853 × MCH) − (0.367 × Ht) − (0.0613 × RDW-CV) + (0.00149 × PLT).

Likelihood ratio test: 13.383 (p = 0.063).

−2 × Log (Likelihood) = 57.522

Выявлена статистически значимая связь между снижением МСН и прогностической вероятностью гомозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG. Уменьшение количества эритроцитов в периферической крови ассоциировалось с близким к статистически значимому увеличению ОШ гомозиготного носительства минорного аллеля G SNP гена *MTRR* 66GG ($p = 0.052$). При дополнительном включении показателей гемоглобина, гематокрита, MCV, RDW-CV, количества тромбоцитов крови получено высокое качество согласованности модели с выборочными данными. Установленная причинно-следственная связь позволяет рассматривать показатели анемии и тромбоцитопении, прежде всего среднее содержание гемоглобина в эритроците, как индикаторы высокой вероятности SNP гена *MTRR* 66GG.

Для прогнозирования влияния генетических полиморфизмов генов белков — участников фолатного цикла и приема фолиевой кислоты на исходы вирусного поражения легких, связанного с инфицированием вирусом SARS-CoV-2, было выполнено моделирование с помощью метода логистического регрессионного анализа вероятности достижения в течение первых 14 дней госпитализации отрицательного результата двукратных исследований биологического материала на выявление РНК SARS-CoV-2 (табл. 3). Установлено статистически значимое снижение ОШ достижения первого из двух отрицательных результатов определения РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале из дыхательных путей пациентов с гетерозиготным носительством минорного аллеля T SNP *MTHFR* 677CT. Наблюдалась тенденция к достижению значимого снижения ОШ получения первого отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 к 14-му дню стационарного лечения у пациентов с гомозиготным генотипом *MTHFR* 1298CC. В созданной регрессионной модели связь между приемом фолиевой кислоты и сроками достижения отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 не была статистически значимой, однако включение этого параметра позволило достигнуть высокого отношения правдоподобия для уравнения логистической регрессии.

Распространенность дефицита фолиевой кислоты у больных с инфекционным заболеванием COVID-19 достигает 11 %, не имеет значительного отличия от популяционных показателей у здоровых людей [12, 13]. Рядом авторов обращено внимание на связь нарушений метаболизма фолиевой кислоты, витамина B₁₂ с микроангиопатиями,

allowed us to achieve the high likelihood ratio for the logistic regression equation.

The prevalence of folic acid deficiency in patient with COVID-19 infection reaches as high as 11% and does not differ significantly from population rates in healthy individuals [12, 13]. A number of authors take note of the association between the folic acid and vitamin B₁₂ metabolism disorders, and microangiopathy, symptoms of anemia and thrombocytopenia [14, 15]. Genetically determined disorders of the methionine synthase functioning, including the *MTR* 2756AG, *MTRR* 66AG genotypes, are related to methylcobalamin deficiency (one of vitamin B₁₂ forms), leading to disturbances in the synthesis of methionine from homocysteine, as well as associated with the increased risk of anemia [5]. In a number of clinical studies [5–7], the homozygous carriage of minor *MTHFR* alleles (677TT, 1298CC genotypes) is associated with a high risk of angiopathy, venous thrombosis and pulmonary thromboembolism.

Our study demonstrated the increased OR of genetically determined disorders of vitamin B₁₂ metabolism and homocysteine transformation. The significance of a number of anemia indices as indicators of genetically determined folate cycle disorders has been established. The significant reduction of the OR of achieving a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection in biological material in patients with heterozygous and homozygous carriage of minor allele T SNP of *MTHFR* gene (genotypes 677CT, 677TT) by the 14th day of hospitalization was shown, which allows to suggest a relationship between longer SARS-CoV-2 virus persistence and an increased risk of thrombosis and angiopathy. Insufficient statistical significance of the effect on the studied outcome of the disease of the homozygous *MTHFR* 1298CC genotype may be associated with the limited number of sample observations of patients in our study, and low frequency of these single-nucleotide polymorphisms of genes.

CONCLUSION

The obtained results allow us to draw the following conclusions:

1. The increased relative risk of heterozygous carriage of the minor G-allele of the single-nucleotide polymorphism of the folate cycle enzyme gene *MTRR* 66AG is observed in patients with the lung disease associated with COVID-19, which may be responsible for the methylcobalamin deficiency.

There is an increase in the odds ratio of homozygous carriage of the G-allele of the *MTRR* 66GG single-nucleotide polymorphism in patients with

Таблица 3. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогнозирования влияния фолатного статуса на достижение к 14-му дню госпитализации отрицательного результата выявления РНК SARS-CoV-2 у больных с вирусным поражением легких, связанным с коронавирусом SARS-CoV-2

Table 3. Parameters and characteristics of a logistic regression model for predicting the effect of folate status on achieving a negative result of SARS-CoV-2 RNA detection by the 14th day of hospitalization in patients with viral lung damage associated with SARS-CoV-2 infection

Показатель Index	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка Regression coefficient ± standard error	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	χ ² Вальда Wald χ ²	p Вальда Wald p
Прием фолиевой кислоты Folic acid administration	−0.455 ± 0.539	0.634 (0.220; 1.826)	0.712	0.399
<i>MTHFR</i> 677CT гетерозиготы heterozygotes	−1.508 ± 0.612	0.221 (0.0667; 0.734)	6.073	0.014
<i>MTHFR</i> 677TT гомозиготы homozygotes	−1.572 ± 0.593	0.208 (0.0439; 0.983)	3.926	0.048
<i>MTHFR</i> 1298AC гетерозиготы heterozygotes	−0.317 ± 0.586	0.728 (0.231; 2.295)	0.294	0.588
<i>MTHFR</i> 1298CC гомозиготы homozygotes	−1.668 ± 0.927	0.189 (0.0307; 1.161)	3.236	0.072
<i>MTRR</i> 66AG гетерозиготы heterozygotes	0.565 ± 0.606	1.759 (0.536; 5.773)	0.868	0.351
<i>MTRR</i> 66GG гомозиготы homozygotes	0.205 ± 0.640	1.227 (0.350; 4.305)	0.102	0.749
Const	2.493 ± 0.734	12.099 (2.872; 50.964)	11.547	<0.001
Модель полностью: Logit P = 2.493 − (0.455 × Прием фолиевой кислоты) − (1.508 × <i>MTHFR</i> 677CT) − − (1.572 × <i>MTHFR</i> 677TT) − (0.317 × <i>MTHFR</i> 1298AC) − (1.668 × <i>MTHFR</i> 1298CC) + (0.565 × <i>MTRR</i> 66AG) + + (0.205 × <i>MTRR</i> 66GG). Тест отношения правдоподобия: 9.127 (p = 0.244). −2 × Log (Likelihood) = 109.612 Complete model: Logit P = 2.493 − (0.455 × Folic acid administration) − (1.508 × <i>MTHFR</i> 677CT) − (1.572 × <i>MTHFR</i> 677TT) − (0.317 × <i>MTHFR</i> 1298AC) − (1.668 × <i>MTHFR</i> 1298CC) + (0.565 × <i>MTRR</i> 66AG) + (0.205 × <i>MTRR</i> 66GG). Likelihood ratio test: 9.127 (p = 0.244). −2 × Log (Likelihood) = 109.612				

симптомами анемии и тромбоцитопении [14, 15]. Генетически обусловленные нарушения функционирования фермента метионинсинтазы, включая генотипы *MTR* 2756AG, *MTRR* 66AG, связаны с дефицитом метилкобаламина (одной из форм витамина B₁₂), ведущим к нарушению образования метионина из гомоцистеина, часто ассоциирующимся с повышенным риском анемии [5]. Гомозиготное носительство минорных аллелей *MTHFR* (генотипы 677TT, 1298CC) ассоциируется в ряде клинических исследований с повышенным риском ангиопатии, венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии [5–7].

В нашем исследовании продемонстрировано повышенное ОШ генетически обусловленных нарушений метаболизма витамина B₁₂ и трансформации гомоцистеина. Установлено значение ряда показателей анемии как индикаторов генетически детерминированных нарушений фолатного метаболизма. Показано значимое уменьше-

the detected anemia and thrombocytopenia markers.

2. The heterozygous 677CT single-nucleotide polymorphism and the homozygous 677TT polymorphism of the *MTHFR* gene are associated with the OR decrease of achieving by the 14th day of hospitalization the first of two negative results of SARS-CoV-2 RNA detection in biological material from the respiratory tract in the hospitalized patients with lung damage associated with the COVID-19 infection.

3. The use of prediction and correction methods of folic acid and vitamin B₁₂ metabolism disorders in patients with lung damage associated with SARS-CoV-2 infection, has a potential to develop a strategy of personalized therapy and early rehabilitation of this category of patients.

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

ние ОШ достижения отрицательного результата выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале к 14-му дню госпитализации у пациентов с гетерозиготным и гомозиготным носительством минорного аллеля Т SNP гена *MTHFR* (генотипы 677СТ, 677ТТ), что позволяет предположить связь более длительного персистенции вируса SARS-CoV-2 с повышенным риском тромбозов и ангиопатий. Недостаточная статистическая значимость влияния на изучаемый исход заболевания генотипа гомозигот *MTHFR* 1298СС может быть связана с ограниченным количеством выборочных наблюдений пациентов с COVID-19 и низкими частотами этих однонуклеотидных полиморфизмов генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, наблюдается повышенный относительный риск гетерозиготного носительства минорного аллеля G однонуклеотидного полиморфизма гена фермента фолатного цикла *MTRR* 66AG, что может обуславливать дефицит метилкобаламина.

Наблюдается увеличение отношения шансов гомозиготного носительства аллеля G однонуклеотидного полиморфизма *MTRR* 66GG у пациентов при выявлении маркеров анемии и тромбоцитопении.

2. Однонуклеотидный гетерозиготный полиморфизм 677СТ и гомозиготный полиморфизм 677ТТ гена *MTHFR* ассоциируются с уменьшением отношения шансов достижения к 14-му дню госпитализации первого из двукратно полученных отрицательных результатов определения в биологическом материале из дыхательных путей РНК коронавируса SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов с поражением легких, ассоциированным с инфекционным заболеванием COVID-19.

3. Применение методов прогнозирования и коррекции нарушений метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у пациентов с поражением легких, связанным с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2, имеет потенциал для разработки стратегии персонифицированной терапии и ранней реабилитации этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J.H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States // *JAMA*. 2021. Vol. 325 (2). P. 123–124. doi: 10.1001/jama.2020.24865.
2. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study // *Lancet. Respirat. Med.* 2021. Vol. 9 (3). P. 251–259. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
4. Yang Z., Shi J., He Z. et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // *Aging*. 2020. Vol. 12 (7). P. 6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999.
5. Carr D.F., Whiteley G., Alfievic A., Pirmohamed M. Investigation of inter-individual variability of the one-carbon folate pathway: a bioinformatic and genetic review // *Pharmacogenomics J.* 2009. Vol. 9. P. 291–305. doi: 10.1038/tpj.2009.29.
6. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J. et al. Polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* gene: homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019. Vol. 25: 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344.

REFERENCES

1. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J.H. (2021). COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*, 325 (2), 123–124. doi: 10.1001/jama.2020.24865.
2. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. (2021). Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet. Respirat. Med.*, 9 (3), 251–259. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 18 (4), 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
4. Yang Z., Shi J., He Z. et al. (2020). Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*, 12 (7), 6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999.
5. Carr D.F., Whiteley G., Alfievic A., Pirmohamed M. (2009). Investigation of inter-individual variability of the one-carbon folate pathway: a bioinformatic and genetic review. *Pharmacogenomics J.*, 9, 291–305. doi: 10.1038/tpj.2009.29.
6. Lupi-Herrera E., Soto-López M.E., Lugo-Dimas A.J. et al. (2019). Polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* gene: homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 25, 1076029618780344. doi: 10.1177/1076029618780344.

7. Abu-Farha M., Al-Sabah S., Hammad M.M. et al. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11: 587451. doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
8. Dehghani-Samani A., Kamali M., Hoseinzadeh-Chahkandak F. The role of vitamins on the prevention and/or treatment of COVID-19 infection; a systematic review // *Mod. Care J.* 2020. Vol. 17 (3): e104740. doi: 10.5812/modernc.104740.
9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-o.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 24.04.2021).
10. Астафьева М.Н., Багин В.А., Молдованов А.В. и др. Сравнение шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS в прогнозе исходов у пациентов приемного отделения в зависимости от наличия инфекции: результаты проспективного наблюдательного исследования // *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 1. С. 18–25.
11. Строзенко Л.А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08; 14.01.21. Барнаул, 2014. 269 с.
12. Meisel E., Efros O., Bleier J. et al. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (3): 812. doi: 10.3390/nu13030812.
13. Im J.H., Je Y.S., Baek J. et al. Nutritional status of patients with COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 390–393.
14. Lee K.T., Teoh C.S., Chew T.K., Goh A.S. Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia due to combined vitamin B12 and folate deficiency masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. R. Coll. Physic. Edinb.* 2020. Vol. 50 (2). P. 144–147. doi: 10.4997/jrcpe.2020.213.
15. Zhang Q., Shan K.S., Ogunnaike B.A., Amewuame-Kpehor A., Nace T. An exceedingly rare presentation of severe folate deficiency-induced non-immune hemolytic anemia // *Cureus*. 2020. Vol. 12 (6): e8570. doi: 10.7759/cureus.8570.
7. Abu-Farha M., Al-Sabah S., Hammad M.M. et al. (2020). Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism. *Front. Pharmacol.*, 11: 587451. doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
8. Dehghani-Samani A., Kamali M., Hoseinzadeh-Chahkandak F. (2020). The role of vitamins on the prevention and/or treatment of COVID-19 infection; a systematic review. *Mod. Care J.*, 17 (3), e104740. doi: 10.5812/modernc.104740.
9. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 (2020). Retrieved on April 24, 2021 from https://statico.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. (In Russ.)
10. Astafyeva M.N., Bagin V.A., Moldovanov A.V. et al. (2019). Comparison of the qSOFA, NEWS scores and the SIRS criteria in predicting outcomes in emergency department patients with and without infection: results from a prospective observational study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 21, 1, 18–25.
11. Strozenko L.A. (2014). *Primary thromboprophylaxis in adolescents based on the reveal and modification of constant and temporary factors of thrombogenic risk*. Dr. Sci. (Med.) Thesis. Barnaul, 269 p. (In Russ.)
12. Meisel E., Efros O., Bleier J. et al. (2021). Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients*, 13 (3), 812. doi: 10.3390/nu13030812.
13. Im J.H., Je Y.S., Baek J. et al. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.*, 100, 390–393.
14. Lee K.T., Teoh C.S., Chew T.K., Goh A.S. (2020). Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia due to combined vitamin B12 and folate deficiency masquerading as thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. R. Coll. Physic. Edinb.*, 50 (2), 144–147. doi: 10.4997/jrcpe.2020.213.
15. Zhang Q., Shan K.S., Ogunnaike B.A., Amewuame-Kpehor A., Nace T. (2020). An exceedingly rare presentation of severe folate deficiency-induced non-immune hemolytic anemia. *Cureus*, 12 (6), e8570. doi: 10.7759/cureus.8570.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цеймах Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, профессор, доцент, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Костюченко Геннадий Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул).

Богачев Дмитрий Евгеньевич — клинический ординатор ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Irina Ya. Tseimakh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Head, Department of Pulmonology and Phthisiology, Altai State Medical University (Barnaul).

Gennady I. Kostuchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital (Barnaul).

Dmitry E. Bogachev — Clinical Resident, Altai State Medical University (Barnaul).

Olga A. Zubova — Chief, Altai Regional Hospital for War Veterans (Barnaul).

Tatyana A. Kornilova — Head, Department of Pulmonology, City Hospital No. 5 (Barnaul).

Alena G. Harlova — Medical Deputy Chief, Altai Regional Hospital For War Veterans (Barnaul).

Зубова Ольга Александровна — начальник КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул).

Корнилова Татьяна Александровна — заведующий отделением пульмонологии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул».

Харлова Алена Геннадьевна — заместитель начальника госпиталя по медицинской части КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (Барнаул).

Крамарь Ирина Петровна — врач-пульмонолог КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул».

Цеймах Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул).

Шойхет Яков Нахманович — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул).

Irina P. Kramar — Pulmonologist, City Hospital No. 5 (Barnaul).

Alexandr E. Tseimakh — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Surgery, Altai State Medical University (Barnaul).

Yakov N. Shoyhet — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Academy of Sciences of Russia, Head, Department of Surgery, Altai State Medical University (Barnaul).



Прогнозирование биологического поведения опухолей (на примере колоректального рака): ретроспектива и взгляд в будущее

А.С. Константинов^{1, 2}, К.В. Шелехова¹⁻³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург)

АННОТАЦИЯ

Попытки определить биологическое поведение опухолей были неотъемлемой частью исследований в онкологии в течение почти 100 лет. За этот период было проведено множество работ по оценке ценности отдельных факторов, включающих как клиническую информацию о пациенте, так и патоморфологические особенности строения опухоли. Были предложены и модифицированы различные системы, комбинирующие всевозможные сочетания характеристик новообразования и эпидемиологических параметров. Таким образом, подходы к прогнозированию биологического поведения опухолей можно условно разделить на два типа: первый — аналитический подход — основан на выявлении отдельных морфологических или клинических факторов, влияющих на течение опухолевого процесса, и второй — системный подход, заключающийся в объединении нескольких связанных и взаимодействующих между собой признаков в единую прогностическую модель. Существующие системы классификации опухолей далеки от совершенства. Тем не менее общее мнение патологов, хирургов и клинических онкологов состоит в том, что параметры, характеризующие прогноз, заслуживают того, чтобы быть частью стандартного патоморфологического отчета для большинства опухолей.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогнозирование, модель, противоопухолевый иммунитет, микроокружение.

Образец цитирования: Константинов А.С., Шелехова К.В. Прогнозирование биологического поведения опухолей (на примере колоректального рака): ретроспектива и взгляд в будущее // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 80–96. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-80-96

Prediction of the biological behavior of tumors: colorectal cancer case study. Retrospective and future outlook

A.S. Konstantinov^{1, 2}, K.V. Shelekhova¹⁻³

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

²Saint Petersburg Medico-Social Institute

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg)

ABSTRACT

Attempts to determine the biological behavior of tumors have been an integral part of research in oncology for nearly 100 years. During this period, many works have been carried out to assess the value of individual factors, including both clinical information about the patient and the pathomorphological features of the tumor. Various systems have been pro-

Поступила в редакцию 09.03.2021
Прошла рецензирование 29.03.2021
Принята к публикации 20.04.2021

Автор, ответственный за переписку
Константинов Алексей Сергеевич: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: konstantinov2007@gmail.com

Received 09.03.2021
Revised 29.03.2021
Accepted 20.04.2021

Corresponding author
Aleksey S. Konstantinov: Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Pesochnyi town, 68A, Leningradskaya Str., Saint Petersburg, 197758, Russia.
E-mail: konstantinov2007@gmail.com

posed and modified, combining all possible combinations of neoplasm characteristics and epidemiological parameters. Thus, approaches to predicting the biological behavior of tumors can be conditionally divided into two types: the first, an analytical approach, is based on revealing individual morphological or clinical factors that affect the course of the tumor process, and the second, a systemic approach, which consists in combining several related and interacting constitute signs into a unified predictive model. Existing tumor classification systems are far from perfect. Nevertheless, the general consensus among pathologists, surgeons, and clinical oncologists is that prognosis parameters deserve to be a part of the standard pathology report for most tumors.

Keywords: colorectal cancer, prognosis, model, antitumor immunity, microenvironment.

Citation example: Konstantinov A.S., Shelekhova K.V. (2021). Prediction of the biological behavior of tumors: colorectal cancer case study. Retrospective and future outlook. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 80–96. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-80-96

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач врача, согласно учению медицинской школы Гиппократы, является достижение мастерства в искусстве прогнозирования дальнейшего течения заболевания [1]. Самым важным фактором, определяющим прогноз пациента с солидными опухолями после потенциально курабельной резекции, является распространенность опухоли, которая связана с возникновением отдаленных метастазов. Хорошо известно, что скрытые (окультиные, дремлющие) метастазы могут быть даже у пациентов после полного хирургического удаления первичной опухоли, и этот феномен является причиной развития уже явных метастазов. Приблизительно 20 % пациентов с колоректальным раком имеют синхронные отдаленные метастазы на момент обращения. Рецидив опухоли в течение 5 лет после операции в виде отдаленных метастазов отмечается в 25 % случаев колоректального рака II стадии и в 50–60 % — III стадии [2]. Вероятность наличия скрытой диссеминации опухоли лежит в основе использования системной адъювантной химиотерапии у пациентов, которым было проведено радикальное лечение первичной опухоли. Эффективность адъювантной химиотерапии, назначаемой с целью подавления отдаленных метастазов и улучшения выживаемости, демонстрируется при III стадии колоректального рака, но остается неоднозначной при II стадии [3]. Пациентам с высоким риском скрытых метастазов рекомендовано назначать курс цитотоксической химиотерапии в течение 6 мес. Группа высокого риска на практике определяется по наличию метастазов в лимфатических узлах по системе TNM. Применение послеоперационной химиотерапии успешно снижает летальность до 30 и даже 50 %. Однако использование положительных лимфатических узлов как единственной детерминанты

INTRODUCTION

One of the main tasks of a doctor, according to the teachings of Hippocrates' medical school, is to achieve mastery in the art of predicting the further course of the disease [1]. The most important factor determining the prognosis of a patient with solid tumors after a potentially curable resection is the extent of the tumor, which is associated with the occurrence of distant metastases. It is well known that latent (occult) metastases can occur even in patients after complete surgical removal of the primary tumor, and this phenomenon is the reason for the development of already obvious metastases. Approximately 20% of patients with colorectal cancer have distant synchronous metastases at the time of presentation. Tumor recurrence within 5 years after surgery in the form of distant metachronous metastases is observed in 25% of cases of stage II colorectal cancer and in 50–60% of stage III [2]. The likelihood of latent tumor dissemination underlies the use of adjuvant systemic chemotherapy in patients who have undergone radical treatment of the primary tumor. The effectiveness of adjuvant chemotherapy, prescribed to suppress distant metastases and improve survival, has been demonstrated in stage III colorectal cancer, but remains controversial in stage II [3]. Patients with a high risk of latent metastases are recommended to prescribe a course of cytotoxic chemotherapy for 6 months. In practice, the high-risk group is determined by the presence of metastases in the lymph nodes according to the TNM system. The use of postoperative chemotherapy has successfully reduced mortality by up to 30 and even 50%. However, the use of positive lymph nodes as the sole determinant of adjuvant therapy ignores the fact that 25% of patients who have not had lymph node metastases nevertheless develop relapses [2]. In contrast, an unfavorable outcome is not observed in all cases with

адъювантной терапии игнорирует тот факт, что у 25 % пациентов, не имевших метастазов в лимфатических узлах, тем не менее развиваются рецидивы [2]. Напротив, неблагоприятный исход наблюдается не во всех случаях с положительными лимфатическими узлами. Применение индивидуализированной оценки риска метастазирования могло бы помочь рационализировать схему послеоперационного ведения пациентов. Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ежегодное прохождение компьютерной томографии показано пациентам из группы высокого риска рецидивов. Как отмечалось выше, определение группы риска по системе TNM имеет значительные ограничения; у некоторых пациентов с колоректальным раком III стадии заболевание протекает благоприятнее, чем у пациентов со II стадией, и не все случаи III стадии имеют однотипно неблагоприятный прогноз.

В связи с вышесказанным значительное количество усилий было предпринято для разработки чувствительных методик выявления скрытых регионарных и системных метастазов у пациентов с колоректальным раком. Прогностические маркеры, которые позволяют идентифицировать пациентов с высоким или низким риском отдаленных метастазов, могут иметь большое влияние на клиническую тактику ведения данных пациентов, включая возможное назначение адъювантного лечения.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Связь между морфологией и клиническим поведением опухолей известна более чем столетие, а выявление таких клиничко-патологических корреляций можно обнаружить в работах Рудольфа Вирхова. Впервые сопоставить микроскопические особенности опухоли с их биологией и клиническим поведением попытался Давид Пауль фон Хансеман (David Paul von Hansemann) в своей работе 1897 г. «Микроскопическая диагностика злокачественных опухолей». Однако прогнозирование поведения опухолей одной и той же локализации и гистологического типа оставалось эмпирическим до 1920 г., когда американский патолог Альберт Бродерс (Albert C. Broders) впервые опубликовал результаты оценки степени гистологической злокачественности плоскоклеточных карцином губы [4]. Работа Бродерса впервые показала возможность с помощью микроскопического исследования ткани определять с высокой степенью точности способность опухоли к метастазированию и фор-

positive lymph nodes. The use of an individualized assessment of the risk of metastasis could help rationalize the postoperative management of patients. According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, annual computed tomography is indicated for patients at high risk of recurrence. As noted above, the TNM classification use for the risk group staging has significant limitations; some patients with stage III colorectal cancer have of more favorable disease than those with stage II, and not all stage III cases have a similarly poor prognosis.

In connection with the above, a significant amount of effort has been made to develop sensitive methods for detecting latent regional and systemic metastases in patients with colorectal cancer. Prognostic markers that identify patients at high or low risk of distant metastases can have a significant impact on the clinical management of these patients, including the potential for adjuvant treatment.

ANALYTICAL APPROACH

The relationship between morphology and clinical behavior of tumors has been known for more than a century, and the identification of such clinical and pathological correlations can be found in the works of Rudolf Virchow. For the first time, David Paul von Hansemann tried to compare the microscopic features of tumors with their biology and clinical behavior in his 1897 work “Microscopic diagnosis of malignant tumors.” However, predicting the behavior of tumors of the same localization and histological type remained empirical until 1920, when the American pathologist Albert C. Broders first published the results of assessing the degree of histological malignancy of squamous cell carcinomas of the lip [4]. Broders’ work showed for the first time the possibility of using microscopic examination of tissue to determine with a high degree of accuracy the ability of a tumor to metastatic spread, and to make a prognosis, regardless of clinical information [5]. For several years, the principle of assessing the histological grade has been adapted for other anatomical localizations and histological types of tumors. In 1936, Dr. Cuthbert E. Dukes applied the Broders system for the rectum, supplementing it with a technique for assessing the depth of invasion and the volume of tumor spread [6]. Further studies have shown that the joint assessment of the histological grade of malignancy and stage in colorectal cancer has a greater prognostic accuracy than each method separately [7]. Currently, the prognosis of the disease

мулировать прогноз, независимо от клинической информации [5]. За несколько лет принцип оценки гистологической степени злокачественности был адаптирован для других анатомических локализаций и гистологических типов опухолей. В 1936 г. доктор Катберт Дьюкс (Cuthbert E. Dukes) применил систему Бродерса для прямой кишки, дополнив методикой оценки глубины инвазии и объема распространения опухоли [6]. Дальнейшие исследования показали, что совместная оценка степени гистологической злокачественности и стадии при колоректальном раке имеет большую прогностическую точность, чем каждая методика по отдельности [7]. В настоящее время прогноз заболевания и необходимость назначения адъювантной терапии основывается в первую очередь на патоморфологической оценке опухоли по системе TNM с определением глубины инвазии и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [8]. Однако эта классификация предоставляет лишь ограниченную информацию о прогнозе, поскольку колебания выживаемости пациентов с одинаковой стадией, в особенности II (местнораспространенный процесс, без метастазов в лимфоузлах), могут достигать 30 % [9, 10]. У части пациентов с распространенным процессом заболевание может оставаться стабильным годами. В то же время выявленные на ранней стадии опухоли могут быстро прогрессировать и приводить к летальному исходу даже после полного хирургического удаления [10]. Для лучшей стратификации риска рецидивов American Joint Committee on Cancer (AJCC) опубликовал дополнительный список гистологических маркеров, включающий гистологический тип опухоли, степень гистологической злокачественности, лимфоваскулярную инвазию, периневральную инвазию, депозиты опухоли в клетчатке, экстрамуральную венозную инвазию и конфигурацию опухоли [11]. Перечень значимых гистологических параметров, рекомендованных для формулирования патолого-анатомического заключения, согласно «Классификации опухолей пищеварительной системы» Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра, включает: степень дифференцировки, периневральную инвазию, интрамуральную и экстрамуральную сосудистую инвазию, инвазию в лимфатические сосуды, опухолевые депозиты и почкование [12]. Согласно клиническим рекомендациям American Society of Clinical Oncology (ASCO), NCCN и European Society for Medical Oncology (ESMO), для аденокарцином толстой кишки к доказанным неблагоприятным

and the need for adjuvant therapy are based primarily on the pathomorphological assessment of the tumor according to the TNM system with the determination of the depth of invasion and the presence of metastases in regional lymph nodes [8]. However, this classification provides only limited information about the prognosis, since fluctuations in the survival of patients with the same stage, especially II (locally advanced process, without metastases in the lymph nodes), can reach 30% [9, 10]. In some patients with advanced disease process, the disease may remain stable for years. At the same time, tumors detected at an early stage can rapidly progress and lead to death even after complete surgical removal [10]. To better stratify the risk of recurrence, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) has published an additional list of histological markers including histological tumor type, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor deposits, extramural venous invasion, and tumor configuration [11]. The list of significant histological parameters recommended for the formulation of the pathological and anatomical conclusion, according to the “Classification of the Digestive System Tumors” of the World Health Organization 5th revision includes: the degree of differentiation, perineural invasion, intramural and extramural vascular invasion, invasion into the lymphatic vessels, tumor deposits and budding [12]. According to the clinical guidelines of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), NCCN and the European Society for Medical Oncology (ESMO), for colon adenocarcinomas, the proven adverse prognostic factors include: inadequate lymphadenectomy, perineural and vascular/lymphatic invasion, poor differentiation, obstruction and intestinal perforation [2, 8]. Frequent morphological heterogeneity of tumors, including the presence of sites of necrosis, as well as the absence of unified systems and approaches to identifying these factors, limits the possibility of their assessment in practice.

Vascular invasion. Extramural venous invasion is an independent prognostic factor according to the results of many multivariate studies and is considered a direct risk factor for the development of liver metastases [13]. Researchers distinguish two main relevant morphological signs of extramural venous invasion: the “orphan arteriole,” that is a circumscribed tumor nodule adjacent to an artery in a presume vein, and the “protruding tongue,” that is a protrusion of tumor into pericolic fat adjacent to a well-muscularized artery [14]. In accordance with the histological features that correlate with the risk

прогностическим факторам относят: неадекватную лимфодиссекцию, периневральную и сосудистую/лимфатическую инвазию, низкую степень дифференцировки, обструкцию и перфорацию кишки [2, 8]. Частая морфологическая гетерогенность опухолей, включая наличие участков некроза, а также отсутствие унифицированных систем и подходов к выявлению указанных факторов, ограничивает возможность их оценки на практике.

Сосудистая инвазия. Экстрамуральная венозная инвазия относится к независимым прогностическим факторам по результатам множества мультивариабельных исследований и считается прямым фактором риска развития метастазов в печени [13]. Исследователи выделяют два основных достоверных морфологических признака экстрамуральной венозной инвазии: признак «изолированной артерии» — очерченный узел опухоли, прилежащий к артерии в месте предполагаемой вены, и признак «клина» — вдающийся в клетчатку, за границы мышечной оболочки, клин опухоли по ходу вены [14]. В соответствии с гистологическими особенностями, коррелирующими с рисками метастазирования, экстрамуральную венозную инвазию подразделяют на три варианта: флотирующую, заполняющую и окклюзивную [15]. При первом варианте опухолевые структуры свободно располагаются в просвете сосуда, сохраняется просвет между опухолью и эндотелием. В случае полного заполнения просвета вены с замещением эндотелиальной выстилки опухолью венозную инвазию относят к заполняющему типу. При окклюзивном типе инвазии просвет вены также полностью заполнен опухолевыми структурами, но стенка вены значительно повреждена разрастаниями фиброзной ткани и воспалительной инфильтрацией. Вследствие стертости венозной стенки и полного отсутствия просвета такой тип инвазии часто остается невыявленным при окраске гематоксилином и эозином. Убедиться в наличии экстрамуральной венозной инвазии помогают гистохимические методики, позволяющие выявлять эластические волокна, сохраняющиеся в сосудистой стенке [14]. У пациентов с колоректальным раком определение венозной инвазии — лучший метод прогнозирования висцеральных метастазов, наиболее частой локализацией которых является печень. Сообщается, что выживаемость пациентов с карциномой, вовлекающей вены, достоверно ниже, чем у пациентов без венозной инвазии [13]. Однако, несмотря на высокую специфичность, воспроизводимость признака значи-

of metastasis, extramural venous invasion is divided into three types: floating, filling, and occlusive [15]. In the first variant, the tumor structures are freely located in the lumen of the vessel, the lumen between the tumor and the endothelium is preserved. In the case of complete filling of the vein lumen with replacement of the endothelial lining with a tumor, venous invasion is referred to as the filling type. In the occlusive type of invasion, the vein lumen is also completely filled with tumor structures, but the vein wall is significantly damaged by growths of fibrous tissue and inflammatory infiltration. Due to the abrasion of the venous wall and the complete absence of the lumen, this type of invasion often remains undetected on staining with hematoxylin and eosin. Histochemical techniques can be used to verify the presence of extramural venous invasion, which allows the identification of elastic fibers retained in the vascular wall [14]. In patients with colorectal cancer, the determination of venous invasion is the best method for predicting visceral metastases, the most common localization of which is the liver. It has been reported that the survival rate of patients with carcinoma involving veins is significantly lower than that of patients without venous invasion [13]. However, despite the high specificity, the reproducibility of the sign varies considerably in practice due to differences in the defining criteria. Thus, according to the data of various studies, the frequency of venous invasion is from 10 to 60%, which leads to difficulties in analyzing the significance of this parameter in large population studies and including this parameter in the TNM system. The significance of intramural venous invasion as a prognostic factor is currently not unambiguously assessed by researchers.

Perineural invasion. Perineural invasion is determined by the presence of tumor structures covering at least 1/3 of the nerve circumference. Perineural invasion is considered one of the independent factors of unfavorable prognosis [16–18]. However, different works demonstrate contradictory results on the prognostic impact of this factor in a group of patients with stage II colorectal cancer [19]. It is also believed that extramural perineural invasion has a greater adverse effect on prognosis, however, the differences between intramural and extramural perineural invasion have not been adequately studied [18].

Budding. A large number of works are devoted to the study of the effect of the tumor budding on the colorectal cancer prognosis. So, in the PubMed abstract database for the period from 1983 to 2021, there are 552 works in this area. Budding is defined

тельно варьирует на практике из-за различий в определяющих критериях. Так, по данным разных исследований частота венозной инвазии составляет от 10 до 60 %, что приводит к затруднениям анализа значимости этого параметра в больших популяционных исследованиях и включения этого параметра в систему TNM. Значение интрамуральной венозной инвазии как прогностического фактора в настоящее время оценивается исследователями не однозначно.

Периневральная инвазия. Периневральная инвазия определяется по наличию охвата опухолевыми структурами как минимум 1/3 окружности нерва. Периневральная инвазия считается одним из независимых факторов неблагоприятного прогноза [16–18]. Однако разные работы демонстрируют противоречивые результаты исследований влияния этого фактора в группе пациентов со II стадией колоректального рака [19]. Также считается, что экстрамуральная периневральная инвазия оказывает больший неблагоприятный эффект на прогноз, тем не менее различия между интрамуральной и экстрамуральной периневральной инвазией изучены недостаточно [18].

Почкование. Большое количество работ посвящено исследованию влияния феномена почкования опухолевых клеток на прогноз колоректального рака. Так, в реферативной базе PubMed за период с 1983 по 2021 г. насчитывается 552 работы в этой области. Почкование определяется как наличие одиночных клеток или кластеров, включающих до 4 клеток, в инвазивном фронте опухоли в пределах 1.0 мм от линии инвазии. Предполагается, что почкование отражает процесс отделения опухолевых клеток на раннем этапе метастатического процесса. По результатам большинства исследований почкование, особенно если оно выраженное, относят к числу факторов высокого риска у пациентов со II стадией колоректального рака, имеющих даже большее прогностическое значение по сравнению со степенью дифференцировки опухоли [20, 21]. При колоректальном раке почкование коррелирует с повышением частоты метастазов в лимфоузлах, отдаленными метастазами, местным рецидивированием и низкой выживаемостью [22]. По этой причине Международный противораковый союз (Union for International Cancer Control — UICC) отнес почкование к дополнительным прогностическим факторам выживаемости при колоректальном раке [23]. Для стандартизации оценки почкования в колоректальных аденокарциномах в 2016 г. состоялся между-

as the presence of single cells or clusters of up to 4 cells in the invasive tumor front within 1.0 mm of the invasion line. It is assumed that budding reflects the separation of tumor cells at an early stage of the metastatic process. According to the results of most studies, budding, especially if it is high-grade, is considered a high risk factor in patients with stage II colorectal cancer, having an even greater prognostic value compared to the histological grade of tumor [20, 21]. In colorectal cancer, budding is correlated with an increased incidence of lymph node metastases, distant metastases, local recurrence, and low survival [22]. For this reason, the Union for International Cancer Control (UICC) has classified budding as an additional predictor of colorectal cancer survival [23]. To standardize the assessment of budding in colorectal adenocarcinomas, an international consensus took place in 2016, which determined the criteria for assessing this indicator [21]. Traditionally, in colorectal cancer, budding is considered a morphological manifestation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon in the invasive tumor front [24].

EMT is a biological process in which a polarized epithelial cell, which usually interacts with the basement membrane through the basal surface, undergoes multiple biochemical changes, allowing it to adopt the phenotype of mesenchymal cells including enhanced mobility, invasion, resistance to apoptotic stimuli and a significant increase in production of the extracellular matrix components. The completion of EMT is evidenced by degradation of the underlying basement membrane and formation of a mesenchymal cell, which can migrate from the epithelial layer where it originated. During EMT, the following main events occur: loss of apical-basal polarity by malignant epithelial cells due to disruption of tight intercellular junctions and loss of intercellular adhesion molecules such as E-cadherin and integrins; remodeling of the cytoskeleton with the redistribution of actin fibers under the cell membrane, which will further ensure the formation of cytoplasmic protrusions; degradation of the underlying basement membrane of the epithelium, which ultimately leads to penetration into the surrounding stromal matrix and active migration of cells that have lost their intercellular junctions [25]. Although the mechanisms underlying the epithelial-mesenchymal transition in carcinomas are well understood, the mechanisms that determine the phenomenon of budding remain unclear [26]. Despite the close relationship between budding and epithelial-mesenchymal transition, little is known about the molecular events that

народный консенсус, определивший критерии оценки этого показателя [21]. Традиционно при колоректальном раке почкование считается морфологическим проявлением феномена эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в инвазивном фронте опухоли [24].

ЭМП — это биологический процесс, в ходе которого поляризованная эпителиальная клетка, которая обычно взаимодействует с базальной мембраной через базальную поверхность, претерпевает множественные биохимические изменения, позволяющие ей принять фенотип мезенхимальных клеток, включающий повышенную миграционную способность, подвижность, повышенную устойчивость к апоптозу и значительное увеличение продукции компонентов внеклеточного матрикса. О завершении ЭМП свидетельствует деградация подлежащей базальной мембраны и образование мезенхимальной клетки, которая может мигрировать от эпителиального слоя, где она возникла. В процессе ЭМП происходят следующие основные события: утрата злокачественными эпителиальными клетками своей апикально-базальной полярности вследствие нарушения плотных межклеточных контактов и потери молекул межклеточной адгезии, таких как Е-кадгерин и интегрины; ремоделирование цитоскелета с перераспределением актиновых волокон под поверхностью клеточной мембраны, что в дальнейшем обеспечит формирование протрузий цитоплазмы; деградация подлежащей базальной мембраны эпителия, что в конечном итоге ведет к пенетрации в окружающий стромальный матрикс и активной миграции утративших межклеточные контакты клеток [25]. Хотя механизмы, лежащие в основе эпителиально-мезенхимального перехода в карциномах, изучены достаточно полно, механизмы, определяющие феномен почкования, остаются до конца неясными [26]. Несмотря на тесную связь между почкованием и эпителиально-мезенхимальным переходом, мало известно о молекулярных событиях, определяющих такой фенотип. N. Yamada et al. продемонстрировали отсутствие или сохранение неполной мембранной экспрессии или изменение на aberrantную цитоплазматическую экспрессию Е-кадгерина в отпочковывающихся клетках при колоректальном раке, что согласуется с предыдущими исследованиями [26]. Однако экспрессии белков эпителиально-мезенхимального перехода (ZEB1, TWIST, SNAIL, SLUG) в этих клетках выявлено не было. Авторы предположили, что в основе альтерации Е-кадгерина в почкующихся структурах при колорек-

determine this phenotype. N. Yamada et al. demonstrated no or incomplete cell membrane expression, or a change to aberrant cytoplasmic expression of E-cadherin in budding cells in colorectal cancer, which is consistent with previous studies [26]. However, no expression of epithelial-mesenchymal transition proteins (ZEB1, TWIST, SNAIL, SLUG) was detected in these cells. The authors suggested that the alteration of E-cadherin in budding structures in colorectal cancer is based on other molecular mechanisms not associated with the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition. At the same time, the expression of these proteins was detected in some cells of the surrounding stroma. This finding may reflect the fact that some of the stromal cells are the transformed tumor cells.

Immune infiltrate in the tumor microenvironment. The problem of the mutual influence of tumors and the immune system, the direct participation of the latter in various mechanisms of antitumor protection of a macroorganism was discussed back in 1863 when Rudolf Virchow first described the infiltration of solid tumors by leukocytes [27]. Historically, such an immune response was considered a reflection of an attempt by the immune system to get rid of the tumor, but more and more studies began to appear indicating the paradoxical ability of tumor-associated immune cells to stimulate tumor progression [28, 29]. The ability of a tumor to continue to develop and spread throughout the body, despite the immune protection, was named the Hellström paradox after two immunologists, Ingegerd and Karl Erik Hellström, who first described this phenomenon about 50 years ago [30]. The concept of antitumor immune surveillance has recently been expanded to include the protective role of the immune system in tumor growth and its involvement in the selection of tumor cells. The balance between conflicting immune responses in a tumor can become a predictive tool or, possibly, a therapeutic goal for redirecting these cells to destroy the tumor [29]. Nonspecific mechanisms of antitumor protection dominate at the early stages of the response when the number of transformed cells still does not exceed a thousand. And only if the number of tumor cells increases to a million or more, the mechanisms of antitumor immunity, determined by an antigen-specific immune response, come to the fore [31].

Tumor-associated macrophages (TAMs) are important regulators of carcinogenesis. Although macrophages are classically considered the main effector cells of the immune protection, numerous studies have demonstrated the role of TAMs in maintaining various forms of tumor progression. Their

тальном раке лежат другие молекулярные механизмы, не связанные с феноменом эпителиально-мезенхимального перехода. При этом экспрессия этих белков была выявлена в части клеток окружающей стромы. Эта находка может отражать тот факт, что часть клеток стромы представляет собой трансформированные опухолевые клетки.

Иммунный инфильтрат в опухолевом микроокружении. О проблеме взаимного влияния опухолей и иммунной системы, о непосредственном участии последней в различных механизмах противоопухолевой защиты макроорганизма заговорили еще в 1863 г., когда Рудольф Вирхов впервые описал инфильтрацию солидных опухолей лейкоцитами [27]. Исторически такой иммунный ответ считался отражением попытки иммунной системы избавиться от опухоли, однако все чаще стали появляться работы, свидетельствующие о парадоксальной способности опухоль-ассоциированных иммунных клеток к стимуляции опухолевой прогрессии [28, 29]. Способность опухоли продолжать развиваться и распространяться по организму, несмотря на иммунную защиту, получила название парадокса Хеллстрёма (Hellström paradox) в честь двух иммунологов Ingegerd и Karl Erik Hellström, впервые описавших этот феномен около 50 лет назад [30]. Концепция противоопухолевого иммунного надзора была в последнее время расширена и теперь включает протективную роль иммунной системы при опухолевом росте и предполагает ее участие в селекции опухолевых клеток. Баланс между конфликтующими иммунными ответами в опухоли может стать инструментом прогноза или, возможно, терапевтической целью для перенаправления этих клеток на уничтожение опухоли [29]. Неспецифические механизмы противоопухолевой защиты доминируют на начальных стадиях ответа, когда количество трансформированных клеток еще не превышает тысячи. И только если количество опухолевых клеток возрастает до миллиона и более, на передний план выходят механизмы противоопухолевого иммунитета, детерминированные антиген-специфическим иммунным ответом [31].

Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) являются важными регуляторами канцерогенеза. Хотя макрофаги классически считаются основными эффекторными клетками иммунной защиты, многочисленные исследования продемонстрировали роль ОАМ в поддержании различных аспектов прогрессирования опухоли. Наиболее значима их роль на переднем фронте опухоли, где они определяют инвазивный кле-

most significant role is at the front of the tumor, where they determine the invasive cellular phenotype. One of the explanations for the disparate roles of macrophages in the homeostasis of normal tissue and in carcinogenesis lies in their phenotype. Macrophages are functionally plastic and can change their polarization state to adapt to different physiological conditions. At the extreme points of their phenotypic spectrum, the polarization of macrophages varies from M1 to M2: “classically activated” M1 macrophages produce pro-inflammatory type I cytokines, participate in antigen presentation, and play an anti-tumor role; on the contrary, “alternatively activated” M2 macrophages produce type II cytokines, promote anti-inflammatory responses, and perform protumorigenic functions [32]. However, it should be noted that this classification only partially reflects the complexity of macrophage activation in response to various tissue microenvironments. At this time, we do not fully understand how macrophages switch from tumor suppression to tumor stimulation at the onset of disease. It has been suggested that environmental conditions such as tumor hypoxia may mediate this transition by activation of chemoattractants of macrophages, including endothelin-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) [33]. The accumulation of TAMs in these areas correlates with angiogenesis and invasive phenotype, which suggests a trigger effect of hypoxia on the corresponding polarization of macrophages. It has also been reported that it is possible to switch between M2 and M1 phenotypes through altered signaling of nuclear factors. For example, it has been shown on models of ovarian cancer that NF- κ B leads to switching from M2 to M1, recruiting natural killer (NK) cells, and subsequent tumor regression [34]. In studies using Lewis lung carcinoma cells, the role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in inducing TAMs repolarization towards the M1 antitumor state has been established [35]. Recent studies have shown sustained regression of high-grade gliomas through inhibition of CSF-1R leading to depolarization of macrophages of the M2 phenotype [36]. All of these studies offer therapeutic promise for re-educating resident TAMs. According to A. Algars et al. the number of peritumoral M2 in colorectal cancer is positively correlated with survival, but in stage IV colorectal cancer there is an inverse relationship with relapses. In addition, distant tumor metastases and relapses are more likely to occur in patients with a large number of M2 TAMs. Thus, it is believed that the role of TAMs in the development of colorectal cancer depends on their predominant type, location in the tumor, and stage of the disease [37].

точный фенотип. Одно из объяснений несопоставимых ролей макрофагов в гомеостазе нормальной ткани и при канцерогенезе лежит в их фенотипе. Макрофаги функционально пластичны и могут изменять свое состояние поляризации, чтобы приспособиться к различным физиологическим условиям. На крайних точках своего фенотипического спектра поляризация макрофагов варьирует от М1 до М2: «классически активированные» макрофаги М1 продуцируют провоспалительные цитокины I типа, участвуют в презентации антигена и играют противоопухолевую роль; напротив, «альтернативно активированные» макрофаги М2 продуцируют цитокины II типа, способствуют противовоспалительным ответам и выполняют протуморогенные функции [32]. Однако следует отметить, что такая классификация лишь частично отражает сложность активации макрофагов в ответ на различные тканевые микросреды. В настоящее время мы не полностью понимаем, как макрофаги переключаются с подавления на стимулирование опухоли в начале заболевания. Было высказано предположение, что условия окружающей среды, такие как гипоксия опухоли, могут опосредовать этот переход активацией хемоаттрактантов макрофагов, включая эндотелин-2 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [33]. Скопление ОАМ в этих областях коррелирует с ангиогенезом и инвазивным фенотипом, что позволяет предположить триггерное воздействие гипоксии на соответствующую поляризацию макрофагов. Также сообщается о возможности переключения между М2 и М1 фенотипами через изменение передачи сигналов ядерных факторов. Так, на моделях рака яичников показано, что NF-κB приводит к переключению М2 на М1, привлечению естественных киллеров (NK) и последующей регрессии опухоли [34]. В исследованиях с использованием клеток карциномы легких Льюиса установлена роль фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) в индуцировании реполяризации ОАМ в направлении противоопухолевого состояния М1 [35]. Недавние исследования показали устойчивую регрессию глиом высокой степени злокачественности посредством ингибирования CSF-1R, приводившего к деполяризации макрофагов М2-фенотипа [36]. Все эти исследования открывают терапевтические перспективы «переобучения» резидентных ОАМ. По данным A. Algars et al. количество перитуморальных М2 при колоректальном раке положительно коррелирует с выживаемостью, но при колоректальном раке IV стадии отмечается обратная связь с рециди-

As a part of the tumor microenvironment, mast cells and neutrophils also have both pro- and antitumor properties [38]. After activation and degranulation, they become maximally pro-inflammatory and actively recruit cells of the innate immune system, mainly macrophages, as well as cells of the acquired immune system, which enhances the local antitumor immune response. However, their presence may result in tumor progression due to the release of VEGF, which supports angiogenesis, and MMP-9, which degrades the extracellular matrix, which facilitates metastasis [39]. The inconsistent and contradictory predictive value of the presence of mast cells in the tumor microenvironment may be associated with the heterogeneous nature of the studied tumors and animal models [29, 40].

NK-cells are circulating immune cells and are believed to be the earliest protection against hematogenous and metastatic tumor cells. Often, NK-cells can also be found in the tumor microenvironment, and their appearance is associated with a favorable prognosis for many tumors [38]. However, the antitumor activity of NK cells is realized only at the earliest stages of the cancer process, which is due to their small population (only 10% of all lymphocytes) and a rapid decrease in activity under the influence of the secretion of transforming growth factor beta (TGF-β) with an increasing volume of tumor cells [41].

Despite the fact that several populations of immunocompetent cells (NK-cells, macrophages of monocytic origin, dendritic cells, and some others) take part in the implementation of the program of the cell-mediated component of antitumor immunity, the main load falls on the activated T lymphocytes. Among the lymphoid cells in the tumor microenvironment, different populations of T lymphocytes can account for up to 10% of all tumor cells. These include: CD8+ cytotoxic T lymphocytes and CD4+ T helper cells (Th1, Th2, Th17, Treg, etc.). Studies have shown that the presence of large numbers of these immune cells in the microenvironment correlates with a favorable prognosis for many types of solid tumors [40]. However, not all CD4+ T lymphocytes have antitumor activity. In a number of experimental and clinical studies, Th2 and Th17 suppressed adaptive immunity, inducing anergy of CD8+ T lymphocytes, and also contributed to the proliferation and inhibition of apoptosis of tumor cells. Treg lymphocytes (Foxp3+ T lymphocytes), usually accounting for about 4% of CD4+ T cells, in the tumor microenvironment can occupy up to 20–30%. An increase in their level leads to the suppression of the antitumor activity of effector CD8+

вами. Кроме того, отдаленные метастазы опухоли и рецидивы чаще возникают у пациентов с большим числом ОАМ М2. Таким образом, считается, что роль ОАМ в развитии колоректального рака зависит от их преобладающего типа, расположения в опухоли и стадии заболевания [37].

В составе опухолевого микроокружения тучные клетки и нейтрофилы также обладают как про-, так и противоопухолевыми свойствами [38]. После активации и дегрануляции они становятся максимально провоспалительными и активно рекрутируют клетки врожденной иммунной системы, главным образом макрофаги, а также клетки приобретенной иммунной системы, что усиливает местный противоопухолевый иммунный ответ. Однако результатом их присутствия может быть и прогрессирование опухоли за счет высвобождения VEGF, поддерживающего ангиогенез, и ММР-9, деградирующей внеклеточный матрикс, что облегчает метастазирование [39]. Непоследовательная и противоречивая прогностическая ценность присутствия тучных клеток в опухолевом микроокружении может быть связана с гетерогенной природой исследуемых опухолей и животных моделей [29, 40].

НК-клетки представляют собой циркулирующие иммунные клетки и, как полагают, служат самой ранней защитой от гематогенно-метастазирующих опухолевых клеток. Нередко НК-клетки также могут быть обнаружены в опухолевом микроокружении, и их появление ассоциировано с благоприятным прогнозом для многих опухолей [38]. Однако противоопухолевая активность НК-клеток реализуется только на самых ранних стадиях ракового процесса, что обусловлено их малой популяцией (лишь 10 % от всех лимфоцитов) и быстрым снижением активности под влиянием секреции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) при нарастающем объеме опухолевых клеток [41].

Несмотря на то, что в реализации программы работы клеточно-опосредованного компонента противоопухолевого иммунитета принимают участие несколько популяций иммунокомпетентных клеток (НК-клетки, макрофаги моноцитарного происхождения, дендритные клетки и некоторые другие), основная нагрузка ложится на активированные Т-лимфоциты. Среди лимфоидных клеток в опухолевом микроокружении различные популяции Т-лимфоцитов могут составлять до 10 % от всех клеток опухоли. К ним относятся: CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и CD4+ Т-хелперы (Th1, Th2, Th17, Treg и т.д.). Исследования показали, что присутствие большого количества этих

T lymphocytes, NK and dendritic cells, and prognosis worsening for many types of tumors [42]. However, some researchers associate high Treg levels in colorectal cancer and follicular lymphomas with a favorable prognosis, which may be due to their ability to suppress the inflammatory response that activates cell proliferation and metastasis [42]. In 2006, F. Pages and J. Galon performed a study to assess the nature of immune infiltrating cells in colorectal cancer. It was found that a high density of CD3+, CD8+ T lymphocytes and CD45RO+ T memory cells is associated with relapse-free and overall survival. This study laid the foundation for the Immunoscore system, the goal of which is to develop a standardized approach to assessing the local response of adaptive immunity in tumors [10, 43]. However, the proposed system does not take into account the effect of non-specific immunity cells, which constitute a significant part of the tumor microenvironment and play a decisive role in the heterotypic regulation of the tumor process.

Research into the role of tumor-infiltrating immune cells has been going on for decades. At the moment, it is clear that their influence is ambivalent. On the one hand, the ability to eliminate, on the other hand, to stimulate the development of a tumor, depending on the prevailing features of intercellular interactions in the microenvironment [44]. In the literature, there are more than one hundred works demonstrating a decrease in relapse and an increase in survival due to infiltration of certain immune cells. Despite the fact that many studies are devoted to the role of individual subtypes of immune cells, their density and distribution in a tumor, the lack of standardized approaches to qualitative and quantitative assessment does not allow this indicator to be used in clinical routine.

SYSTEM APPROACH

Despite the established reliable relationship with the prognosis, the sensitivity of individual factors is significantly reduced when they are assessed in specific patients. First of all, this is due to insufficient consideration of the mutual influence of various indicators, their transforming and modulating interactions. Thus, in a study by T. Konishi et al., which included a cohort of 851 patients, the predictive value of the severity of poorly differentiated tumor clusters, tumor budding, perineural invasion, desmoplastic reaction, Crohn-like lymphoid reaction in the invasive tumor front, and the WHO grade of the entire tumor were compared [11]. The highest predictive accuracy in the assessing the relapse-free survival, as well as the best reproduc-

иммунных клеток в микроокружении коррелирует с благоприятным прогнозом для многих типов солидных опухолей [40]. Однако не все CD4+ Т-лимфоциты обладают противоопухолевой активностью. В ряде экспериментальных и клинических исследований Th2 и Th17 угнетали адаптивный иммунитет, индуцируя анергию CD8+ Т-лимфоцитов, а также способствовали пролиферации и угнетению апоптоза опухолевых клеток. Treg-лимфоциты (Foxp3+ Т-лимфоциты), обычно составляющие около 4 % CD4+ Т-клеток, в опухолевом микроокружении могут занимать до 20–30 %. Повышение их уровня приводит к подавлению противоопухолевой активности эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов, NK и дендритных клеток и ухудшению прогноза для многих видов опухолей [42]. Однако некоторые исследователи связывают высокие уровни Treg при колоректальном раке и фолликулярных лимфомах с благоприятным прогнозом, что может быть обусловлено их способностью подавлять воспалительную реакцию, активирующую пролиферацию клеток и метастазирование [42]. В 2006 г. F. Pages и J. Galon провели исследование, посвященное оценке характера клеточного иммунного инфильтрата при колоректальном раке. Было установлено, что высокая плотность CD3+, CD8+ Т-лимфоцитов и CD45RO+ Т-клеток памяти ассоциирована с безрецидивной и общей выживаемостью. Это исследование положило начало системе Immunoscope, целью которой является разработка стандартизированного подхода к оценке местной реакции адаптивного иммунитета в опухолях [10, 43]. Однако в предложенной системе не учитывается влияние клеток неспецифического иммунитета, составляющих значительную часть опухолевого микроокружения и играющих определяющую роль в гетеротипической регуляции опухолевого процесса.

Исследования роли инфильтрирующих опухоль иммунных клеток идут не одно десятилетие. На текущий момент ясно, что их влияние амбивалентно. С одной стороны — способность элиминировать, с другой — стимулировать развитие опухоли в зависимости от сложившихся особенностей межклеточных взаимодействий в микроокружении [44]. В литературе насчитывается более ста отдельных работ, демонстрирующих снижение рецидивов и повышение выживаемости в связи с инфильтрацией определенными иммунными клетками. Несмотря на то, что много исследований посвящено роли отдельных подтипов иммунных клеток, их плотности и распределению в опухоли, отсутствие стандартизирован-

ability, were demonstrated by the poorly differentiated tumor clusters, the lowest — by the WHO grade.

For the first time, the problem of the mutual influence of tumors and various processes of anti-tumor protection was discussed at the end of the first decade of the XX century. Analyzing numerous clinical observations and experimental works, researchers came to the conclusion that a number of conditions are necessary for the development of a tumor: 1) the presence of cells capable of atypical and destructive growth; 2) relevant local and general conditions. There are two important factors in the development and differentiation of cancers: 1) biological properties of tumor cells; 2) the counteraction of the organism. The degree of malignancy of the tumor depends on the mutual changes of these factors, which is expressed in its structure. For the first time this concept was developed in detail in the work of Nikolai N. Finogenov “On the Development of Cancer in Connection with the Manifestation of Tissue Reactions in the Body” in 1909. These relationships were described by the following formula: $A/B = X$, where A — the growth of the epithelium; B — the counteraction of the organism, the expression of which is the reaction of the mesoderm; X — the tumor. As in normal tissue, tumor cells receive even more signals for division from neighboring cells (paracrine signals) and through systemic mechanisms (endocrine stimulation). Heterotypic signaling between different types of cells in a tumor is as important for maintaining their growth, as the mechanisms of cell autonomy. It is believed that most of the stimuli that trigger the proliferation of tumor cells come from the stromal component of the tumor mass. It has been established that the extracellular matrix can modulate the proliferation, differentiation and migration of cells in embryogenesis, during regeneration, and also during tumor growth. This situation somewhat changes the concept of tumor autonomy: a tumor can develop only if the mechanism of co-operation of the tumor parenchyma with stromal cells is in place to release a sufficient number of factors stimulating growth [28].

In recent years, many models have been developed to predict survival, response to therapy, and distant spread of colorectal cancer. A predictive model is a formal combination of several predictors that can be used to calculate the risks of a specific endpoint over a period for individual patients. The likelihood of obtaining reliable models for clinical practice is increased if they are developed using a large dataset, based on a well-thought-out

ных подходов качественной и количественной оценки не позволяют использовать этот показатель в рутинной практике.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Несмотря на установленную достоверную связь с прогнозом, чувствительность отдельных факторов значительно снижается при их оценке у конкретных пациентов. В первую очередь это связано с недостаточным учетом взаимовлияния различных показателей, их трансформирующих и модулирующих взаимодействий. Так, в исследовании Т. Konishi et al., включавшем когорту из 851 пациента, провели сравнение прогностической ценности выраженности низкодифференцированных опухолевых кластеров, почкования, перинеуральной инвазии, десмопластической реакции стромы, выраженности лимфоидной инфильтрации в инвазивном фронте опухоли, а также степени гистологической злокачественности [11]. Наибольшую прогностическую точность в оценке безрецидивной выживаемости, а также лучшую воспроизводимость, продемонстрировал показатель выраженности низкодифференцированных опухолевых кластеров, наименьшую — степень гистологической злокачественности.

Впервые о проблеме взаимного влияния опухолей и различных процессов противоопухолевой защиты заговорили в конце первой декады XX в. Анализируя многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные работы, исследователи пришли к заключению, что для развития опухоли необходим целый ряд условий: 1) наличие клеток, способных атипически и деструктивно расти; 2) соответствующие местные и общие условия. В развитии и дифференцировке раков существуют два важных фактора: 1) биологические свойства опухолевых клеток; 2) противодействие организма. От взаимных изменений этих факторов зависит степень злокачественности опухоли, что выражается в ее структуре. Впервые эта концепция была детально разработана в труде Николая Николаевича Финогенова «О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме» в 1909 г. Эти взаимоотношения были описаны следующей формулой: $A/B = X$, где А — рост эпителия; В — противодействие организма, выражением которого является реакция мезодермы; X — опухоль. Как и в нормальной ткани, клетки опухолей в большей степени получают сигналы к делению от соседних клеток (паракринные сигналы) и через системные механизмы (эндокринная стимуляция). Гетеротипичные сигналы между разными типами клеток в

statistical analysis plan, and tested on an independent sample. Risk models, as opposed to individual prognostic factors, are designed to provide a more accurate assessment of the outcome for an individual patient through the computational integration of various elements of a particular patient's data. Despite their advantages, predictive models are currently used relatively rarely in clinical practice.

Based on the results of the 2013 review of the AJCC working group, 176 predictive tools were proposed in the form of various formulas, risk scores, calculators and nomograms, the purpose of which was to establish additional prognostic data to compensate for the shortcomings of the existing system of stratification of the risks of adverse outcomes. To predict the survival of patients with colorectal cancer, 29 such models have been proposed [45]. Only three models, two for patients who underwent adjuvant therapy and one for locally advanced rectal cancer, met all the AJCC inclusion and exclusion criteria. Most of them were excluded because they were developed using a series of clinical trials in individual institutions or based on data that did not reflect current clinical standards of treatment, or there was no external validation of the results. Among the works of Russian authors over the past five years, we came across two mathematical models for predicting the likelihood of risk of developing lymphogenous metastasis in patients with colorectal cancer [46, 47]. However, these models rely mainly on the characteristics of the tumor parenchymal cluster, without taking into account the ecological niche of the tumor microenvironment.

CONCLUSION

In approaches to prediction of tumors, two methodological principles can be conditionally distinguished: the first, analytical, is based on revealing individual morphological or clinical factors that affect the course of the tumor process, and the second is systemic, which consists in combining several related and interacting signs into a single prognostic model. Until now, no models based on the morphological criteria predicting the development of distant hematogenous metastases in patients with colorectal cancer have been developed. For the most reliable assessment of the risk of distant metastases, a model that includes the morphological markers of the key mechanisms of tumor metastasis from the spectrum of prognostic factors of colorectal cancer seems promising. Revealing the interrelationships of morphological signs of a high risk of progression, characterizing the internal

опухоли имеют такое же важное значение для поддержания их роста, как и механизмы клеточной автономии. Считается, что большинство стимулов, запускающих пролиферацию опухолевых клеток, исходит из стромального компонента опухолевой массы. Установлено, что экстрацеллюлярный матрикс может модулировать пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток в эмбриогенезе, при регенерации, а также при опухолевом росте. Такое положение несколько изменяет представление об автономности опухоли: опухоль получает возможность развиваться, только если будет действовать механизм кооперации опухолевой паренхимы с клетками стромы для выделения достаточного количества факторов, стимулирующих рост [28].

В последние годы было разработано множество моделей, позволяющих прогнозировать выживаемость, ответ на терапию и отдаленное распространение колоректального рака. Прогностическая модель — это формальная комбинация нескольких предикторов, на основе которой можно рассчитать риски возникновения конкретной конечной точки в течение определенного периода для отдельных пациентов. Вероятность получения надежных моделей для клинической практики повышается, если они разрабатываются с использованием большого набора данных, основаны на продуманном плане статистического анализа и прошли проверку на независимой выборке. Модели риска, в отличие от индивидуальных прогностических факторов, предназначены для получения более точной оценки результата для отдельного пациента за счет вычислительной интеграции различных элементов данных конкретного пациента. Несмотря на свои преимущества, прогностические модели в настоящее время в клинической практике используются относительно редко.

По результатам обзора рабочей группы AJCC на 2013 г. было предложено 176 прогностических инструментов в виде различных формул, баллов риска, калькуляторов и номограмм, целью которых является установление дополнительных прогностических данных, позволяющих компенсировать недостатки существующей системы стратификации рисков неблагоприятных исходов. Для прогнозирования выживаемости пациентов с колоректальным раком было предложено 29 таких моделей [45]. Только три модели, две для пациентов с адъювантной терапией и одна для местнораспространенного рака прямой кишки, соответствовали всем критериям включения и исключения AJCC. Большинство из них

properties of tumor cells and components of the tumor microenvironment, such as tumor-infiltrating immune cells and tumor-associated stroma, will allow for a more accurate stratification of the risk of disease progression in patients with colorectal cancer and, as a result, the personalized therapeutic tactics [48]. The existing tumor classification systems are far from perfect. Nevertheless, the general consensus among pathologists, surgeons, and clinical oncologists is that prognosis parameters deserve to be a part of the standard pathomorphology report for most tumors.

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

были исключены, так как при их разработке использовались серии клинических исследований в отдельных учреждениях или прогнозы основывались на данных, не отражающих текущие клинические стандарты лечения, или отсутствовала внешняя валидация результатов. Среди работ российских авторов последних пяти лет нам встретилось две математических модели прогнозирования вероятности риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с колоректальным раком [46, 47]. Однако эти модели опираются преимущественно на характеристики паренхиматозного кластера опухоли, без учета составляющей экологической ниши опухолевого микроокружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подходах к прогнозированию опухолей можно условно выделить два методологических принципа: первый — аналитический — основан на выявлении отдельных морфологических или клинических факторов, влияющих на течение опухолевого процесса, и второй — системный, заключающийся в объединении нескольких связанных и взаимодействующих между собой признаков в единую прогностическую модель. До настоящего момента моделей, основанных на морфологических критериях, прогнозирующих развитие отдаленных гематогенных метастазов у пациентов с колоректальным раком, не разрабатывалось. Для наиболее достоверной оценки риска развития отдаленных метастазов перспективной представляется модель, включающая морфологические маркеры ключевых механизмов метастазирования опухолей из спектра прогностических факторов колоректального рака.

Выявление взаимосвязей морфологических признаков высокого риска прогрессирования, характеризующих внутренние свойства опухолевых клеток и компонентов опухолевого микроокружения, таких как опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки и опухоль-ассоциированная строма, позволит проводить более точную стратификацию риска прогрессии заболевания у пациентов с колоректальным раком и, как результат, персонализированно определять терапевтиче-

скую тактику [48]. Существующие системы классификации опухолей далеки от совершенства. Тем не менее общее мнение патологов, хирургов и клинических онкологов состоит в том, что параметры, характеризующие прогноз, заслуживают того, чтобы быть частью стандартного патоморфологического отчета для большинства опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faguet G.B. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database // *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 13. P. 2022–2036. doi: 10.1002/ijc.29134.
2. Costas-Chavarri A., Nandakumar G., Temin S. et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline // *J. Glob. Oncol.* 2019. Vol. 5. P. 1–19. doi: 10.1200/JGO.18.00214.
3. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 23 (1). P. 1–34. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6.
4. Broders A.C. Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases // *JAMA*. 1920. Vol. 74 (10). P. 656–664. doi: 10.1001/jama.1920.02620100016007.
5. Broders A.C. Milestones in a Medical Career [unpublished memoir]. 1960. 74 p. History of Medicine Library, Mayo Foundation, Rochester, MN (MHU No. 0670).
6. Dukes C. Histological grading of rectal cancer // *Proc. Royal Soc. Med.* 1937. Vol. 30 (4). P. 371–376.
7. Broders A.C., Buie L.A., Laird D.R. Prognosis in carcinoma of the rectum: a comparison of the Broders and Dukes methods of classification // *JAMA*. 1940. Vol. 115 (13). P. 1066–1071. doi: 10.1001/jama.1940.02810390006002.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 // *NCCS guidelines*. 2021. P. 1–198.
9. Argilés G., Tabernero J., Labianca R. et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31 (10). P. 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
10. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F. et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study // *Lancet*. 2018. Vol. 391 (10135). P. 2128–2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
11. Konishi T., Shimada Y., Lee L.H. et al. Poorly differentiated clusters predict colon cancer recurrence: an in-depth comparative analysis of invasive-front prognostic markers // *Am. J. Surg. Pathol.* 2018. Vol. 42 (6). P. 705–714. doi: 10.1097/PAS.0000000000001059.
12. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive system tumours / ed. by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. IARC. 2019. 635 p.

REFERENCES

1. Faguet G.B. (2015). A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int. J. Cancer*, 13, 2022–2036. doi: 10.1002/ijc.29134.
2. Costas-Chavarri A., Nandakumar G., Temin S. et al. (2019). Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *J. Glob. Oncol.*, 5, 1–19. doi: 10.1200/JGO.18.00214.
3. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. et al. (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 23 (1), 1–34. doi: 10.1007/s10147-017-1101-6.
4. Broders A.C. (1920). Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases. *JAMA*, 74 (10), 656–664. doi: 10.1001/jama.1920.02620100016007.
5. Broders A.C. (1960). *Milestones in a Medical Career* [unpublished memoir]. 74 p. History of Medicine Library, Mayo Foundation, Rochester, MN (MHU No. 0670).
6. Dukes C. (1937). Histological grading of rectal cancer. *Proc. Royal Soc. Med.*, 30 (4), 371–376.
7. Broders A.C., Buie L.A., Laird D.R. (1940). Prognosis in carcinoma of the rectum: a comparison of the Broders and Dukes methods of classification. *JAMA*, 115 (13), 1066–1071. doi: 10.1001/jama.1940.02810390006002.
8. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 (2021). *NCCS guidelines*, 1–198.
9. Argilés G., Tabernero J., Labianca R. et al. (2020). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 31 (10), 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
10. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F. et al. (2018). International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*, 391 (10135), 2128–2139. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
11. Konishi T., Shimada Y., Lee L.H. et al. (2018). Poorly differentiated clusters predict colon cancer recurrence: an in-depth comparative analysis of invasive-front prognostic markers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 42 (6), 705–714. doi: 10.1097/PAS.0000000000001059.
12. *WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive System Tumours* / ed. by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). IARC, 635 p.

13. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting // *Cancer*. 2012. Vol. 118 (3). P. 628–638. doi: 10.1002/cncr.26310.
14. Messenger D.E., Driman D.K., Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome // *Hum. Pathol.* 2012. Vol. 43 (7). P. 965–973. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.015.
15. Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis // *Cancer*. 1996. Vol. 78 (11). P. 2313–2317. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cncr7>3.0.co;2-n.
16. Gomez D., Zaitoun A.M., De Rosa A. et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases // *HPB (Oxford)*. 2014. Vol. 16 (9). P. 836–844. doi: 10.1111/hpb.12216.
17. Hu G., Li L., Hu K. Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99 (17): e19860. doi: 10.1097/MD.00000000000019860.
18. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y. et al; Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. Vol. 37 (10). P. 1542–1549. doi: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e.
19. Ozturk M.A., Dane F., Karagoz S. et al. Is perineural invasion (PN) a determinant of disease-free survival in early-stage colorectal cancer? // *Hepatogastroenterology*. 2015. Vol. 62 (137). P. 59–64.
20. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M. et al. Tumour budding and survival in stage ii colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis // *J. Gastrointest. Cancer*. 2015. Vol. 46 (3). P. 212–218. doi: 10.1007/s12029-015-9716-1.
21. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 // *Mod. Pathol.* 2017. Vol. 30 (9). P. 1299–1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
22. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P. et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 26 (13). P. 4397–4404. doi: 10.1245/s10434-019-07931-6.
23. UICC Manual of Clinical Oncology. 9th ed. / ed. by B. O'Sullivan, J.D. Brierley, A.K. D'Cruz et al. Wiley Blackwell. 2015. 856 p.
24. Mehta A., Goswami M., Sinha R., Dogra A. Histopathological significance and prognostic impact of tumor budding in colorectal cancer // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 2018. Vol. 19 (9). P. 2447–2453. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2447.
25. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis // *Annu. Rev. Pathol.* 2018. Vol. 13. P. 395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854.
26. Yamada N., Sugai T., Eizuka M. et al. Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be
13. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A. et al. (2012). Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*, 118 (3), 628–638. doi: 10.1002/cncr.26310.
14. Messenger D.E., Driman D.K., Kirsch R. (2012). Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum. Pathol.*, 43 (7), 965–973. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.015.
15. Ouchi K., Sugawara T., Ono H. et al. (1996). Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*, 78 (11), 2313–2317. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cncr7>3.0.co;2-n.
16. Gomez D., Zaitoun A.M., De Rosa A. et al. (2014). Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*, 16 (9), 836–844. doi: 10.1111/hpb.12216.
17. Hu G., Li L., Hu K. (2020). Clinical implications of perineural invasion in patients with colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 99 (17), e19860. doi: 10.1097/MD.00000000000019860.
18. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y. et al. (2013). Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am. J. Surg. Pathol.*, 37 (10), 1542–1549. doi: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e.
19. Ozturk M.A., Dane F., Karagoz S. et al. (2015). Is perineural invasion (PN) a determinant of disease-free survival in early-stage colorectal cancer? *Hepatogastroenterology*, 62 (137), 59–64.
20. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M. et al. (2015). Tumour budding and survival in stage ii colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *J. Gastrointest. Cancer*, 46 (3), 212–218. doi: 10.1007/s12029-015-9716-1.
21. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y. et al. (2017). Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod. Pathol.*, 30 (9), 1299–1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.
22. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P. et al. (2019). The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 26 (13), 4397–4404. doi: 10.1245/s10434-019-07931-6.
23. O'Sullivan B., Brierley J.D., D'Cruz A.K. et al. (eds.) *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. (2015). Wiley Blackwell. 856 p.
24. Mehta A., Goswami M., Sinha R., Dogra A. (2018). Histopathological significance and prognostic impact of tumor budding in colorectal cancer. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.*, 19 (9), 2447–2453. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2447.
25. Mittal V. (2018). Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu. Rev. Pathol.*, 13, 395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854.
26. Yamada N., Sugai T., Eizuka M. et al. (2017). Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be associated with the epithelial-mesenchy-

- associated with the epithelial-mesenchymal transition // *Hum. Pathol.* 2017. Vol. 60 (9). P. 151–159. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.007.
27. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI — Atheromatous affection of arteries. 1858 // *Nutr. Rev.* 1989. Vol. 47 (1). P. 23–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x.
 28. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. 2011. Vol. 144 (5). P. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 29. Hui L., Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil // *Cancer Lett.* 2015. Vol. 368 (1). P. 7–13. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
 30. Hellström I., Hellström K.E., Pierce G.E., Yang J.P. Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms // *Nature*. 1968. Vol. 220 (5174). P. 1352–1354. doi: 10.1038/2201352a0.
 31. Dirnhofer S., Zippelius A. Cancer immunology, inflammation, and tolerance: an introduction // *Virchows Arch.* 2019. Vol. 474 (4). P. 405–406. doi: 10.1007/s00428-019-02547-3.
 32. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment // *Arch. Pharm. Res.* 2016. Vol. 39 (11). P. 1588–1596. doi: 10.1007/s12272-016-0820-y.
 33. Chen Y., Song Y., Du W. et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression // *J. Biomed. Sci.* 2019. Vol. 26 (1). P. 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.
 34. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I. et al. “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205 (6). P. 1261–1268. doi: 10.1084/jem.20080108.
 35. Shime H., Matsumoto M., Oshiumi H. et al. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109 (6). P. 2066–2071. doi: 10.1073/pnas.1113099109.
 36. Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J. et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19 (10). P. 1264–1272. doi: 10.1038/nm.3337.
 37. Algars A., Irjala H., Vaittinen S. et al. Type and location of tumor-infiltrating macrophages and lymphatic vessels predict survival of colorectal cancer patients // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 131 (4). P. 864–873. doi: 10.1002/ijc.26457.
 38. Tuccitto A., Shahaj E., Vergani E. et al. Immunosuppressive circuits in tumor microenvironment and their influence on cancer treatment efficacy // *Virchows Arch.* 2019. Vol. 474 (4). P. 407–420. doi: 10.1007/s00428-018-2477-z.
 39. Komi D.E.A., Redegeld F.A. Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 58 (3). P. 313–325. doi: 10.1007/s12016-019-08753-w.
 40. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19 (11). P. 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
 41. The Basics of Cancer Immunotherapy / ed. by H. Dong, S.N. Markovic. Springer, 2018. 172 p.
 42. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? // *Cancer Sci.* 2017. Vol. 128 (12). P. 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.
 - mal transition. *Hum. Pathol.*, 60 (9), 151–159. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.007.
 27. Virchow R. (1989). Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI — Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr. Rev.*, 47 (1), 23–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x.
 28. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (5), 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 29. Hui L., Chen Y. (2015). Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett.*, 368 (1), 7–13. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
 30. Hellström I., Hellström K.E., Pierce G.E., Yang J.P. (1968). Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms. *Nature*, 220 (5174), 1352–1354. doi: 10.1038/2201352a0.
 31. Dirnhofer S., Zippelius A. (2019). Cancer immunology, inflammation, and tolerance: an introduction. *Virchows Arch.*, 474 (4), 405–406. doi: 10.1007/s00428-019-02547-3.
 32. Rhee I. (2016). Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch. Pharm. Res.*, 39 (11), 1588–1596. doi: 10.1007/s12272-016-0820-y.
 33. Chen Y., Song Y., Du W. et al. (2019). Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J. Biomed. Sci.*, 26 (1), 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z.
 34. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I. et al. (2008). “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J. Exp. Med.*, 205 (6), 1261–1268. doi: 10.1084/jem.20080108.
 35. Shime H., Matsumoto M., Oshiumi H. et al. (2012). Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109 (6), 2066–2071. doi: 10.1073/pnas.1113099109.
 36. Pyonteck S.M., Akkari L., Schuhmacher A.J. et al. (2013). CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat. Med.*, 19 (10), 1264–1272. doi: 10.1038/nm.3337.
 37. Algars A., Irjala H., Vaittinen S. et al. (2012). Type and location of tumor-infiltrating macrophages and lymphatic vessels predict survival of colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*, 131 (4), 864–873. doi: 10.1002/ijc.26457.
 38. Tuccitto A., Shahaj E., Vergani E. et al. (2019). Immunosuppressive circuits in tumor microenvironment and their influence on cancer treatment efficacy. *Virchows Arch.*, 474 (4), 407–420. doi: 10.1007/s00428-018-2477-z.
 39. Komi D.E.A., Redegeld F.A. (2020). Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 58 (3), 313–325. doi: 10.1007/s12016-019-08753-w.
 40. Quail D.F., Joyce J.A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.*, 19 (11), 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
 41. Dong H., Markovic S.N. (eds.) (2018). *The Basics of Cancer Immunotherapy*. Springer, 172 p.
 42. Ohue Y., Nishikawa H. (2019). Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.*, 110 (7), 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.

- cer Sci. 2019. Vol. 110 (7). P. 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.
43. Galon J., Lanzi A. (2020). Immunoscore and its introduction in clinical practice // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2020. Vol. 64 (2). P. 152–161. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03249-5.
 44. Zamarron B.F., Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression // *Int. J. Biol. Sci.* 2011. Vol. 7 (5). P. 651–658. doi: 10.7150/ijbs.7.651.
 45. Steyerberg E.W., Moons K.G.M., van der Windt D.A. et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research // *PLoS Med.* 2013. Vol. 10 (2): e1001381. doi: 10.1371/journal.pmed.1001381.
 46. Алтыбаев С.Н. Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018. 25 с.
 47. Рачковский К.В. Особенности экспрессии регуляторов аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухоли при колоректальном раке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2019. 26 с.
 48. Giraldo N.A., Peske J.D., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology // *Virchows Arch.* 2019 Vol. 474 (4). P. 463–474. doi: 10.1007/s00428-018-02517-1.
 43. Galon J., Lanzi A. (2020). Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 64 (2), 152–161. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03249-5.
 44. Zamarron B.F., Chen W. (2011). Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int. J. Biol. Sci.*, 7 (5), 651–658. doi: 10.7150/ijbs.7.651.
 45. Steyerberg E.W., Moons K.G.M., van der Windt D.A. et al. (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.*, 10 (2), e1001381. doi: 10.1371/journal.pmed.1001381.
 46. Altybaev S.N. (2018). *Clinical and morphological features of rectal adenocarcinoma associated with lymphogenous metastasis*. Cand. Sci. (Med.) thesis, abstract. Tomsk, 25 p. (In Russ.)
 47. Rachkovskiy K.V. (2019). *Features of expression of autophagy regulators m-TOR and Beclin-1 in tumors in colorectal cancer*. Cand. Sci. (Med.) thesis, abstract. Tomsk, 26 p. (In Russ.)
 48. Giraldo N.A., Peske J.D., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. (2019). Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Arch.*, 474 (4), 463–474. doi: 10.1007/s00428-018-02517-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинов Алексей Сергеевич — врач-патологоанатом ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; ассистент кафедры патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Шелехова Ксения Владимировна — д-р мед. наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; старший преподаватель кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург).

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey S. Konstantinov — Pathologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Assistant, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute.

Kseniya V. Shelekhova — Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute; Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg).

Клинические, метаболические и гормональные особенности формирования синдрома нарушения распознавания гипогликемии

И.А. Рева, И.А. Бондарь

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены распространенность, патогенетические аспекты развития синдрома нарушения распознавания гипогликемии при сахарном диабете и его влияние на течение основного заболевания. Ключевым аспектом в патогенезе нераспознанных гипогликемий является адаптация головного мозга к низкой концентрации глюкозы в крови, что влечет за собой нарушение гормонального ответа на гипогликемию. Данный процесс представляет собой автономную дисфункцию, ассоциированную с гипогликемией. Отмечена роль нарушения распознавания гипогликемий в развитии сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений и патологии беременности у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: гипогликемия, нарушение распознавания гипогликемии, сахарный диабет, автономная дисфункция.

Образец цитирования: Рева И.А., Бондарь И.А. Клинические, метаболические и гормональные особенности формирования синдрома нарушения распознавания гипогликемии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 97–107. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-97-107

Clinical, metabolic and hormonal features of the formation of impaired hypoglycemia awareness

I.A. Reva, I.A. Bondar

Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

The review presents the prevalence, pathogenetic aspects of the development of impaired hypoglycemia awareness in diabetes mellitus and its effect on the course of the disease. A key aspect in the pathogenesis of atypical hypoglycemia is the brain adaptation to a low glucose concentration in blood, which entails a disorder of hormonal response to hypoglycemia. This process is an autonomous dysfunction associated with hypoglycemia. It is noted the role of atypical hypoglycemia in the development of cardiovascular complications, cognitive impairments and pregnancy failure in patients with diabetes mellitus.

Keywords: hypoglycemia, impaired hypoglycemia awareness, diabetes mellitus, autonomic dysfunction.

Citation example: Reva I.A., Bondar I.A. (2021). Clinical, metabolic and hormonal features of the formation of impaired hypoglycemia awareness. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 97–107. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-97-107

Поступила в редакцию 07.04.2021
Прошла рецензирование 20.04.2021
Принята к публикации 11.05.2021

Автор, ответственный за переписку
Рева Инна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: innaalexreva@yandex.ru

Received 07.04.2021
Revised 20.04.2021
Accepted 11.05.2021

Corresponding author
Inna A. Reva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: innaalexreva@yandex.ru

Несмотря на высокие темпы развития современной диабетологии, остается открытым вопрос, касающийся патогенетических особенностей нарушения распознавания гипогликемических состояний (скрытых, нетипичных гипогликемий) у больных сахарным диабетом (СД), что затрудняет разработку эффективных лечебно-профилактических мероприятий по разрешению данной проблемы. Нарушение распознавания гипогликемий у пациентов ассоциировано с различными неблагоприятными последствиями и ухудшением течения СД.

Известно, что гипогликемии являются наиболее частым осложнением сахароснижающей терапии и ограничивают возможности в достижении целевых показателей гликемии. Типичная гипогликемия характеризуется уровнем глюкозы крови менее 3.9 ммоль/л (70 мг/дл) и сопровождается вегетативными и нейрогликопеническими симптомами [1]. К вегетативным адренергическим симптомам относятся сердцебиение, тремор, бледность, тревожность, к вегетативным холинергическим — потоотделение, чувство голода, парестезии. Нейрогликопенические симптомы проявляются в виде слабости, утомляемости, снижения концентрации внимания, головокружения, изменения поведения, нарушения сознания [2].

Однако необходимо учитывать, что клинические проявления гипогликемии могут быть нетипичными или вовсе отсутствовать на фоне снижения концентрации глюкозы в крови менее 3.9 ммоль/л (70 мг/дл) [3]. Еще в 1922 г., вскоре после первого применения инсулина в лечении СД, Е.Р. Joslin заметил, что гипогликемия может возникать без симптомов-предвестников [4]. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было показано, что более трети эпизодов тяжелой гипогликемии, которые возникают в часы бодрствования, не сопровождаются симптомами-предвестниками, такими как чувство голода, тремор, сердцебиение, потливость, агрессивность, и у многих пациентов, получающих инсулинотерапию, развивается состояние, при котором их способность идентифицировать начало гипогликемии нарушается. Такое патологическое состояние называют нарушением распознавания гипогликемии [4, 5]. Кроме того, такие пациенты могут отмечать нетипичные симптомы гипогликемии: головокружение, слабость по утрам, нарушение зрения, ночные кошмары или плохие сны, подавленность, внезапную потливость, упадок сил и нарушение сна [6]. Наличие скрытых гипогликемий затруд-

Despite the high rate of modern diabetology advancement, the question remains regarding the pathogenetic features of impaired awareness of hypoglycemia (latent, atypical hypoglycemia) in patients with diabetes mellitus (DM), which complicates the development of effective therapeutic and prophylactic measures to resolve this problem. Impaired hypoglycemia awareness in patients is associated with various adverse consequences and worsening of the course of diabetes mellitus.

It is known that hypoglycemia is the most frequent complication of antihyperglycemic therapy and limits the ability to achieve target levels of glycemia. Typical hypoglycemia is characterized by a blood glucose level of less than 3.9 mmol/l (70 mg/dl) and is accompanied with autonomic and neuroglycopenic symptoms [1]. Autonomic adrenergic symptoms include palpitations, tremors, pallor, anxiety, autonomic cholinergic — sweating, hunger, paresthesia. Neuroglycopenic symptoms are manifested in the form of weakness, fatigue, decreased concentration, dizziness, changes in behavior, impairments of consciousness [2].

However, it should be borne in mind that the clinical manifestations of hypoglycemia may be atypical or completely absent when there is a decrease in blood glucose concentration of less than 3.9 mmol/l (70 mg/dl) [3]. Back in 1922, shortly after the first use of insulin in the treatment of DM, E.P. Joslin noted that hypoglycemia can occur without warning symptoms [4]. The DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) study showed that more than a third of episodes of severe hypoglycemia that occur during waking hours are not accompanied with warning symptoms such as hunger, tremors, palpitations, sweating, aggressiveness, and in many patients, those receiving insulin therapy develop a condition in which their ability to identify the onset of hypoglycemia is impaired. This pathological condition is called impaired hypoglycemia awareness [4, 5]. In addition, these patients may experience atypical symptoms of hypoglycemia: dizziness, weakness in the morning, vision impairments, nightmares or bad dreams, despondency, sudden sweating, loss of energy and sleep disturbance [6]. The presence of latent hypoglycemia makes it difficult to adequately assess this condition and, accordingly, leads to untimely assistance and unfavorable outcomes, in particular, to hypoglycemic coma.

The prevalence of impaired hypoglycemia awareness ranges from 15 to 45% among patients with type 1 and type 2 DM [7–9]. At the IDF (Interna-

няет адекватную оценку этого состояния и, соответственно, приводит к несвоевременному оказанию помощи и неблагоприятным исходам, в частности, к развитию гипогликемической комы.

Распространенность нарушения распознавания гипогликемий колеблется от 15 до 45 % среди пациентов с СД 1-го и 2-го типа [7–9]. На конгрессе IDF (International Diabetes Federation) в декабре 2017 г. были представлены результаты проекта HAT (Hypoglycemia Assessment Tool), в котором приняли участие 24 страны. Среди больных СД 1-го типа отсутствие распознавания гипогликемии выявлено у 16,5 %, снижение распознавания — у 38,5 %. При СД 2-го типа отсутствие распознавания гипогликемии было документировано у 25 % обследованных, а снижение распознавания — у 30 % [10].

Распознавание гипогликемии определяется физиологическими реакциями организма на снижение концентрации глюкозы в крови, а также способностью головного мозга надлежащим образом воспринимать и обрабатывать эти реакции. Соответственно, при дисфункции систем, ответственных за распознавание и формирование ответных реакций на гипогликемию, характерной для этого состояния симптоматики не наблюдается. Среди факторов, влияющих на способность распознавать гипогликемию, выделяют вариабельность гликемии, время нахождения в целевом диапазоне гликемии, частые гипогликемии, психологический фон, чрезмерные физические нагрузки, прием некоторых лекарственных средств, алкоголя, острые заболевания [11, 12]. S. Cardona et al. в своем исследовании отметили, что для пациентов с синдромом нарушения распознавания гипогликемии были характерны возраст старше 65 лет, преимущественно мужской пол, а также более низкие показатели гликированного гемоглобина в отличие от группы больных с типичной симптоматикой [13].

При обследовании 40 больных СД 2-го типа, средний возраст 59.38 ± 6.05 года, с использованием анкетирования, вопросы которого учитывали частоту и характер гипогликемий, скрытые гипогликемии были зарегистрированы у 16 чел. (44 %). Больные с нарушением распознавания гипогликемии имели длительное декомпенсированное течение СД, более резкие колебания гликемии, большую длительность инсулинотерапии с использованием высоких доз инсулина. Была показана зависимость развития нераспознанных гипогликемий от диабетической автономной нейропатии, но при сравнении распространенности других хронических осложнений в исследуе-

тional Diabetes Federation) congress in December 2017, the results of the HAT (Hypoglycemia Assessment Tool) project were presented, in which 24 countries took part. Among patients with type 1 DM, severely impaired hypoglycemia awareness was found in 16.5%, a decrease in hypoglycemia awareness — in 38.5%. In type 2 DM, severely impaired hypoglycemia awareness was documented in 25% of the subjects, and a decrease in hypoglycemia awareness — in 30% [10].

Hypoglycemia awareness is determined by the body's physiological responses to a decrease in blood glucose concentration, as well as the ability of the brain to properly perceive and process these responses. Accordingly, with dysfunction of the systems responsible for awareness and formation of the reactions to hypoglycemia, the symptomatology characteristic of this state is not observed. Among the factors affecting the ability for hypoglycemia awareness, we can note glycemic variability, the time spent in the target glycemic range, frequent hypoglycemia, psychological background, excessive physical exertion, taking certain medications, alcohol, and acute illnesses [11, 12]. S. Cardona et al. in their study noted that patients with impaired hypoglycemia awareness were characterized by age over 65 years, predominantly male, as well as lower levels of glycosylated hemoglobin, in contrast to the group of patients with typical symptoms [13].

When examining 40 patients with type 2 DM, the mean age of 59.38 ± 6.05 years, using a questionnaire that took into account the frequency and nature of hypoglycemia, latent hypoglycemia were recorded in 16 people (44%). Patients with impaired hypoglycemia awareness had a prolonged decompensated course of DM, sharper glycemia fluctuations, and a longer duration of insulin therapy with high doses of insulin. The dependence of the development of hypoglycemia unawareness on the diabetic autonomic neuropathy was shown, but when comparing the prevalence of other chronic complications in the study groups, no statistically significant differences were found [14].

The underlying causes of impaired hypoglycemia awareness are still unclear. For many years, the role of diabetic autonomic neuropathy has been actively discussed, which is confirmed by the results of numerous studies. The most important adrenergic symptoms of hypoglycemia are caused by the activation of the autonomic nervous system, the impairment of which leads to the loss of the ability to recognize the symptoms of hypoglycemia. However, from the point of view of pathological physiology,

мых группах статистически значимых различий не было выявлено [14].

Причины, лежащие в основе нарушения распознавания гипогликемии, до сих пор неясны. На протяжении многих лет активно обсуждается роль диабетической автономной нейропатии, что подтверждают результаты многочисленных исследований. Важнейшие адренергические симптомы гипогликемии обусловлены активацией вегетативной нервной системы, поражение которой приводит к утрате способности распознавать симптомы-предвестники гипогликемии. Однако с точки зрения патологической физиологии нарушение распознавания гипогликемии — более широкий процесс, ведущую роль в котором играет не только автономная нейропатия, но и другие нейрометаболические составляющие (изменение углеводного обмена, переключение на альтернативные пути энергообразования в ЦНС, увеличение активности тормозных нейромедиаторов, нарушение контррегуляторных гормональных реакций и др.) [15–17].

По современным представлениям развитию атипичных гипогликемий способствуют часто повторяющиеся эпизоды снижения уровня глюкозы в крови и адаптация головного мозга, формирующие порочный круг в сочетании с неадекватной ответной реакцией на гипогликемию со стороны контринсулярных гормонов. Ключевым аспектом в патогенезе атипичных гипогликемий является адаптация головного мозга к низкой концентрации глюкозы в крови, что влечет за собой нарушение гормонального ответа в ответ на гипогликемию. Данный процесс представляет собой автономную дисфункцию, ассоциированную с гипогликемией (hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF)) [18].

Одним из наиболее значимых компонентов HAAF является изменение метаболизма глюкозы в нейронах и активация альтернативных путей энергообразования в центральной нервной системе, постепенно приводящих к изменению порога чувствительности к гипогликемии соответствующих структур головного мозга. J.T. Dunn et al. с помощью метода ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) сравнивали интенсивность регионарной перфузии головного мозга во время эугликемии, гипогликемии и в период восстановления у больных СД 1-го типа с нарушением распознавания гипогликемии и нормальным ответом на гипогликемию. Нарушение распознавания гипогликемии ассоциировалось со сниженной активацией исследуемых областей мозга. Наблюдение такой реакции пред-

impaired hypoglycemia awareness is a broader process, in which not only autonomic neuropathy plays a leading role, but also other neurometabolic components (changes in carbohydrate metabolism, switching to alternative pathways of energy production in the central nervous system, an increase in the activity of inhibitory neurotransmitters, impairment of counter-regulatory hormonal reactions, etc.) [15–17].

According to modern concepts, the development of atypical hypoglycemia is facilitated by frequently repeated episodes of a decrease in blood glucose level and adaptation of the brain, which form a vicious circle in combination with an inadequate response to hypoglycemia from counter-regulatory hormones. A key aspect in the pathogenesis of atypical hypoglycemias is the adaptation of the brain to a low blood glucose level, which entails an impairment of the hormonal response to hypoglycemia. This process is hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF) [18].

One of the most significant components of HAAF is a change in glucose metabolism in neurons, and the activation of alternative pathways of energy production in the central nervous system, gradually leading to a change in the threshold of sensitivity to hypoglycemia of the corresponding brain structures. J.T. Dunn et al. using PET-CT (positron emission tomography/computed tomography), the intensity of regional cerebral perfusion was compared during euglycemia, hypoglycemia, and during the recovery period in patients with type 1 DM with impaired hypoglycemia awareness and a normal response to hypoglycemia. Impaired hypoglycemia awareness was associated with decreased activation of the studied areas of the brain. Observation of such a reaction presupposes adaptation of the higher regions of the central nervous system to hypoglycemia, which leads to a change in hypoglycemia awareness and an impairment of the counter-regulatory response to insulin-induced hypoglycemia [19]. It has been shown that latent hypoglycemias are associated with a compensatory increase in the level of glycogen in the structures of the brain, however, a causal relationship between the accumulation of glycogen and atypical hypoglycemias have not yet been established. During long-term starvation, the brain is able to maintain metabolic processes in cells by activating an alternative pathway of energy production. Lactic acid (lactate) and ketone bodies (acetone, acetoacetic acid, beta-hydroxybutyric acid) can be used as a substrate. As a result of pro-

полагает адаптацию высших отделов ЦНС к гипогликемии, что приводит к изменению распознавания гипогликемии и нарушению контринсулярного ответа на гипогликемию [19]. Было показано, что нераспознанные гипогликемии имеют ассоциации с компенсаторным увеличением уровня гликогена в структурах головного мозга, однако причинно-следственные связи между накоплением гликогена и атипичными гипогликемиями до сих пор не установлены. Во время длительного голодания головной мозг способен поддерживать обменные процессы в клетках путем активации альтернативного пути энергообразования. В качестве субстрата могут быть использованы молочная кислота (лактат) и кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота, β -оксимасляная кислота). В результате обеспечения нервной системы энергией, источником которой являются данные вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку головной мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

В развитии HAAF также предполагается участие опиоидов. В ЦНС опиоиды способствуют развитию автономной нейропатии через активацию опиоидных рецепторов, локализованных в таламусе и гипоталамусе, ответственных за восприятие глюкозы. В эксперименте на крысах было показано, что введение β -эндорфина непо-

видя нервную систему с энергией, источником которой являются эти вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку головной мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

Опиоиды также предполагаются участвовать в развитии HAAF. В ЦНС опиоиды способствуют развитию автономной нейропатии через активацию опиоидных рецепторов, локализованных в таламусе и гипоталамусе, ответственных за восприятие глюкозы. В эксперименте на крысах было показано, что введение β -эндорфина не-

видя нервную систему с энергией, источником которой являются эти вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку головной мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

средственно в мозг ингибирует гипоталамические реакции на гипогликемию. Кроме того, эндогенные опиоиды вызывают подавление высвобождения катехоламинов надпочечниками, также способствуя развитию НAAF [24].

В настоящее время изучается значение серотонина в развитии НAAF. Известно, что серотонинергические пути модулируют нейроэндокринные реакции, а серотониновые нейроны в хвостатом ядре головного мозга чувствительны к глюкозе. Было обнаружено, что на фоне приема селективных ингибиторов серотониновых рецепторов восстанавливалась активность симпатической нервной системы, контррегуляторные гормональные и метаболические реакции на гипогликемию, однако у большинства больных полного восстановления чувствительности к гипогликемии не наблюдалось [25, 26].

В экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что K^+ АТФ-зависимые каналы в гипоталамусе играют важную роль в распознавании гипогликемии, в частности, нейроны проопиомеланокортина в вентральной части гипоталамуса дополнительно экспрессируют внутренние прямые калиевые каналы (Kir 6.2), позволяющие реагировать на изменения концентрации глюкозы в окружающей среде. Введение диазоксидов приводило к активации данных каналов в нейронах вентрального гипоталамуса, что вызывало реполяризацию каналов и активную подачу сигнала к периферическим эндокринным железам для выброса контринсулярных гормонов [25]. В работе P.S. George et al. было доказано, что введение диазоксидов или глублирида пациентам с СД 1-го типа в течение 12-часового периода до развития гипогликемического состояния способствовало выраженной гормональной реакции на гипогликемию, что подтверждало участие K^+ каналов в распознавании гипогликемий [27].

Ключевым звеном НAAF является нарушение контррегуляторной гормональной реакции в ответ на снижение уровня глюкозы. В исследовании Y.A. Rhyu et al. у пациентов с СД 2-го типа с рецидивирующими гипогликемиями наблюдалось нарушение ответа кортизола и гормона роста в 20.5 и 73.2 % случаев соответственно. Исследователи объясняли данные изменения нарушением регуляции со стороны центральной нервной системы, а также гиперинсулинемией, которая может ослаблять контррегуляторный ответ. У больных с сочетанным снижением кортизола и гормона роста в ответ на гипогликемию был обнаружен более высокий уровень

play an important role in hypoglycemia awareness, in particular, the proopiomelanocortin neurons in the ventral part of hypothalamus additionally express the inward-rectifier potassium ion channels (Kir 6.2), allowing to respond to glucose concentration changes in the environment. The administration of diazoxide led to the activation of these channels in the neurons of the ventral hypothalamus, which caused repolarization of the channels, and active signaling to the peripheral endocrine glands for the release of insulin counter-regulatory hormones [25]. In the work of P.S. George et al. it was proved that the administration of diazoxide or glubirid to patients with type 1 DM within a 12-hour period before the development of a hypoglycemic state, contributed to a pronounced hormonal response to hypoglycemia, which confirmed the participation of K^+ channels in hypoglycemia awareness [27].

The key link in HAAF is the impairment of the counter-regulatory hormonal reaction in response to a decrease in glucose level. In a study by Y.A. Rhyu et al. in patients with type 2 DM with recurrent hypoglycemia, there was an impaired cortisol and growth hormone responses in 20.5 and 73.2% of cases respectively. The researchers attributed these changes to dysregulation of the central nervous system, as well as hyperinsulinemia, which can weaken the counter-regulatory response. In patients with a combined decrease in cortisol and growth hormone in response to hypoglycemia, a higher level of C-peptide was found, while in an isolated impairment of the response of these counter-regulatory hormones, the level of C-peptide increased insignificantly [28].

In contrast, patients with type 1 DM are more likely to experience impaired response from adrenaline than from cortisol and growth hormone. In addition, in type 1 DM, as a result of absolute deficiency of beta cells of the pancreas, the ability to turn off endogenous insulin secretion during hypoglycemia is lost, and paracrine autoregulation of alpha and beta cells is impaired, which leads to a defect in glucagon secretion. In addition, the expression of many genes necessary for the normal secretion of glucagon is reduced in alpha cells of the damaged islets of Langerhans, which also contributes to the impairment of glucagon secretion in response to hypoglycemia [29–31].

The change of the physiological response to hypoglycemia with the development of impaired hypoglycemia awareness can be caused by the variability of glycemia in DM. Meanwhile, frequent episodes of

С-пептида, тогда как при изолированном нарушении ответа данных контринсулярных гормонов уровень С-пептида повышался незначительно [28].

Для пациентов с СД 1-го типа, напротив, более характерно нарушение ответа со стороны адреналина, чем кортизола и гормона роста. Кроме того, при СД 1-го типа в результате абсолютной недостаточности β -клеток поджелудочной железы утрачивается способность отключать эндогенную секрецию инсулина во время гипогликемии, а также нарушается паракринная ауторегуляция α - и β -клеток, что приводит к дефекту секреции глюкагона. Кроме того, в α -клетках пораженных островков Лангерганса снижается экспрессия множества генов, необходимых для корректной секреции глюкагона, что также способствует нарушению секреции глюкагона в ответ на гипогликемию [29–31].

Изменение физиологического ответа на гипогликемию с развитием нарушений распознавания гипогликемий может быть вызвано вариабельностью гликемии при СД. При этом частые эпизоды гипогликемии приводили к нарушению контррегуляторного ответа и снижению выраженности симптомов гипогликемии [32]. В то же время у больных СД 2-го типа с частыми гипогликемиями выявлены высокие показатели вариабельности гликемии, которые наряду с глюкозотоксичностью способствовали прогрессированию осложнений СД [33].

Нераспознанные гипогликемии оказывают негативное влияние на достижение целевых значений гликемии, а также увеличивают риск развития различных патологических состояний. В исследовании М.М. Henriksen et al. были получены положительные корреляции нарушения распознавания гипогликемии с риском развития тяжелых гипогликемических состояний с потерей сознания [34]. Y.K. Lin et al. также установили, что выявленное по опросникам Gold и Clarke нарушение распознавания гипогликемии у пациентов с СД ассоциировано с повышением риска развития тяжелой гипогликемии и более высокими значениями индекса вариабельности гликемии [35]. Таким образом, нераспознанные гипогликемии являются серьезным препятствием в управлении СД и снижают качество жизни этих больных.

Рецидивирующие нераспознанные гипогликемии повышают риск развития макрососудистых осложнений, в частности, острого инфаркта миокарда, гипертонического криза, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсер-

hypoglycemia led to an impairment of the counter-regulatory response and a decrease in the severity of symptoms of hypoglycemia [32]. At the same time, patients with type 2 DM with frequent hypoglycemia showed high levels of glycemic variability, which, along with glucose toxicity, contributed to the progression of diabetes complications [33].

Latent hypoglycemia have a negative influence on the achievement of target glycemic values, and also increase the risk of developing various pathological conditions. In a study by M.M. Henriksen et al., positive correlations of impaired hypoglycemia awareness with the risk of developing severe hypoglycemic conditions with loss of consciousness were obtained [34]. Y.K. Lin et al. also found that impaired hypoglycemia awareness in patients with diabetes revealed by the Gold and Clarke questionnaires is associated with an increased risk of developing severe hypoglycemia and higher values of the glycemic index [35]. Thus, the hypoglycemia unawareness is a serious obstacle in the management of DM, and reduces the quality of life of these patients.

Recurrent latent hypoglycemia increases the risk of developing macrovascular complications, in particular, acute myocardial infarction, hypertensive crisis, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, effort angina, acute cerebrovascular accident, transient ischemic attacks, diabetic foot syndrome, atherosclerosis of different localization, sharply increasing the number of hospitalizations [36, 37]. T.P.B. da Silva et al. investigated the relationship of latent hypoglycemia with heart rate variability in patients with DM. In their work, they noted that as awareness of hypoglycemia deteriorated, the heart rate variability decreased, which indicates a progressive loss of parasympathetic activity of the heart, and entails various adverse consequences for the cardiovascular system [38]. As a result of impaired glucose metabolism due to recurrent atypical hypoglycemia, the mitochondrial dysfunction, impaired fatty acids metabolism, lipid peroxidation, and other pathological processes that are important in the pathogenesis of cardiomyopathy in diabetes develop [39, 40]. The consequence of this is the development of myocardial contractility disorders, aggravated by metabolic disorders and deficiency of high-energy compounds [41]. Frequent episodes of hypoglycemia are associated with the development of oxidative stress, activation of proinflammatory cytokines and the blood coagulation system, and the forma-

дий, стенокардии напряжения, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, синдрома диабетической стопы, атеросклероза различной локализации, резко увеличивая число госпитализаций [36, 37]. T.P.B. da Silva et al. исследовали взаимосвязь скрытых гипогликемий с вариабельностью сердечного ритма у пациентов с СД. В их работе было отмечено, что по мере ухудшения распознавания гипогликемии вариабельность сердечного ритма пациентов уменьшалась, что указывает на прогрессирующую потерю парасимпатической активности сердца и влечет за собой различные неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы [38]. В результате нарушения метаболизма глюкозы на фоне рецидивирующих атипичных гипогликемий развивается митохондриальная дисфункция, нарушение метаболизма жирных кислот, перекисное окисление липидов и другие патологические процессы, имеющие значение в патогенезе кардиомиопатии при СД [39, 40]. Следствием этого является развитие нарушений сократительной способности миокарда, усугубляющейся в условиях метаболических нарушений и дефицита макроэргов [41]. Частые эпизоды гипогликемии ассоциированы с развитием окислительного стресса, активацией провоспалительных цитокинов и свертывающей системы крови, формированием эндотелиальной дисфункции, что значительно ухудшает течение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Сосудистые нарушения наряду с гибелью нейронов на фоне атипичных гипогликемий способствуют снижению внимания и скорости психомоторных процессов, существенно повышают риск развития деменции. Повреждающее действие гипогликемии преимущественно сказывается на пациентах пожилого возраста, которые в силу более низкого когнитивного резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых больных СД, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения, даже при многолетнем наблюдении, не отмечено [43]. V. Perea et al. отметили влияние нарушения распознавания гипогликемии на метаболический контроль и исходы беременности у пациенток с СД 1-го типа. Исследование показало, что в группе женщин с атипичными гипогликемиями риск респираторного дистресса новорожденных и преэклампсии был статистически значимо выше в отличие от контрольной группы [44].

tion of endothelial dysfunction, which significantly worsens the course of concomitant cardiovascular diseases [42]. Vascular disorders, along with the death of neurons, developing due to atypical hypoglycemia, contribute to a decrease in attention and speed of psychomotor processes, and significantly increase the risk of dementia. The damaging effect of hypoglycemia predominantly endangers elderly patients who, due to a lower cognitive reserve and low plasticity, are less able to neutralize the consequences of lesion. In young patients with DM, despite the high frequency of hypoglycemic episodes, no significant cognitive decline, even with long-term follow-up, was observed [43]. V. Perea et al. noted the effect of impaired hypoglycemia awareness on metabolic control and pregnancy outcomes in patients with type 1 DM. The study showed that in the group of women with atypical hypoglycemia, the risk of neonatal respiratory distress and preeclampsia was significantly higher than in the control group [44].

CONCLUSION

Impaired hypoglycemia awareness syndrome has a high prevalence and is related to a decrease in the quality of life and the development of various complications of DM. Despite the significant number of assumptions about the mechanisms of the hypoglycemia unawareness development, the most proven is the adaptation of the brain to hypoglycemia, and the development of autonomic dysfunction associated with hypoglycemia.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром нарушения распознавания гипогликемий имеет высокую распространенность и взаимосвязь со снижением качества жизни и развитием различных осложнений СД. Несмотря на значительное количество предположений о механизмах развития нераспознанных гипогликемий, наиболее доказанным является адаптация головного мозга к гипогликемии и развитие автономной дисфункции, ассоциированной с гипогликемией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9 (доп.). М., 2019. С. 62–63.
2. Freeland B. Hypoglycemia in diabetes mellitus // Home Healthcare Now. 2017. Vol. 35 (8). P. 414–419.
3. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G. et al. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes // Clin. Epidemiol. 2017. Vol. 9. P. 291–296.
4. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 1: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2019. С. 351–357.
5. Demir G., Özen S., Çetin H., Darcan Ş., Gökşen D. Effect of education on impaired hypoglycemia awareness and glycemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2019. Vol. 11 (2). P. 189–195.
6. Ионова Т.И., Один В.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Изучение качества жизни и симптомов гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, как модель пациент-ориентированного подхода // Сахарный диабет. 2015. № 18 (4). С. 48–58.
7. Hatle H., Bjorgaas M.R., Rø T.B., Olsen S.E., Åsvold B.O. Fear of hypoglycemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in type 1 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 137. P. 213–220.
8. Hendrieckx C., Hagger V., Jenkins A. et al. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31 (3). P. 577–582.
9. Lamounier R.N., Geloneze B., Leite S.O. et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil // Diabetol. Metab. Syndr. 2018. Vol. 10: 83.
10. Pedersen-Bjergaard U., Aronson R., Gydesen H. et al. Hypoglycaemia awareness and risk of severe hypoglycaemia in the Global HAT study of type 1 and type 2 diabetes // Proceedings of the IDF Congress. Abu Dhabi, 2017, 4–8 Dec.
11. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: Эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // Сахарный диабет. 2018. № 21 (6). С. 513–523.
12. Martín-Timón I., del Cañizo-Gómez F.J. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients // World J. Diabetes. 2015. Vol. 6 (7). P. 912–926.
13. Cardona S., Gomez P.C., Vellanki P. et al. Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes // BMJ Open Diab Res Care. 2018. Vol. 6 (1): e000607.
14. Рева И.А., Бондарь И.А. Атипичные гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне инсулинотерапии // Авиценна – 2020: Материалы XI Рос. (итоговой) науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых: в 2 т. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. Т. 1. С. 148–149.
15. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies // J. Diabetes Investig. 2020. Vol. 11 (6). P. 1388–1402.

REFERENCES

1. Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. (eds.) (2019). *Standards of Specialized Diabetes Care*. 9th ed. (revised). Moscow, 62–63. (In Russ.)
2. Freeland B. (2017). Hypoglycemia in diabetes mellitus. *Home Healthcare Now.*, 35 (8), 414–419.
3. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G. et al. (2017). Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin. Epidemiol.*, 9, 291–296.
4. Gardner D., Shobek D. (2019). *Basic and Clinical Endocrinology*. Book 1 (G.A. Melnichenko et al., Trans. from Engl.). Moscow, 351–357.
5. Demir G., Özen S., Çetin H., Darcan Ş., Gökşen D. (2019). Effect of education on impaired hypoglycemia awareness and glycemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 11 (2), 189–195.
6. Ionova T.I., Odin V.I., Nikitina T.P., Kurbatova K.A. (2015). The value of patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy: assessment of quality of life and hypoglycemia problems. *Diabetes Mellitus*, 18 (4), 48–58.
7. Hatle H., Bjorgaas M.R., Rø T.B., Olsen S.E., Åsvold B.O. (2018). Fear of hypoglycemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 137, 213–220.
8. Hendrieckx C., Hagger V., Jenkins A. et al. (2017). Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J. Diabetes Complications*, 31 (3), 577–582.
9. Lamounier R.N., Geloneze B., Leite S.O. et al. (2018). Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 10, 83.
10. Pedersen-Bjergaard U., Aronson R., Gydesen H. et al. (2017). Hypoglycaemia awareness and risk of severe hypoglycaemia in the Global HAT study of type 1 and type 2 diabetes. *Proceedings of the IDF Congress. Abu Dhabi*, 4–8 Dec.
11. Klimontov V.V. (2018). Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: Epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes Mellitus*, 21 (6), 513–523. (In Russ.)
12. Martín-Timón I., del Cañizo-Gómez F.J. (2015). Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J. Diabetes*, 6 (7), 912–926.
13. Cardona S., Gomez P.C., Vellanki P. et al. (2018). Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*, 6 (1), e000607.
14. Reva I.A., Bondar I.A. (2020). Atypical hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of insulin therapy. *Avicenna – 2020: Materials of the XI Russian (final) scientific-practical conf. with international participation of students and young scientists: in 2 vol. Novosibirsk*, vol. 1, 148–149. (In Russ.)
15. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. (2020). Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J. Diabetes Investig.*, 11 (6), 1388–1402.

16. McNeilly A.D., McCrimmon R.J. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61 (4). P. 743–750.
17. Alkhatatbeh M.J., Abdalqader N.A., Alqudah M.A.Y. Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus // *Curr. Diabetes Rev.* 2019. Vol. 15 (5). P. 407–413.
18. Rickels M.R. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes // *Ann. NY Acad. Sci.* 2019. Vol. 1454 (1). P. 68–79.
19. Dunn J.T., Choudhary P., Teh M.M. et al. The impact of hypoglycaemia awareness status on regional brain responses to acute hypoglycaemia in men with type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. P. 1676–1687.
20. Duarte J.M.N., Morgenthaler F.D., Gruetter R. Glycogen supercompensation in the rat brain after acute hypoglycemia is independent of glucose levels during recovery // *Neurochem. Res.* 2017. Vol. 42 (6). P. 1629–1635.
21. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes // *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55 (12). P. 9075–9088.
22. Shah M., Addison A., Wang P., Zhu W., Chan O. Recurrent glucose deprivation leads to the preferential use of lactate by neurons in the ventromedial hypothalamus // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 316 (5). P. E948–E955.
23. Hwang J.J., Parikh L., Lacadie C. et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128 (4). P. 1485–1495.
24. Carey M., Gospin R., Goyal A. et al. Opioid receptor activation impairs hypoglycemic counterregulation in humans // *Diabetes*. 2017. Vol. 66 (11). P. 2764–2773.
25. Lontchi-Yimagou E., You J.Y., Carey M. et al. Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure // *J. Investig. Med.* 2018. Vol. 66. P. 641–647.
26. Roopan S., Larsen E.R. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review // *Acta Neuropsychiatr.* 2017. Vol. 29 (3). P. 127–139.
27. George P.S., Tavendale R., Palmer C.N., McCrimmon R.J. Diazoxide improves hormonal counterregulatory responses to acute hypoglycemia in long-standing type 1 diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64 (6). P. 2234–2241.
28. Rhyu Y.A., Jang J.Y., Park S. et al. Impaired cortisol and growth hormone counterregulatory responses among severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019. Vol. 34 (2). P. 187–194.
29. Verberne A.J.M., Korim W.S., Sabetghadam A., Llewellyn-Smith I.J. Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 173 (9). P. 1425–1437.
30. Munding T.O., Mei Q., Foulis A.K. Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained, and islet-selective loss of sympathetic nerves // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. P. 2322–2330.
31. Brissova M., Haliyur R., Saunders D. et al. α Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes // *Cell Rep.* 2018. Vol. 22 (10). P. 2667–2676.
32. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки
16. McNeilly A.D., McCrimmon R.J. (2018). Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*, 61 (4), 743–750.
17. Alkhatatbeh M.J., Abdalqader N.A., Alqudah M.A.Y. (2019). Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.*, 15 (5), 407–413.
18. Rickels M.R. (2019). Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1454 (1), 68–79.
19. Dunn J.T., Choudhary P., Teh M.M. et al. (2018). The impact of hypoglycaemia awareness status on regional brain responses to acute hypoglycaemia in men with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 61, 1676–1687.
20. Duarte J.M.N., Morgenthaler F.D., Gruetter R. (2017). Glycogen supercompensation in the rat brain after acute hypoglycemia is independent of glucose levels during recovery. *Neurochem. Res.*, 42 (6), 1629–1635.
21. Rehni A.K., Dave K.R. (2018). Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes. *Mol. Neurobiol.*, 55 (12), 9075–9088.
22. Shah M., Addison A., Wang P., Zhu W., Chan O. (2019). Recurrent glucose deprivation leads to the preferential use of lactate by neurons in the ventromedial hypothalamus. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, 316 (5), E948–E955.
23. Hwang J.J., Parikh L., Lacadie C. et al. (2018). Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J. Clin. Invest.*, 128 (4), 1485–1495.
24. Carey M., Gospin R., Goyal A. et al. (2017). Opioid receptor activation impairs hypoglycemic counterregulation in humans. *Diabetes*, 66 (11), 2764–2773.
25. Lontchi-Yimagou E., You J.Y., Carey M. et al. (2018). Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure. *J. Investig. Med.*, 66, 641–647.
26. Roopan S., Larsen E.R. (2017). Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.*, 29 (3), 127–139.
27. George P.S., Tavendale R., Palmer C.N., McCrimmon R.J. (2015). Diazoxide improves hormonal counterregulatory responses to acute hypoglycemia in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*, 64 (6), 2234–2241.
28. Rhyu Y.A., Jang J.Y., Park S. et al. (2019). Impaired cortisol and growth hormone counterregulatory responses among severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 34 (2), 187–194.
29. Verberne A.J.M., Korim W.S., Sabetghadam A., Llewellyn-Smith I.J. (2016). Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *Br. J. Pharmacol.*, 173 (9), 1425–1437.
30. Munding T.O., Mei Q., Foulis A.K. (2016). Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained, and islet-selective loss of sympathetic nerves. *Diabetes*, 65, 2322–2330.
31. Brissova M., Haliyur R., Saunders D. et al. (2018). α Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes. *Cell Rep.*, 22 (10), 2667–2676.
32. Klimontov V.V., Myakina N.E. (2014). Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of

- качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76–82.
33. Аметов А.С., Абаева Ф.Т. Влияние гипогликемии и выраженной вариабельности гликемии на течение сахарного диабета типа 2 // CardioСоматика. 2012. Т. 3, № 4. С. 70–72.
 34. Henriksen M.M., Faerch L., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard P. Long-term prediction of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: is it really possible? // J. Diabetes Sci. Technol. 2016. Vol. 10 (6). P. 1230–1235.
 35. Lin Y.K., Hung M., Sharma A. et al. Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes // Endocr. Pract. 2019. Vol. 25 (6). P. 517–525.
 36. Johnson-Rabbett B., Seaquist E.R. Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review // J. Diabetes. 2019. Vol. 11 (9). P. 711–718.
 37. Zinman B., Marso S.P., Christiansen E. et al. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience // Diabetes Care. 2018. Vol. 41 (8). P. 1783–1791.
 38. da Silva T.P.B., Rolim L.C., de Camargo Sallum Filho C.F. et al. Impaired awareness of hypoglycemia is associated with progressive loss of heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. 2015. Vol. 7 (1). P. 63–67.
 39. Yan D., Cai Y., Luo J. et al. FOXO1 contributes to diabetic cardiomyopathy via inducing imbalanced oxidative metabolism in type 1 diabetes // J. Cell Mol. Med. 2020. Vol. 24 (14). P. 7850–7861.
 40. Cortassa S., Caceres V., Tocchetti C.G. et al. Metabolic remodelling of glucose, fatty acid and redox pathways in the heart of type 2 diabetic mice // J. Physiol. Vol. 598 (7). P. 1393–1415.
 41. Паньков В.И. Клинические аспекты гипогликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Междунар. эндокринол. журн. 2011. № 5 (37). С. 91–100.
 42. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications // J. Diabetes Res. 2020. Vol. 2020: 7489795.
 43. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при сахарном диабете // Психиатрия. 2018. № 1 (77). С. 51–59.
 44. Perea V., Bertran B., Bellart J. et al. Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. 2019. Vol. 35 (7): e3176.
 - glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*, 2, 76–82.
 33. Ametov A.S., Abaeva F.T. (2012). Influence of hypoglycemia and severe glycemic variability on the course of type 2 diabetes. *CardioSomatics*, 3(4), 70–72. (In Russ.)
 34. Henriksen M.M., Faerch L., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard P. (2016). Long-term prediction of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: is it really possible? *J. Diabetes Sci. Technol.*, 10 (6), 1230–1235.
 35. Lin Y.K., Hung M., Sharma A. et al. (2019). Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes. *Endocr. Pract.*, 25 (6), 517–525.
 36. Johnson-Rabbett B., Seaquist E.R. (2019). Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review. *J. Diabetes*, 11 (9), 711–718.
 37. Zinman B., Marso S.P., Christiansen E. et al. (2018). Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience. *Diabetes Care*, 41 (8), 1783–1791.
 38. da Silva T.P.B., Rolim L.C., de Camargo Sallum Filho C.F. et al. (2015). Impaired awareness of hypoglycemia is associated with progressive loss of heart rate variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 7 (1), 63–67.
 39. Yan D., Cai Y., Luo J. et al. (2020). FOXO1 contributes to diabetic cardiomyopathy via inducing imbalanced oxidative metabolism in type 1 diabetes. *J. Cell Mol. Med.*, 24 (14), 7850–7861.
 40. Cortassa S., Caceres V., Tocchetti C.G. et al. Metabolic remodelling of glucose, fatty acid and redox pathways in the heart of type 2 diabetic mice. *J. Physiol.*, 598 (7), 1393–1415.
 41. Pankiv V.I. (2011). Clinical aspects of hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 5 (37), 91–100.
 42. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. (2020). Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J. Diabetes Res.*, 2020, 7489795.
 43. Levin O.S., Chimagomedova A.Sh. (2018). Cognitive impairments in diabetes mellitus. *Psychiatry*, 1 (77), 51–59. (In Russ.)
 44. Perea V., Bertran B., Bellart J. et al. (2019). Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 35 (7), e3176.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рева Инна Александровна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Бондарь Ирина Аркадьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный эндокринолог Сибирского федерального округа.

ABOUT THE AUTHORS

Inna A. Reva — Clinical Resident, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University.

Irina A. Bondar — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University; Chief Endocrinologist, Siberian Federal District.

Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы

Е.Н. Воропаева¹, О.В. Березина², М.И. Чуркина², Т.И. Поспелова², А.А. Лызлова³, В.Н. Максимов¹

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия обнаружено, что микроРНК участвуют практически во всех клеточных процессах, в том числе в развитии опухолей.

В представленном обзоре рассмотрена молекулярно-генетическая характеристика ряда микроРНК, функционирующих при нормальном кроветворении, нарушение экспрессии которых показано при развитии лимфопролиферативных заболеваний. Приведены последние опубликованные результаты исследований по диагностическому, прогностическому и клиническому значению метилирования генов рассматриваемых микроРНК при злокачественных новообразованиях системы крови.

Ключевые слова: микроРНК, гемобластозы, метилирование, miR-129, miR-342, miR-196b, miR-9, miR-126, miR-137.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Березина О.В., Чуркина М.И., Поспелова Т.И., Лызлова А.А., Максимов В.Н. Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 108–133. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-108-133

Aberrant expression and methylation of individual microRNAs genes in lymphoproliferative diseases: a literature review

E.N. Voropaeva¹, O.V. Berezina², M.I. Churkina², T.I. Pospelova², A.A. Lyzlova³, V.N. Maksimov¹

¹Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

²Novosibirsk State Medical University

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

ABSTRACT

In recent decades, it has been found that microRNAs are involved in almost all cellular processes, including the development of tumors.

In this paper, we consider the molecular genetic characteristics of a number of microRNAs that function in normal hematopoiesis, whose expression is impaired in the development of lymphoproliferative diseases. The last published results of

Поступила в редакцию 23.06.2021
Прошла рецензирование 20.09.2021
Принята к публикации 11.10.2021

Автор, ответственный за переписку
Чуркина Мария Игоревна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: nats.sagan@yandex.ru

Received 23.06.2021
Revised 20.09.2021
Accepted 11.10.2021

Corresponding author
Maria I. Churkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nats.sagan@yandex.ru

studies on the diagnostic, prognostic and clinical significance of gene methylation considered by microRNAs in malignant neoplasms of the blood system are presented.

Keywords: microRNA, hemoblastosis, methylation, miR-129, miR-342, miR-196b, miR-9, miR-126, miR-137.

Citation example: Voropaeva E.N., Berezina O.V., Churkina M.I., Pospelova T.I., Lyzlova A.A., Maksimov V.N. (2021). Aberrant expression and methylation of individual microRNAs genes in lymphoproliferative diseases: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 108–133. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-108-133

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК (miRNAs, miRs) являются негативными регуляторами экспрессии генов у млекопитающих. По данным оценок с привлечением биоинформационных методов, они могут участвовать в регуляции уровня более 90 % белков [1].

Номенклатура микроРНК имеет свои особенности, и со временем она все больше детализируется и уточняется. Так, например, в названии hsa-mir-34a частица hsa свидетельствует о том, что речь идет о микроРНК человека, mir — о том, что описываемая последовательность является молекулой-предшественницей, в то время как частица miR обозначает уже зрелые микроРНК. Полностью идентичным или с высокой степенью гомологии микроРНК присваивается один и тот же номер с добавлением букв или цифр. Поэтому первое число в названии — это номер семейства, который присваивался по мере его открытия и описания. К последовательностям, которые отличаются по нескольким нуклеотидам, добавляются буквы (a, b, c и т.д.), а к идентичным последовательностям, закодированным в различных регионах генома, добавляются цифры (1, 2, 3 и т.д.) [2].

Гены микроРНК могут располагаться группами и транскрибироваться полицистромами. Зрелые молекулы образуются в результате последовательного созревания (процессинга). Транскрибируемая на первом этапе длинная (около 200 пар нуклеотидов (п.н.)) pri-microRNA (при-микроРНК) под действием комплекса белков с участием ядерной РНКазы III Drosha укорачивается до pre-microRNA (пре-микроРНК) длиной около 60–70 п.н. Белком экспортином-5 последняя из ядра доставляется в цитоплазму. Там, с помощью фермента Dicer, она укорачивается до 20–25 п.н. и превращается в зрелую двухцепочечную микроРНК. После разрезания «доминирующая» 5'-цепь при помощи белка Ago (Argonaute) включается в состав РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC — RNA-induced silencing complex), в то время как 3'-цепь разрушается.

В составе комплекса RISC микроРНК могут связываться с комплементарными им MRE

INTRODUCTION

MicroRNAs (miRNAs, miRs) are negative regulators of gene expression in mammals. According to estimates using bioinformatic methods, they can participate in the regulation of the level of more than 90% of proteins [1].

The nomenclature of microRNAs has its own characteristics, and over time it is more and more detailed and refined. For example, in the name hsa-mir-34a, the hsa indicates that we are talking about human microRNA, the mir indicates that the described sequence is a precursor molecule, while the miR designates mature microRNAs. MicroRNAs that are completely identical or with a high degree of homology, are assigned the same number with the addition of letters or numbers. Therefore, the first number in the name is the family number, which was assigned as it was discovered and described. Letters (a, b, c, etc.) are added to sequences that differ in several nucleotides, and numbers (1, 2, 3, etc.) are added to the identical sequences encoded in different regions of a genome [2].

MicroRNA genes can be arranged in groups and transcribed by polycistrons. Mature molecules are formed by successive maturation (processing). The long (about 200 base pairs (bp)) pri-microRNA (pri-microRNA) transcribed at the first stage under the action of a complex of proteins with the participation of the nuclear RNase III Drosha is shortened to pre-microRNA long about 60–70 bp. By protein exportin-5, the latter is delivered from the nucleus to the cytoplasm. There, with the help of the Dicer enzyme, it is shortened to 20–25 bp and turns into a mature double-stranded microRNA. After cutting, the “dominant” 5'-chain with the Ago protein (Argonaute) is incorporated into the RNA-induced silencing complex (RISC), while the 3'-chain is destroyed.

As part of the RISC complex, microRNAs can bind to complementary MREs (microRNA response elements) on the 3'-untranslated region of messenger RNA (mRNA) of target genes and cause their degradation or translation repression. Thus, the RISC complex can disrupt the initiation of translation, slow down the elongation of the amino acid

(microRNA response elements) на 3'-нетранслируемой области матричной РНК (м-РНК) генов-мишеней и вызывать их деградацию или репрессию трансляции. Так, комплекс RISC может нарушать начало трансляции, замедлять элонгацию аминокислотной цепи, вызывать быстрое отделение рибосомы или протеолиз образующегося белка [3].

Последовательность микроРНК со 2-го по 8-й нуклеотид называют «ключевой», поскольку именно она важна для комплементарного распознавания мишени. Полная или частичная комплементарность между 3'-нетранслируемой областью м-РНК и ключевой последовательностью микроРНК делает возможным посадку комплекса RISC. Следует отметить, что мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в 3'-нетранслируемых последовательностях генов-мишеней нарушают взаимодействие с микроРНК [4].

Показано, что некоторые микроРНК работают как буферы случайных изменений экспрессии, возникающих из-за стохастических событий в транскрипции, трансляции и стабильности белка [5]. Эволюционно старые и наиболее консервативные микроРНК экспрессируются на более высоких уровнях, а изменения в их экспрессии с высокой долей вероятности приведут к патологическим фенотипам [6].

Идентификация мишеней микроРНК и их регуляторных петель в настоящее время остается одной из самых важных задач в клеточной биологии, поскольку они могут быть контекстно-зависимыми, т.е. различаться в клетках различного типа [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор вопросов, касающихся нарушения экспрессии и метилирования генов ряда микроРНК и их роли в развитии лимфопролиферативных заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семейство микроРНК miR-129

Семейство предшественников микроРНК miR-129 человека включает в себя два члена — гены *MIR-129-1* и *MIR-129-2*, расположенные в хромосомном участке 7q32 и внутригенном локусе 11p11.2 (геном-хозяином является *EST*) соответственно [7, 8]. Большое значение данные микроРНК имеют в регуляции пролиферации, апоптоза, адгезии, миграции и инвазии клеток, а также множественной лекарственной резистентности опухолей [9, 10]. Так, показано, что

chain, and cause rapid separation of the ribosome or proteolysis of the resulting protein [3].

The sequence of microRNA from the 2nd to the 8th nucleotide is called “key,” since it is this sequence that is important for complementary target recognition. The complete or partial complementarity between the 3'-untranslated region of mRNA and the key sequence of miRNA makes it possible of entry of the RISC complex. It should be noted that mutations and single nucleotide polymorphisms in the 3'-untranslated sequences of target genes disrupt the interaction with microRNAs [4].

It has been shown that some miRNAs act as buffers of random changes in expression arising from stochastic events in transcription, translation, and protein stability [5]. Evolutionarily the oldest and most conserved miRNAs are expressed at higher levels, and changes in their expression will most likely lead to pathological phenotypes [6].

The identification of microRNA targets and their regulatory loops currently remains one of the most important tasks in cell biology, since they can be context-sensitive, i.e., differ in cells of various types [5].

AIM OF THE RESEARCH

A review of issues related to disorder of expression and methylation of genes of a number of microRNAs and their role in the development of lymphoproliferative diseases.

RESULTS

The miR-129 family

The family of human miR-129 microRNA precursors includes two members, *MIR-129-1* and *MIR-129-2* genes, located in the 7q32 chromosomal region and the 11p11.2 locus (the host genome is *EST*) respectively [7, 8]. These miRNAs are of great importance in the regulation of proliferation, apoptosis, adhesion, migration, and invasion of cells, as well as multidrug resistance of tumors [9, 10]. Thus, it has been shown that an increase in the expression of miR-129 in a lung adenocarcinoma cell culture leads to a cell cycle arrest followed by cell death [11].

The targets of miR-129 are mRNAs of a number of oncogenes (Table 1), the most studied of which are *CDK6*, *PDGFRA*, *FOXP1*, *HMGB1* and transcription factors of stem (including hematopoietic) cells *SOX4*, *EIF2C3*, and *CAMTA1* [7, 12, 13]. Thus, *CDK6*, interacting with cyclin D1, leads to the transition of the cell cycle from G1 phase to phase S. *SOX4* (B-cell transcription factor) regulates a number of genes, including microRNAs genes responsible for proliferation, survival, and inhibition of apoptosis in tumors,

повышение экспрессии miR-129 в культуре клеток аденокарциномы легкого приводит к остановке клеточного цикла с последующей гибелью клеток [11].

Мишенями miR-129 являются м-РНК ряда онкогенов (табл. 1), наиболее изученными из которых являются *CDK6*, *PDGFRA*, *FOXP1*, *HMGB1* и транскрипционные факторы стволовых (в том числе гемопоэтических) клеток *SOX4*, *EIF2C3* и *SAMTA1* [7, 12, 13]. Так, *CDK6*, взаимодействуя с циклином D1, приводит к переходу клеточного цикла из фазы G1 в фазу S. *SOX4* (транскрипционный фактор В-клеток) регулирует ряд генов, в том числе и генов микроРНК, ответственных за пролиферацию, выживаемость и ингибирование апоптоза в опухолях, а *PDGFRA*, *HMGB1* и *FOXP1* важны для мезенхимально-эндотелиального перехода [8, 14, 15].

Недавно было описано, что мишенями miR-129 являются ко-активаторы транскрипционных факторов TEAD семейства YAP и TAZ, которые необходимы для транскрипции ряда онкогенов, в том числе *C-MYC* [16].

Первые сообщения о сниженной экспрессии miR-129 при опухолях (медуллобластоме, недифференцированном раке желудка, колоректальной карциноме и аденокарциноме легких) появились в начале 2000-х годов [8]. Тогда же было показано, что подавление экспрессии микроРНК семейства miR-129 может происходить путем эпигенетических механизмов, а именно метилирования *MIR-129-2* [9, 17–19]. CpG-островки присутствуют в непосредственной близости от промотора именно данного гена, но не гена *MIR-129-1* [7]. Последний располагается в ломке сайта *FRA7H* на 7-й хромосоме и часто утрачивается при опухолях. В экспериментах на культурах клеток карцином толстого кишечника и молочной железы применение 5-азациитидина приводило к восстановлению экспрессии miR-129 и замедлению роста клеток опухолей, что является еще одним показателем онкосупрессорной функции данного семейства микроРНК и важности эпигенетической регуляции его транскрипции [11, 19, 20].

L. Koens et al. сообщали о том, что экспрессия miR-129 снижена при первичной диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) *leg-type*. При этом особо выраженное ее снижение наблюдалось при подтипе опухоли из активированных В-клеток в сравнении с подтипом из клеток зародышевого центра [21].

При гемобластозах низкая экспрессия miR-129, так же как и при солидных новообразо-

while *PDGFRA*, *HMGB1* and *FOXP1* are important for the mesenchymal-endothelial transition [8, 14, 15].

Recently, it was described that the targets of miR-129 are co-activators of the YAP and TAZ family of TEAD transcription factors, which are required for the transcription of a number of oncogenes, including *C-MYC* [16].

The first reports of decreased expression of miR-129 in tumors (medulloblastoma, undifferentiated gastric cancer, colorectal carcinoma, and adenocarcinoma of the lungs) appeared in the early 2000s [8]. At the same time, it was shown that the suppression of expression of miRNAs of the miR-129 family can occur through epigenetic mechanisms, namely, methylation of *MIR-129-2* [9, 17–19]. CpG islands are present in the immediate vicinity of the promoter of this particular gene, but not the *MIR-129-1* gene [7]. The latter is located in the *FRA7H* fragile site on chromosome 7 and is often lost in tumors. In experiments on cell cultures of colon and breast carcinomas, the use of 5-azacytidine led to the restoration of miR-129 expression and slowing down of tumor cell growth, which is another indicator of tumor suppression function of this miRNAs family and the importance of epigenetic regulation of its transcription [11, 19, 20].

L. Koens et al. reported that the expression of miR-129 is reduced in primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), *leg-type*. At the same time, a particularly pronounced decrease in it was observed with the subtype of the tumor from activated B cells in comparison with the subtype from the cells of the germinal center [21].

In hemoblastoses, low expression of miR-129, as in solid neoplasms, is often associated with methylation of *MIR-129-2*, which is more characteristic of lymphoid, but not myeloid, tumors [9]. In normal hematopoietic cells, methylation of the *MIR-129-2* gene has not been described [7, 22].

Epigenetic inactivation of *MIR-129-2* has been studied on cell lines of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphomas (NHL), as well as in cells from patients with acute and chronic leukemia, lymphomas, and monoclonal gammopathies. All five lymphoma cell lines and seven of the eight of multiple myeloma (MM) cell lines had a methylated gene. In primary tumor samples, methylation of *MIR-129-2* was absent in acute myeloid leukemia (AML) and chronic myeloid leukemia (CML), but was detected in 38.0–45.9% of cases of chronic lymphocytic leukemia (CLL), 49.5% of cases of multiple myeloma and 59.1% of cases of non-Hodgkin's lymphomas. The frequency of detection of gene methylation was

ваниях, часто связана с метилированием *MIR-129-2*, что является более характерным для лимфоидных, но не миелоидных опухолей [9]. В нормальных гемопоэтических клетках метилирование гена *MIR-129-2* не описано [7, 22].

Эпигенетическая инактивация *MIR-129-2* изучалась на клеточных линиях множественной миеломы и неходжкинских лимфом, а также в клетках от пациентов с острыми и хроническими лейкозами, лимфомами и моноклональными гаммапатиями. Все пять клеточных линий лимфом и семь из восьми клеточных линий множественной миеломы (ММ) имели метилированный ген. В первичных опухолевых образцах метилирование *MIR-129-2* отсутствовало при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и хроническом миелолейкозе (ХМЛ), но обнаруживалось в 38.0–45.9 % случаев хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), 49.5 % случаев множественной миеломы и 59.1 % случаев неходжкинских лимфом (НХЛ). Частота выявления метилирования гена была сравнима при опухолях В-, Т- и НК-клеточного происхождения. При этом метилирование *MIR-129-2* было связано с метилированием гена *MIR-203*, а обработка клеточных линий лимфомы зоны мантии деметилирующими агентами приводила к восстановлению уровня зрелой микроРНК, а также ингибировала клеточную пролиферацию и усиливала гибель клеток [7, 22]. Предполагается, что метилирование *MIR-129-2* является важным событием, связанным с трансформацией моноклональной гаммапатии неясного генеза в симптоматическую множественную миелому [7].

МикроРНК miR-342

Ген *MIR-342* расположен в 3-м интроне гена-хозяина *EVL*, локализованного в 14q32 [23]. Кодированная им микроРНК miR-342 имеет длину 21 п.н. и выполняет опухолесупрессорную функцию путем ингибирования клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и инвазии [23–30], воздействуя на такие матричные РНК мишени, как FOXQ1, DNMT1, MYC, Runx2 и IKK-γ. Также miR-342 участвует в регуляции м-РНК MCT1. Высокий уровень MCT1 рассматривается как один из признаков агрессивности различных злокачественных новообразований. Данный белок изменяет метаболический гомеостаз, способствует более высокому потреблению лактата клетками, гликолитическому фенотипу опухоли и ослаблению иммунных ответов [31].

В клетках лимфом опухолесупрессорная функция miR-342 была продемонстрирована ингиби-

comparable in tumors of B, T, and NK cell origin. At the same time, methylation of *MIR-129-2* was associated with methylation of the *MIR-203* gene, and treatment of cell lines of lymphoma of the mantle zone with demethylating agents led to the restoration of the level of mature miRNA, and also inhibited cell proliferation and increased cell death [7, 22]. It is assumed that methylation of *MIR-129-2* is an important event associated with the transformation of monoclonal gammopathy of unknown origin into symptomatic multiple myeloma [7].

miR-342

The *MIR-342* gene is located in the 3rd intron of the host gene *EVL* localized at 14q32 [23]. Encoded by it, miR-342 has a length of 21 bp and performs a tumor suppressor function by inhibiting cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion [23–30], acting on such target messenger RNAs as FOXQ1, DNMT1, MYC, Runx2, and IKK-γ. Also miR-342 is involved in the regulation of MCT1 mRNA. A high level of MCT1 is considered as one of the signs of aggressiveness of various malignant neoplasms. This protein alters metabolic homeostasis, promotes a higher lactate consumption by cells, a glycolytic phenotype of a tumor, and a weakening of immune responses [31].

In lymphoma cells, the tumor suppressive function of miR-342 has been demonstrated by inhibition of autophagy, cell proliferation, and increased cell death, as well as a decrease in DNMT1 expression [23].

A decrease in miR-342 expression has been shown in various types of epithelial tumors, such as adenocarcinoma and non-small cell lung cancer, renal, colon, breast carcinomas, as well as gliomas [32–36]. Given the presence of a promoter-associated CpG island of the host gene, it is assumed that transcription of *MIR-342* is co-regulated by methylation of the *EVL* promoter region [23, 28, 37].

Methylation of *EVL/MIR-342* was studied in lymphoproliferative tumors and was found in 5 out of 10 lymphoma cell lines and in 3 out of 15 multiple myeloma cell lines. In this case, methylation was tumor-specific, since it was absent in healthy tissues — samples of peripheral blood and the tonsils. In cell lines with a completely methylated gene, treatment with 5-azacytidine led to demethylation of the promoter and re-expression of miR-342 and *EVL* (see Table 1) [23].

In primary tumor samples, *EVL/MIR-342* was methylated more often in B-cell lymphomas (68.7%) than in T-cell lymphomas (24.2%) and multiple myeloma (5.6%), and was associated with lower gene

рованием аутофагии, клеточной пролиферации и увеличением клеточной гибели, а также снижением экспрессии DNMT1 [23].

Снижение экспрессии miR-342 показано при различных типах эпителиальных опухолей, таких как аденокарцинома и немелкоклеточный рак легких, карцинома почек, толстой кишки, молочной железы, а также глиомах [32–36]. Учитывая наличие промотор-ассоциированного CpG-островка гена-хозяина, предполагается, что транскрипция *MIR-342* ко-регулируется путем метилирования промоторного участка *EVL* [23, 28, 37].

Метилирование *EVL/MIR-342* было изучено при лимфопролиферативных опухолях и обнаружено в 5 из 10 изученных клеточных линий лимфом и в 3 из 15 линий множественной миеломы. При этом метилирование носило опухолеспецифичный характер, поскольку отсутствовало в здоровых тканях — образцах периферической крови и миндалин. В клеточных линиях с полностью метилированным геном обработка 5-азациитидином приводила к деметилированию промотора и реэкспрессии miR-342 и *EVL* (см. табл. 1) [23].

В первичных образцах опухолей *EVL/MIR-342* был метилирован чаще при В-клеточных лимфомах (68.7 %), чем Т-клеточных (24.2 %) и множественной миеломе (5.6 %), и был связан с более низкой экспрессией генов [23, 38]. При моноклональных гаммапатиях метилирование *EVL/MIR-342* было обнаружено на всех стадиях миеломогенеза, включая моноклональную гаммапатию неясного генеза, впервые диагностированную и рецидивирующую множественную миелому [28].

Следует отметить, что ген *MIR-342* локализован в 14q32, где также располагается энхансер гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Данный локус часто является точкой разрыва при рекуррентных хромосомных транслокациях t(11;14) и t(14;16), наблюдаемых при гемобластозах [39]. Кроме того, транслокации с вовлечением 14q32 в сочетании с метилированием *EVL/MIR-342* приводит к биаллельной инактивации miR-342, согласно двухударной гипотезе канцерогенеза Кнудсона. В том же локусе в межгенном пространстве расположен ген другой онкосупрессорной микроРНК — *MIR-203*, часто супрессированной путем aberrантного метилирования ДНК. Таким образом, микроРНК, локализованная в 14q32, будь то интронная или интергенная, может регулироваться метилированием промоторной ДНК [38].

expression [23, 38]. In monoclonal gammopathies, *EVL/MIR-342* methylation was detected at all stages of myelomogenesis, including monoclonal gammopathy of undetermined significance, newly diagnosed and recurrent multiple myeloma [28].

It should be noted that the *MIR-342* gene is located in 14q32, where the enhancer of the immunoglobulin heavy chain (IgH) gene is also located. This locus is often a breakpoint in recurrent chromosomal translocations t(11;14) and t(14;16) observed in hemoblastosis [39]. In addition, translocations involving 14q32 in combination with *EVL/MIR-342* methylation result in biallelic inactivation of miR-342, according to Knudson's two-hit hypothesis of carcinogenesis. In the same locus, in the intergenic space, there is a gene for another tumor suppressive miRNA, *MIR-203*, which is often suppressed by aberrant DNA methylation. Thus, miRNA localized in 14q32, whether intronic or intergenic, can be regulated by methylation of promoter DNA [38].

miR-196b

MiRNAs of the miR-196 family are encoded by intergenic regions of three paralogous loci located in clusters of homeobox genes (HOX) [40]. The gene of miR-196b in humans is located in an evolutionarily highly conserved region between the *HOXA9* and *HOXA10* genes on chromosome 7 (7p15.2) [41].

The expression profile of miR-196b differs depending on the type of malignant disease, and information on the role of this miRNA in oncogenesis is contradictory. Studies show that in a number of solid tumors it functions as an oncogene, and in others, as a suppressor of tumor growth (see Table 1) [40, 42–47].

It was shown that during differentiation of CD34+ hematopoietic stem cells *in vitro*, the expression of miR-196b decreased, and transfection of precursor molecules of miR-196a and miR-196b led to down-regulation of *ERG* (transcription factor that is one of the key regulators of embryonic development, cell proliferation, differentiation, angiogenesis, inflammation, and apoptosis), which indicates the role of miR-196b in early hematopoiesis [48–50].

In experiments on gene transfection, S. Bhatia et al. showed that miR-196b induces cell cycle arrest and apoptosis in transformed B cells. They also reported an reciprocal relationship between miR-196b and C-MYC expression in lymphocytes. Using bioinformatics algorithms, the authors suggested that the *BCL-2* gene is a possible target of miR-196b in lymphomas, which is consistent with data on solid neoplasms [43].

Таблица 1. Краткие сведения об описанных микроРНК
Table 1. Brief information about the described miRNAs

МикроРНК MiRNA	Значимые молекулярные мишени Significant molecular targets	Контролируемые биологические процессы Controlled biological processes	Гемобластозы с на- рушением экспрес- сии микроРНК Hemoblastoses with aberrant miRNA expression	Гемобластозы с метилированием гена микроРНК Hemoblastoses with miRNA gene methylation	Источник Source
Семейство miR-129 miR-129 family	SOX4, BCL2, CDK6, MDM4, PDGFRA, FOXF1	Клеточный цикл, свойства стволовости, пролиферация, апоптоз, адгезия, миграция и инвазия Cell cycle, stem properties, proliferation, apoptosis, adhesion, migration and invasion	ХЛЛ CLL	ХЛЛ, НХЛ, ММ CLL, NHL, MM	[7–22]
miR-342	FOXQ1, DNMT1, C-MYC	Аутофагия, пролиферация, миграция и инвазия Autophagy, proliferation, migration and invasion	НХЛ, ММ NHL, MM	НХЛ, ММ NHL, MM	[23–39]
miR-196b	ERG, C-MYC, BCL-2, BCR-ABL1, HOX	Клеточный цикл, апоптоз, пролиферация Cell cycle, apoptosis, proliferation	ОЛЛ, ХМЛ, ОМЛ ALL, CML, AML	ОЛЛ, ХМЛ, ОМЛ ALL, CML, AML	[40–59]
miR-9	IL-6, NF-κB, BCL-6, PRDM1, CXCR4, SOX2, FOX1, FGFR1, VEGF-A, CXCR4, CDK6	Пролиферация, миграция, апоптоз Proliferation, migration, apoptosis	ХМЛ, ОМЛ, ОЛЛ, ЛХ CML, AML, ALL, HL	ХМЛ, ОМЛ, ОЛЛ, ЛХ CML, AML, ALL, HL	[60–76]
miR-126	VEGF-A, CCR1, AKT, SOX2 STAT3, PIK3R2, CXCR4, MDM2	Неоангиогенез, миграция и инвазия, пролиферация, апоптоз, аутофагия Neovascularization, migration and invasion, proliferation, apoptosis, autophagy	ЛМЗС, ОЛЛ, ХЛЛ MCLs, ALL, CLL	Н.д. No data	[77–105]
miR-137	MET, CDK6, RB1, MAPK1/3, EZH2, AKT2, C-KIT, MCL-1	Дифференцировка клеток, пролиферация, апоптоз, клеточный цикл Cell differentiation, proliferation, apoptosis, cell cycle	ОЛЛ, ОМЛ, ММ ALL, AML, MM	ММ	[106–125]

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, НХЛ — неходжкинские лимфомы, ММ — множественная миелома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, ЛМЗС — лимфома мантийной зоны селезенки, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, Н.д. — нет данных.
 Note. CLL — chronic lymphocytic leukemia, NHL — non-Hodgkin's lymphomas, MM — multiple myeloma, ALL — acute lymphoblastic leukemia, HL — Hodgkin's lymphoma, MCLs — mantle cell lymphoma of the spleen, AML — acute myeloid leukemia, CML — chronic myeloid leukemia.

МикроРНК miR-196b

МикроРНК семейства miR-196 кодируются межгенными областями трех паралогичных локусов, расположенных в кластерах гомеобокс-генов (HOX) [40]. Ген miR-196b у человека расположен в эволюционно высококонсервативной области между генами *HOXA9* и *HOXA10* на 7-й хромосоме (7p15.2) [41].

Профиль экспрессии miR-196b различается в зависимости от типа злокачественного заболевания, а сведения о роли данной микроРНК в онкогенезе противоречивы. Исследования показывают, что при ряде солидных опухолей она функционирует как онкоген, а при других — как супрессор опухолевого роста (см. табл. 1) [40, 42–47].

Показано, что при дифференцировке CD34+ стволовых кроветворных клеток *in vitro* экспрессия miR-196b снижалась, а трансфекция молекул-предшественниц miR-196a и miR-196b приводила к даун-регуляции *ERG* (транскрипционный фактор — один из ключевых регуляторов эмбрионального развития, клеточной пролиферации, дифференцировки, ангиогенеза, воспаления и апоптоза), что указывает на роль miR-196b в раннем гемопоэзе [48–50].

В экспериментах по трансфекции генов S. Bhatia et al. показали, что miR-196b индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз трансформированных В-клеток. Они также сообщили об обратной связи между экспрессией miR-196b и C-MYC в лимфоцитах. С использованием биоинформационных алгоритмов авторы предположили, что ген *BCL-2* является возможной мишенью miR-196b при лимфомах, что согласуется с данными по солидным новообразованиям [43].

Таким образом, в настоящее время известно несколько мишеней miR-196b, значимых в патогенезе новообразований системы крови. Так, HOX-гены (*HOXA9*, *HOXB7*, *HOXA9*, *MEIS* и *HOXC8*) и участники сигнального пути PI3K/AKT/mTOR регулируются нацеливанием miR-196b на 3'-НТП их м-РНК. Кроме того, мишенями данной микроРНК являются транскрипционные факторы FOS и C-MYC, а также FAS, BCR-ABL1, BCL-2 и другие онкогены [40, 41, 44–46, 51, 52].

Данные о роли miR-196b в патогенезе гемобластозов также противоречивы [53]. Было показано, что miR-196b вносит свой вклад в патогенез некоторых типов лейкозов, а при остром миелоидном лейкозе высокая экспрессия miR-196b неблагоприятно влияет на прогноз [54].

Однако другие авторы указывают, что уровень miR-196b был значительно снижен как в клетках

Thus, at present, several miR-196b targets are known that are significant in the pathogenesis of neoplasms of the blood system. In this manner, HOX genes (*HOXA9*, *HOXB7*, *HOXA9*, *MEIS*, and *HOXC8*) and participants in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway are regulated by targeting miR-196b to the 3'-NTP of their mRNA. In addition, the targets of this miRNA are the transcription factors FOS and C-MYC, as well as FAS, BCR-ABL1, BCL-2, and other oncogenes [40, 41, 44–46, 51, 52].

The data on the role of miR-196b in the pathogenesis of hemoblastosis are also contradictory [53]. It was shown that miR-196b contributes to the pathogenesis of some types of leukemias, and in acute myeloid leukemia, high expression of miR-196b unfavorably affects the prognosis [54].

However, other authors indicate that the level of miR-196b was significantly reduced both in the cell line of EB-3 leukemia and in primary samples of B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) compared to the control. They showed that restored expression of miR-196b in EB-3 cell line leads to a significant decrease in the regulation of C-MYC and its effector genes [43]. In another study, the authors demonstrated a significant decrease in the regulation of miR-196b expression in the MOLT-4 leukemia cell line and primary samples of T-cell ALL in relation to the control cells [55].

One 2015 study examined differential miRNA expression between ALK-positive, ALK-negative large T-cell lymphoma cells and normal T cells using next-generation sequencing. Down-regulation of miR-196b was noted in ALK-positive tumor variants [56].

It is known that the methylation status of the *MIR-196B* gene correlates well with the expression of miR-196b in primary tumors and various cell lines, and their treatment with the demethylating drug, 5-azacytidine leads to reactivation of gene transcription [44, 57, 58].

Currently, methylation of *MIR-196B* has been studied in leukemia and has been shown in 81.3% of CML samples, 57% of AML samples, and 53.3% of ALL samples. In this regard, the authors suggested that a low level of miR-196b expression and, as a consequence, an increased expression of its targets, *BCR-ABL1* and *HOXA9* play an important role in the development of CML. Restoration of the miRNA level led to a decrease in the rate of cell proliferation and a slowdown in the cell cycle of tumor cells [45]. According to another study, the methylation of *MIR-196B* was revealed in a quarter (25%) of ALL cases [59].

линии лейкоза ЕВ-3, так и в первичных образцах В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) по сравнению с контролем. Они показали, что восстановление экспрессии miR-196b в клетках линии ЕВ-3 приводит к значительному снижению регуляции C-MYC и его эффекторных генов [43]. В другом исследовании авторы продемонстрировали значительное снижение регуляции экспрессии miR-196b в клеточной линии лейкоза MOLT-4 и первичных образцах Т-клеточного ОЛЛ по отношению к соответствующим контрольным клеткам [55].

В одном из исследований 2015 г. изучали дифференциальную экспрессию микроРНК между клетками ALK-позитивной, ALK-негативной Т-крупноклеточной лимфомы и нормальными Т-клетками с помощью секвенирования следующего поколения. Была отмечена негативная регуляция miR-196b при ALK-позитивном варианте опухоли [56].

Известно, что статус метилирования гена *MIR-196B* хорошо коррелирует с экспрессией miR-196b в первичных опухолях и различных клеточных линиях, а обработка их деметилирующим препаратом 5-азациитидином приводит к реактивации транскрипции гена [44, 57, 58].

В настоящее время метилирование *MIR-196B* изучено при лейкозах и показано в 81.3 % образцов ХМЛ, 57 % — ОМЛ и 53.3 % — ОЛЛ. В связи с этим авторы работы предположили, что большое значение в развитии ХМЛ играет низкий уровень экспрессии miR-196b и, как следствие, повышенная экспрессия его мишеней *BCR-ABL1* и *HOXA9*. Восстановление же уровня микроРНК приводило к снижению скорости клеточной пролиферации и замедлению клеточного цикла опухолевых клеток [45]. Согласно данным другого исследования, метилирование *MIR-196B* было выявлено в четверти (25 %) случаев ОЛЛ [59].

МикроРНК miR-9

Существует 3 геномных локуса, кодирующих зрелую микроРНК miR-9: 1q22, где расположен ген *MIR-9-1*, 5q14.3 — ген *MIR-9-2* и 15q26.1 — ген *MIR-9-3*. Генами-хозяевами являются соответственно *C1ORF61*, *CR612213* и *FLJ30369* [60, 61].

Согласно полученным в ходе экспериментов сведениям, miR-9 негативно влияет на миграцию и пролиферацию опухолевых клеток [60, 62]. Противоопухолевый эффект молекулы также может быть объяснен нацеливанием на м-РНК IL-6, что приводит к ингибированию активности пути IL-6/Jak/STAT3 [63]. Однако онкосупрессорные свойства miR-9 воспроизводятся не при

miR-9

There are 3 genomic loci encoding mature miR-9: 1q22, where the *MIR-9-1* gene is located, 5q14.3 — the *MIR-9-2* gene, and 15q26.1 — the *MIR-9-3* gene. The host genes are *C1ORF61*, *CR612213*, and *FLJ30369* respectively [60, 61].

According to the data obtained during the experiments, miR-9 negatively affects the migration and proliferation of tumor cells [60, 62]. The antitumor effect of the molecule can also be explained by targeting IL-6 mRNA, which leads to inhibition of the activity of the IL-6/Jak/STAT3 pathway [63]. However, the tumor suppressive properties of miR-9 are not reproduced in all malignant neoplasms [64–66]. It is known that this miRNA interacts with the 3'-untranslated sequence of E-cadherin, decreasing its expression, which induces nuclear translocation of β -catenin and a subsequent increase in the level of *C-MYC* and *CD44* oncogenes. Also, overexpression of miR-9 through down-regulation of E-cadherin can induce an epithelial-mesenchymal transition and promote tumor metastasis, for example, in squamous cell carcinoma of the esophagus [67]. The opposite effects of miR-9 on the tumor process in various types of malignant neoplasms imply that its function is manifested in a tissue-specific manner and the effect of its expression depends on the cellular context (see Table 1) [68].

Other proven targets of this microRNA are mRNA *NF-kB*, *FOX1*, *BCL-6*, *FGFR1*, *CDK6*, *CXCR4*, *NOTCH1*, *PRDM1* and other oncogenes and tumor suppressor genes [60–62, 66, 67, 69].

Despite the presence of host genes, miRNAs of the described family have their own CpG-associated promoters [70], and the aberrant expression of miR-9 in various types of cancer (stomach, breast, bladder, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer, squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx, renal cell carcinoma, etc.) is associated with DNA methylation [60, 62, 71–73].

It is important to note that reexpression of miRNA is observed upon treatment of cells with DNA-demethylating agents [59]. At the same time, in the course of studies of solid neoplasms, no significant differences in methylation frequency between miR-9 loci were found, however, a correlation between miR-9 methylation and patient survival in gastric cancer and non-small cell lung cancer was reported [60].

It has been shown that aberrant methylation of members of the miR-9 family can occur at the very early stages of differentiation of hematopoietic cells, which leads to the development of leukemia [59, 74]. A high frequency of methylation of these genes

всех злокачественных новообразованиях [64–66]. Известно, что данная микроРНК взаимодействует с 3'-нетранслируемой последовательностью Е-кадгерина, снижая его экспрессию, что индуцирует ядерную транслокацию β -катенина и последующее повышение уровня онкогенов *C-MYC* и *CD44*. Также гиперэкспрессия miR-9 через даун-регуляцию Е-кадгерина может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и способствовать метастазированию опухоли, например, при плоскоклеточном раке пищевода [67]. Противоположные влияния miR-9 на опухолевый процесс при различных видах злокачественных новообразований подразумевают, что ее функция проявляется тканеспецифичным образом и эффект ее экспрессии зависит от клеточного контекста (см. табл. 1) [68].

Другими доказанными мишенями данной микроРНК являются мРНК *NF-kB*, *FOX1*, *BCL-6*, *FGFR1*, *CDK6*, *CXCR4*, *NOTCH1*, *PRDM1* и других онкогенов и генов-онкосупрессоров [60–62, 66, 67, 69].

Несмотря на наличие генов-хозяев, микроРНК описываемого семейства имеют собственные CpG-ассоциированные промоторы [70], а нарушение экспрессии miR-9 при различных типах рака (желудка, молочной железы, мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциноме, мелко-клеточном раке легких, плоскоклеточном раке полости рта и ротоглотки, почечно-клеточном раке и др.) ассоциировано с метилированием ДНК [60, 62, 71–73].

Важно отметить, что восстановление экспрессии микроРНК наблюдается при обработке клеток ДНК-деметилирующими агентами [59]. При этом в ходе исследований солидных новообразований значимых различий в частоте метилирования между локусами miR-9 обнаружено не было, однако сообщалось о корреляции между метилированием miR-9 и выживаемостью пациентов при раке желудка и немелкоклеточном раке легких [60].

Показано, что aberrантное метилирование членов семейства miR-9 может возникать на очень ранних стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток, что приводит к развитию лейкозов [59, 74]. Высокая частота метилирования данных генов выявлена в линиях клеток ОЛЛ и первичных образцах опухоли: *MIR-9-1* — в 34 %, *MIR-9-2* — в 21 % и *MIR-9-3* — в 33 % случаев. Метилирование miR-9 было независимым прогностическим фактором для безрецидивной и общей выживаемости при остром лимфобластном лейкозе [74].

was found in ALL cell lines and primary tumor samples: *MIR-9-1* — in 34%, *MIR-9-2* — in 21%, and *MIR-9-3* — in 33% of cases. Methylation of miR-9 was an independent prognostic factor for disease-free and overall survival in acute lymphoblastic leukemia [74].

Low expression of miR-9 is associated with a poor prognosis in AML as well [74]. Using a mouse model of research as an example, the unique role of miR-9 in myelopoiesis has been illustrated [75]. It was reported that miR-9 *in vitro* and *in vivo* inhibits the growth of AML cells with the translocation t(8;21) [76]. It has now been found that in humans, epigenetic regulation of miR-9 expression through aberrant hypermethylation plays a critical role in leukogenesis, and reversal of methylation can reactivate its tumor suppressor function [75].

In a recent study, the authors analyzed the methylation status of 3 members of the miR-9 family in 58 cases of Hodgkin's lymphoma (HL) versus 15 reactive lymph nodes, and also assessed the relationship between miR-9 methylation, Epstein-Barr virus (EBV) infection, and several clinical and pathological parameters. They found that 84.5% of HL cases had methylation in at least 1 of 3 loci encoding miR-9, while none of the non-tumor samples were methylated. The highest methylation frequency was found in *MIR-9-2* (5q14.3) — in 74.1% of cases, *MIR-9-3* (15q26.1) was methylated in 56.9% of cases and *MIR9-1* (1q22) — only in 8.6% of cases. These results indicate that methylation of genes of the miR-9 family, especially *MIR-9-2*, is a frequent event in HL and may be involved in the pathogenesis of this disease regardless of EBV infection. With regard to the analysis of survival, the authors did not find its correlation with *MIR-9* methylation [60].

miR-126

The *MIR-126* gene is located in the intron of the epidermal growth factor of the *EGFL7* gene (9q34.3), which is actively expressed in endothelial cells and tissues with high vascularization and controls an important stage of vasculogenesis [77]. Expression of miR-126 parallels the expression of the EGFL7 protein, since they share a common mRNA and are likely to be transcribed together. However, studies have shown that miR-126 expression can be regulated independently of the EGFL7 protein, which indicates the existence of a separate promoter that controls miR-126 expression [78].

The results of numerous studies demonstrate that miR-126 has both oncogenic and tumor suppressive capabilities, depending on the tumor type and the gene networks involved.

Низкая экспрессия miR-9 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и при ОМЛ [74]. На примере мышинной модели исследования проиллюстрирована уникальная роль miR-9 в миелопоэзе [75]. Сообщалось, что miR-9 *in vitro* и *in vivo* подавляет рост клеток ОМЛ с транслокацией t(8;21) [76]. В настоящее время обнаружено, что у человека эпигенетическая регуляция экспрессии miR-9 посредством aberrантного гиперметилирования играет критическую роль в лейкозогенезе, и реверсирование метилирования может реактивировать ее опухолесупрессорную функцию [75].

В одной из недавних работ авторы проанализировали статус метилирования 3 членов семейства miR-9 в 58 случаях лимфомы Ходжкина (ЛХ) по сравнению с 15 реактивными лимфатическими узлами, а также оценили взаимосвязь между метилированием miR-9, инфицированием вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и несколькими клинико-патологическими параметрами. Они обнаружили, что в 84.5 % случаев ЛХ имелось метилирование по крайней мере в 1 из 3 локусов, кодирующих miR-9, в то время как ни один из неопухолевых образцов не был метилирован. Самая большая частота метилирования была обнаружена в *MIR-9-2* (5q14.3) — в 74.1 % случаев, *MIR-9-3* (15q26.1) был метилирован в 56.9 % случаев и *MIR-9-1* (1q22) — только в 8.6 % случаев. Эти результаты указывают на то, что метилирование генов семейства miR-9, особенно *MIR-9-2*, является частым событием при ЛХ и может быть вовлечено в патогенез данного заболевания независимо от ВЭБ-инфекции. Что касается анализа выживаемости, то авторы не обнаружили ее корреляции с метилированием *MIR-9* [60].

МикроРНК miR-126

Ген *MIR-126* расположен в интроне гена эпидермального фактора роста *EGFL7* (9q34.3), который активно экспрессируется в эндотелиальных клетках и тканях с высокой васкуляризацией и контролирует важный этап васкулогенеза [77]. Экспрессия miR-126 параллельна экспрессии белка *EGFL7*, поскольку они имеют общую м-РНК и, вероятно, транскрибируются вместе. Однако исследования показали, что экспрессия miR-126 может регулироваться независимо от белка *EGFL7*, что указывает на существование отдельного промотора, который управляет экспрессией miR-126 [78].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что miR-126 обладает как онкогенными, так и опухолесупрессивными способностями, в зависимости от вида опухоли и вовлеченных генных сетей.

In many solid tumors, low expression of miR-126 is determined [79–81], this miRNA is a tumor suppressor for them and implements its effects through various targets and signaling systems: SDF-1A / CXCL12, VEGF-A, CCR1, SOX2, STAT3, ADAM9, LRP6, PIK3R2, CXCR4, SLC7A5, VEGF / PI3K / Akt / MRP1, MDM2 [78, 79, 81–86].

On the contrary, in many variants of hematological neoplasias, high expression of miR-126 is determined: in primary central nervous system lymphoma [87]; nasal NK-cell lymphoma [88]; multiple myeloma [89], DLBCL [90, 91]; AML [92, 93]. Low expression of miR-126 was revealed in splenic marginal zone lymphoma [94]; in AML cell lines [95]; in acute and chronic adult T-cell leukemia, and these patients had better overall survival [96]. In cutaneous T-cell lymphoma, miR-126 has been shown to be expressed by endothelial cells in tumor tissue, but not by tumor lymphocytes [97]. The targets of miR-126, which were identified in the above studies in hemoblastosis, are AKT, VEGF-A, CRK, EGFL7, IRS-1, p85beta, VCAM-1, *HOXA*, PLK-kinase.

H.H. Chen et al. found that miR-126 in nasal NK-cell lymphoma cells inhibits the AKT signaling pathway. *AKT* is an oncogene whose activity is modulated by the *TP53* tumor suppressor [88]. Activation of AKT-p53-p21 and telomere-p53-p21 in low miR-126 expression induced by hyperglycemia has been demonstrated in several studies [98, 99].

The epigenetic regulation of miR-126 expression has been studied more for solid tumors and, to a lesser extent, for hematological malignancies. It was shown that the expression of miR-126 in tumors closely correlates with the expression of *EGFL7*. The promoter of this gene contains a large CpG island, the demethylation of which leads to the activation of miR-126 [100]. Hypermethylation of the *EGFL7* promoter in breast cancer is characterized by low expression of miR-126 [83]. Hypermethylation of the *MIR-126* promoter region leads to a low level of microRNA in mesothelioma [101], colorectal cancer [102], lung cancer [103], esophageal squamous cell carcinoma [104, 101], glioma [105].

Z. Li et al. has demonstrated that overexpression of miR-126 in AML cells is associated with demethylation of *MIR-126* [92]. We have not found methylation studies in lymphomas (see Table 1).

miR-137

MiR-137 is a 23-nucleotide miRNA located on chromosome 1p22 in the long non-coding *MIR137HG* host gene. Bioinformatic analysis showed that about 1000 genes could be the targets for miR-137, of which

При многих солидных опухолях определяется низкая экспрессия miR-126 [79–81], данная микроРНК для них является опухолевым супрессором и реализует свои эффекты через различные мишени и сигнальные системы: *SDF-1A/CXCL12*, *VEGF-A*, *CCR1*, *SOX2*, *STAT3*, *ADAM9*, *LRP6*, *PIK3R2*, *CXCR4*, *SLC7A5*, *VEGF/PI3K/Akt/MRP1*, *MDM2* [78, 79, 81–86].

При многих вариантах гематологических неоплазий, наоборот, определяется высокая экспрессия miR-126: при первичной лимфоме ЦНС [87]; назальной НК-клеточной лимфоме [88]; множественной миеломе [89], ДВККЛ [90, 91]; ОМЛ [92, 93]. Низкая экспрессия miR-126 выявлена при лимфоме маргинальной зоны селезенки [94]; в клеточных линиях ОМЛ [95]; при остром и хроническом Т-клеточном лейкозе взрослых, и такие пациенты имели лучшую общую выживаемость [96]. При кожной Т-клеточной лимфоме показано, что miR-126 экспрессируется эндотелиальными клетками в опухолевой ткани, но не опухолевыми лимфоцитами [97]. Мишенями miR-126, которые были выявлены в вышеуказанных исследованиях при гемобластозах, являются *AKT*, *VEGF-A*, *CRK*, *EGFL7*, *IRS-1*, *p85beta*, *VCAM-1*, *HOXA*, *PLK*-киназа.

Н.Н. Chen et al. выявили, что miR-126 в клетках назальной НК-клеточной лимфомы ингибирует АКТ сигнальный путь. АКТ — это онкоген, активность которого модулируется опухолевым супрессором *TP53* [88]. Активация АКТ-p53-p21 и теломера-p53-p21 при низкой экспрессии miR-126, индуцированной гипергликемией, была продемонстрирована в нескольких исследованиях [98, 99].

Эпигенетическая регуляция экспрессии miR-126 изучена больше для солидных опухолей и в меньшей степени при гемобластозах. Было показано, что экспрессия miR-126 при опухолях тесно коррелирует с экспрессией *EGFL7*. Промотор данного гена содержит большой островок CpG, деметилирование которого приводит к активации miR-126 [100]. Гиперметилирование промотора *EGFL7* при раке молочной железы характеризуется низкой экспрессией miR-126 [83]. Гиперметилирование промоторного региона *MIR-126* приводит к низкому уровню микроРНК при мезотелиоме [101], колоректальном раке [102], раке легких [103], плоскоклеточной карциноме пищевода [104, 101], глиоме [105].

Z. Li et al. продемонстрировали, что гиперэкспрессия miR-126 в клетках ОМЛ связана с деметилированием *MIR-126* [92]. Исследований метилирования при лимфомах нами не обнаружено (см. табл. 1).

about 5% have been confirmed in experimental studies [106]. The targets of miR-137 affect various signaling pathways in the cell that influence cell differentiation, proliferation, migration, apoptosis, genetic instability, and methylation (see Table 1).

Low expression and tumor suppressive role of miR-137 have been shown in pituitary adenoma [107], prostate cancer [108], pancreatic cancer [109], renal cell carcinoma [110], endometrial cancer [111], hepatocellular cancer [112], colorectal cancer [113], non-small cell lung cancer [114], glioma [115].

Studies of miR-137 in hematological malignancies are few in number and concern acute leukemia and multiple myeloma. Y. Huang et al. found that the expression of miR-137 is reduced in JARID1B. They confirmed that miR-137 directly inhibits JARID1B and, as a consequence, cell proliferation, and induces apoptosis [116].

Expression of miR-137 was also significantly lower in cell lines and tumor tissue of patients with multiple myeloma compared to normal plasma cells [117]. Patient with MM with low levels of miR-137 had a significantly shorter overall and event-free survival as compared to patients with miR-137 overexpression [118]. It has been demonstrated that the reexpression of miR-137 leads to a decrease in the level of the MCL-1 protein, as well as activation of genes associated with apoptosis (*BAD*, *BAX*, *BID*, *BIM*), and the induction of apoptosis. MCL-1 plays an important role in the survival of MM cells due to its ability to resist pro-apoptotic stimuli. It is assumed that suppression of MCL-1 expression plays an important role in the response to drug-induced apoptotic stimuli [117]. It has been proven that MCL-1 is a direct target for miR-137 [117, 118].

Overexpression of miR-137 suppressed the levels of p-ATM/Chk2 and p-BRCA1, but increased the expression of p53, p21. These data indicate that abnormal expression of miR-137 may affect signaling of the AURKA/p53/ATM/Chk2 pathways and play a critical role in genetic instability and chemoresistance in patients with multiple myeloma [119].

MiR-137 increases susceptibility to bortezomib in xenograft mouse models of human multiple myeloma. Overexpression of miR-137 inhibited tumor growth *in vivo*. Tumors in mice from the experiment were analyzed by immunoblotting to assess the expression of the AURKA and p53 proteins. MicroRNA-137 is epigenetically “silent”, which leads to increased expression of AURKA. Overexpression of AURKA suppresses p53, which leads to an increase in p-ATM and p-Chk2, affects the expression of pATR and Chk1. This signaling network regulates drug resistance and genetic instability in MM.

МикроРНК miR-137

MiR-137 представляет собой 23-нуклеотидную микроРНК, расположенную на хромосоме 1p22 в длинном некодирующем гене-хозяине *MIR137HG*. Биоинформационный анализ показал, что около 1000 генов могут быть мишенями для miR-137, из них в экспериментальных исследованиях подтверждены около 5 % [106]. Мишени miR-137 затрагивают различные сигнальные пути в клетке, влияющие на клеточную дифференцировку, пролиферацию, миграцию, апоптоз, генетическую нестабильность, метилирование (см. табл. 1).

Низкая экспрессия и опухолесупрессорная роль miR-137 показаны при аденоме гипофиза [107], раке простаты [108], поджелудочной железы [109], почечно-клеточном раке [110], эндометриальном раке [111], гепатоцеллюлярном раке [112], колоректальном раке [113], немелкоклеточном раке легкого [114], глиоме [115].

Исследования miR-137 при гемобластозах немногочисленны и касаются острых лейкозов и множественной миеломы. Y. Huang et al. обнаружили, что экспрессия miR-137 снижена в линиях клеток и опухолевой ткани больных В-клеточным ОЛЛ и ассоциируется с высоким уровнем JARID1B. Они подтвердили, что miR-137 непосредственно ингибирует JARID1B и, как следствие, — пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз [116].

Экспрессия miR-137 также была значительно ниже в клеточных линиях и опухолевой ткани больных множественной миеломой по сравнению с нормальными плазматическими клетками [117]. Пациенты с ММ с низким уровнем miR-137 имели статистически значимо более короткую общую и бессобытийную выживаемость по сравнению с больными с гиперэкспрессией miR-137 [118]. Продemonстрировано, что восстановление экспрессии miR-137 приводит к снижению уровня белка MCL-1, а также к активации генов, связанных с апоптозом (*BAD*, *BAX*, *BID*, *BIM*), и индукции апоптоза. MCL-1 играет важную роль для выживания клеток ММ благодаря своей способности противостоять проапоптотическим стимулам. Предполагается, что подавление экспрессии MCL-1 играет важную роль в ответе на апоптотические стимулы, индуцированные лекарственными препаратами [117]. Доказано, что MCL-1 является непосредственной мишенью для miR-137 [117, 118].

Гиперэкспрессия miR-137 подавляла уровни p-ATM/Chk2 и p-BRCA1, но усиливала экспрессию p53, p21. Эти данные показывают, что аномальная экспрессия miR-137 может влиять на передачу сигналов путей AURKA/p53/ATM/Chk2 и играть критическую роль в генетической неста-

Cell line studies in oral cancer [120], uveal melanoma [121], non-small cell lung cancer [122], colorectal cancer [123], stomach cancer, head and neck cancer [124], and breast cancer [125] have shown that the *MIR-137* gene is more regulated by methylation of a large CpG island in the promoter region of its gene located on chromosome 1p22.44; *MIR-137* expression is inversely correlated with the level of DNA methylation and is restored by DNA hypomethylating agents.

Methylation of *MIR-137* in hemoblastoses is poorly studied. Y. Yang et al. showed that therapy of MM cell lines with and without deletion of the 1p12-21 locus with the hypomethylating drug, decitabine, did not lead to statistically significant changes in miR-137 expression, which may indicate that gene hypermethylation does not play an important role in miR-137 dysregulation in MM. Low expression may be associated with the deletion of 1p, where the miR-137 gene is located. Deletions in the 1p12-21 region are associated with a poor prognosis for MM [117]. Subsequently, the same group of researchers discovered uniform methylation of 10 CpG regions in the *MIR-137* promoter and showed that the total methylation level was significantly higher in tumor tissue of patients and MM cell lines as compared to normal tissues; therapy with a hypomethylating agent restored the expression level of miR-137. MM patients with a high degree of methylation of the *MIR-137* promoter in tumor cells had a shorter event-free survival rate as compared to patients with a low level of methylation. In addition, hypermethylation of the *MIR-137* promoter was associated with MM stages according to the International and the Durie-Salmon Staging Systems, and a higher frequency of IgH translocation [119].

CONCLUSION

This review considers the molecular and genetic characteristics of a number of miRNAs that function in normal hematopoiesis, whose expression is dysregulated in the development of lymphoproliferative diseases. The last published results of studies on the diagnostic, prognostic and clinical significance of genes methylation of the miRNAs in malignant neoplasms of the blood system are presented.

The data obtained in the course of the literature review show that the role of miRNA in the development of tumors has been actively studied in recent decades, since they are involved in almost all cellular processes that modulate malignant cell transformation, including control of the cell cycle, response to DNA damage, differentiation, proliferation, apopto-

бильности и химиорезистентности у пациентов с множественной миеломой [119].

MiR-137 увеличивает чувствительность к бортезомибу в мышинных моделях множественной миеломы человека с ксенотрансплантатом. Гиперэкспрессия miR-137 ингибировала рост опухоли *in vivo*. Опухоли у мышей из эксперимента анализировали методом иммуноблоттинга для оценки экспрессии белков AURKA и p53. miR-137 эпигенетически «молчит», что приводит к увеличению экспрессии AURKA. Повышенная экспрессия AURKA подавляет p53, что приводит к увеличению p-ATM и p-Chk2, влияет на экспрессию pATR и Chk1. Эта сигнальная сеть регулирует лекарственную устойчивость и генетическую нестабильность при ММ.

Исследования в клеточных линиях при раке полости рта [120], увеальной меланоме [121], немелкоклеточном раке легкого [122], колоректальном раке [123], раке желудка, раке головы и шеи [124], раке молочной железы [125] показали, что ген *MIR-137* в большей степени регулируется метилированием большого CpG-островка в промоторной области его гена, расположенного на хромосоме 1p22.44, экспрессия *MIR-137* обратно коррелирует с уровнем ДНК-метилирования и восстанавливается ДНК-гипометилирующими агентами.

Метилирование *MIR-137* при гемобластозах мало изучено. Y. Yang et al. показали, что терапия гипометилирующим препаратом децитабином клеточных линий ММ с делецией локуса 1p12-21 и без нее не привела к статистически значимым изменениям экспрессии miR-137, что может свидетельствовать о том, что гиперметилирование гена не играет важной роли в дисрегуляции miR-137 при ММ. Низкая экспрессия может быть связана с делецией 1p, где находится ген miR-137. Делеции региона 1p12-21 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ММ [117]. В последующем та же группа исследователей обнаружила однородное метилирование 10 CpG-участков в промоторе *MIR-137* и показала, что общий уровень метилирования был статистически значимо выше в опухолевой ткани больных и клеточных линиях ММ по сравнению с нормальными тканями, терапия гипометилирующим агентом восстанавливала уровень экспрессии miR-137. Больные ММ с высокой степенью метилирования промотора *MIR-137* в опухолевых клетках имели более короткую бессобытийную выживаемость по сравнению с пациентами с низким уровнем метилирования. Кроме того, гиперметилирование промотора *MIR-137* ассоциировалось со стадиями ММ по классификациям ISS и Durie-Salmon и большей частотой транслокации IgH [119].

sis, aging, metabolism, epithelial-mesenchymal transition and metastasis [126, 127].

MiRNAs can be classified as tumor suppressors or pro-oncogenes [128]. The level of expression of the former in the process of neoplastic transformation of the cell can decrease, the level of the latter can increase. Tumor-suppressive miRNAs of the miR-34 cluster are well studied. An example of miRNAs with oncogenic potential are molecules of the miR-17-92 cluster [129]. The data presented in the review show that such a differentiation is not suitable for all molecules.

Gene expression profiling studies and bioinformatic analysis have shown that miRNA dysregulation is a common event in neoplasms. The tumor has its own spectrum of expression of these molecules, different from normal cells [5]. Evidence has been obtained that miRNAs not only act as intracellular messengers, but can also be secreted and circulate in the blood as part of apoptotic bodies, microvesicles, and exosomes [5, 126, 127].

It is known that precise regulation of the miRNA levels in hematopoietic cells is necessary for the correct course of hematopoiesis. For example, there are proteins involved in hematopoiesis (such as PUM1, PTEN, MYB and many others), the genes dosage of which must be very clearly regulated in the cell by miRNA, and its alteration results in various pathological conditions, including the development of malignant neoplasms [5].

MiRNAs have an important regulatory function in the immune system work, from maintaining the pool of stem cells to the maturation and functioning of T and B lymphocytes. They not only influence the direction of cell development, but can also play a more subtle role in giving the cell resistance or sensitivity to the most important biological processes — apoptosis, proliferation, differentiation, etc. [5]. Thus, based on the miRNA expression profiling, the possibility of dividing DLBCL into subgroups of germinal and nongerminal origin was shown [130, 131].

The involvement of miRNAs in lymphomagenesis has been confirmed in transgenic mouse models. Aberrant expression of miRNA not only leads to the development of lymphoproliferative diseases, but also contributes to an increase in the rate of their tumor progression. For the first time, the significance of miRNA dysregulation in the biology of hemoblastoses was assessed when it was shown that the genes of tumor suppressive miR-15a and miR-16-1 are located in the 13q14 locus, which is often deleted in chronic lymphocytic leukemia [132].

A number of miRNAs have unidirectional changes in the expression in different subtypes of lymphomas, such as, for example, an increase in the expres-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрена молекулярно-генетическая характеристика ряда микроРНК, функционирующих при нормальном кроветворении, нарушение экспрессии которых показано при развитии лимфопролиферативных заболеваний. Приведены последние опубликованные результаты исследований по диагностическому, прогностическому и клиническому значению метилирования генов рассматриваемых микроРНК при злокачественных новообразованиях системы крови.

Полученные в ходе литературного обзора данные показывают, что роль микроРНК в развитии опухолей в последние десятилетия активно изучается, поскольку они участвуют практически во всех клеточных процессах, которые модулируют злокачественную трансформацию клеток, включая контроль клеточного цикла, ответ на повреждение ДНК, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, старение, обмен веществ, эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование [126, 127].

МикроРНК могут быть отнесены к классу онкосупрессоров или про-онкогенов [128]. Уровень экспрессии первых в процессе неопластической трансформации клетки может снижаться, уровень вторых — повышаться. Хорошо изучены онкосупрессорные микроРНК кластера miR-34. Примером микроРНК с онкогенным потенциалом являются молекулы кластера miR-17-92 [129]. Приведенные в обзоре данные показывают, что подобное разделение подходит не для всех молекул.

Исследования по профилированию экспрессии генов и биоинформационный анализ выявили, что дисрегуляция микроРНК является распространенным событием при новообразованиях. Опухоль имеет свой, отличный от нормальных клеток спектр экспрессии данных молекул [5]. Получены данные, свидетельствующие о том, что микроРНК не только действуют как внутриклеточные мессенджеры, но также могут секретироваться и циркулировать в крови как часть апоптотических тел, микровезикул и экзосом [5, 126, 127].

Известно, что точная регуляция содержания микроРНК в гемопоэтических клетках необходима для правильного протекания процессов кроветворения. Так, например, существуют белки, участвующие в гемопоэзе (такие как PUM1, PTEN, MYB и многие другие), дозировка генов которых должна очень четко регулироваться в клетке с помощью микроРНК, а ее нарушение приводит к различным патологическим состояниям, в том числе развитию злокачественных новообразований [5].

sion of oncogenic miR-155, miR-17-92b, and miR-21, as well as a decrease in the expression of oncogenic miR-15a/16, miR-34a, miR-150 and miR-29 molecules [5, 131, 133–138].

Funding. The work was carried out within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

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

МикроРНК имеют важнейшую регуляторную функцию и в работе иммунной системы, начиная от поддержания пула стволовых клеток и заканчивая созреванием и функционированием Т- и В-лимфоцитов. Они не только влияют на направление развития клетки, но также могут играть более тонкую роль в придании клетке устойчивости или чувствительности к важнейшим биологическим процессам — апоптозу, пролиферации, дифференцировке и т.д. [5]. Так, на основе спектра экспрессии микроРНК показана возможность разделения ДВККЛ на классификационные подгруппы герминального и негерминального происхождения [130, 131].

Участие микроРНК в лимфогенезе подтверждено в моделях на трансгенных мышах. Аберрантная экспрессия микроРНК не только приводит к развитию лимфопролиферативных заболеваний, но и способствует увеличению темпов их опухолевой прогрессии. Впервые значение дисрегуляции микроРНК в биологии гемобластозов получило оценку, когда было показано, что в локусе 13q14, который часто подвергается делеции при хроническом лимфолейкозе, расположены гены онкосупрессорных микроРНК miR-15a и miR-16-1 [132].

Ряд микроРНК имеют однонаправленные изменения экспрессии при различных подтипах лимфом, таковыми, например, являются повышение экспрессии онкогенных miR-155, miR-17-92b и miR-21, а также снижение экспрессии онкосупрессорных miR-15a/16, miR-34a, miR-150 и miR-29 молекул [5, 131, 133–138].

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № AAAA-A17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hannafon B.N., Cai A., Calloway C.L. et al. miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19: 642. doi: 10.1186/s12885-019-5839-2.
2. Ambros V., Bartel B., Bartel D.P. et al. A uniform system for microRNA annotation // *RNA*. 2003. Vol. 9 (3). P. 277–279. doi: 10.1261/rna.2183803.
3. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs // *Ann. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79. P. 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103.
4. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // *Клин. онкогематология*. 2015. Т. 8, № 1. С. 1–12.
5. Musilova K., Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex // *Leukemia*. 2015. Vol. 29 (5). P. 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
6. O'Connell R.M., Baltimore D. MicroRNAs and hematopoietic cell development // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2012. Vol. 99. P. 145–174. doi: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9.
7. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) // *Leuk. Res.* 2013. Vol. 37 (11). P. 1420–1428. doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
8. Chen X., Hu H., Guan X. et al. CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 130 (7). P. 1607–1613. doi: 10.1002/ijc.26171.
9. Wong K.Y., Yim R.L.H., Kwong Y.L. et al. Epigenetic inactivation of the *MIR129-2* in hematological malignancies // *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6: 16. doi: 10.1186/1756-8722-6-16.
10. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic determinants of cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. Vol. 8 (9): a019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.
11. Yang J., Sun G., Hu Y. et al. Extracellular vesicle lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 released from glioma stem cells modulates the inflammatory response of microglia after lipopolysaccharide stimulation through regulating miR-129-5p/high mobility group box-1 protein axis // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10: 3161. doi: 10.3389/fimmu.2019.03161.
12. He Y., Huang C., Zhang L., Li J. Epigenetic repression of miR-129-2 in cancer // *Liver Int.* 2014. Vol. 34 (4): 646. doi: 10.1111/liv.12367.
13. Пронина И.В., Климов Е.А., Бурденный А.М. и др. Метилирование генов микроРНК miR-129-2, miR-9-1, изменение их экспрессии и активация генов потенциальных мишеней этих микроРНК при раке почки // *Молекулярная биология*. 2017. Т. 51, № 1. С. 73–84.
14. Daniunaite K., Dubikaityte M., Gibas P. et al. Clinical significance of miRNA host gene promoter methylation in prostate cancer // *Hum. Mol. Genet.* 2017. Vol. 26 (13). P. 2451–2461. doi: 10.1093/hmg/ddx138.
15. Tian Y.X., Zhang L., Sun L.G., Li M. Epigenetic regulation of miR-129-2 leads to overexpression of PDG-

REFERENCES

1. Hannafon B.N., Cai A., Calloway C.L. et al. (2019). miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study. *BMC Cancer*, 19, 642. doi: 10.1186/s12885-019-5839-2.
2. Ambros V., Bartel B., Bartel D.P. et al. (2003). A uniform system for microRNA annotation. *RNA*, 9 (3), 277–279. doi: 10.1261/rna.2183803.
3. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. (2010). Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Ann. Rev. Biochem.*, 79, 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103.
4. Aushev V.N. (2015). MicroRNA: small molecules of great significance. *Clinical Oncohematology*, 8 (1), 1–12.
5. Musilova K., Mraz M. (2015). MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia*, 29 (5), 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
6. O'Connell R.M., Baltimore D. (2012). MicroRNAs and hematopoietic cell development. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 99, 145–174. doi: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9.
7. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. (2013). Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk. Res.*, 37 (11), 1420–1428. doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
8. Chen X., Hu H., Guan X. et al. (2012). CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 130 (7), 1607–1613. doi: 10.1002/ijc.26171.
9. Wong K.Y., Yim R.L.H., Kwong Y.L. et al. (2013). Epigenetic inactivation of the *MIR129-2* in hematological malignancies. *J. Hematol. Oncol.*, 6, 16. doi: 10.1186/1756-8722-6-16.
10. Baylin S.B., Jones P.A. (2016). Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 8 (9), a019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.
11. Yang J., Sun G., Hu Y. et al. (2020). Extracellular vesicle lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 released from glioma stem cells modulates the inflammatory response of microglia after lipopolysaccharide stimulation through regulating miR-129-5p/high mobility group box-1 protein axis. *Front. Immunol.*, 10, 3161. doi: 10.3389/fimmu.2019.03161.
12. He Y., Huang C., Zhang L., Li J. (2014). Epigenetic repression of miR-129-2 in cancer. *Liver Int.*, 34 (4), 646. doi: 10.1111/liv.12367.
13. Pronina I.V., Klimov E.A., Burdennyj A.M. et al. (2017). Methylation of the genes for the microRNAs miR-129-2 and miR-9-1, changes in their expression, and activation of their potential target genes in clear cell renal cell carcinoma. *Molecular Biology*, 51 (1), 73–84.
14. Daniunaite K., Dubikaityte M., Gibas P. et al. (2017). Clinical significance of miRNA host gene promoter methylation in prostate cancer. *Hum. Mol. Genet.*, 26 (13), 2451–2461. doi: 10.1093/hmg/ddx138.
15. Tian Y.X., Zhang L., Sun L.G., Li M. (2015). Epigenetic regulation of miR-129-2 leads to overexpression of PDGFRa and FoxP1 in glioma cells. *Asian Pac.*

- FRa and FoxP1 in glioma cells // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16 (14). P. 6129–6133. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6129.
16. Deng B., Tang X., Wang Y. (2021). Role of microRNA-129 in cancer and non-cancerous diseases. *Exp. Ther. Med.*, 22 (3), 918. doi: 10.3892/etm.2021.10350.
 17. Torres-Ferreira J., Ramalho-Carvalho J., Gomez A. et al. MiR-193b promoter methylation accurately detects prostate cancer in urine sediments and miR-34b/c or miR-129-2 promoter methylation define subsets of clinically aggressive tumors // *Mol. Cancer*. 2017. Vol. 16 (1): 26. doi: 10.1186/s12943-017-0604-0.
 18. Heydarzadeh S., Ranjbar M., Karimi F., Seif F., Alivand M.R. Overview of host miRNA properties and their association with epigenetics, long non-coding RNAs, and Xeno-infectious factors // *Cell. Biosci.* 2021. Vol. 11 (1): 43. doi: 10.1186/s13578-021-00552-1.
 19. Tsai K.W., Wu C.W., Hu L.Y. et al. Epigenetic regulation of miR-34b and miR-129 expression in gastric cancer // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 129 (11). P. 2600–2610. doi: 10.1002/ijc.25919.
 20. Gebhardt K., Edemir B., Groß E. et al. BRAF/EZH2 signaling represses miR-129-5p inhibition of SOX4 thereby modulating BRAFi resistance in melanoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13 (10): 2393. doi: 10.3390/cancers13102393.
 21. Koens L., Qin Y., Leung W.Y. et al. MicroRNA profiling of primary cutaneous large B-cell lymphomas // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (12): e82471. doi: 10.1371/journal.pone.0082471.
 22. Mei M., Wang Y., Wang Q. et al. CircCDYL serves as a new biomarker in mantle cell lymphoma and promotes cell proliferation // *Cancer Manag. Res.* 2019. Vol. 11. P. 10215–10221. doi: 10.2147/CMAR.S232075.
 23. Kim D., Nguyen Q.T., Lee J. et al. Anti-inflammatory roles of glucocorticoids are mediated by Foxp3⁺ regulatory T cells via a miR-342-dependent mechanism // *Immunity*. 2020. Vol. 53 (3). P. 581–596. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.002.
 24. Wang H., Wu J., Meng X. et al. MicroRNA-342 inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion by directly targeting DNA methyltransferase // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32 (7). P. 1033–1042. doi: 10.1093/carcin/bgr081.
 25. Tai M.C., Kajino T., Nakatochi M. et al. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer // *Carcinogenesis*. 2015. Vol. 36 (12). P. 1464–1473. doi: 10.1093/carcin/bgv152.
 26. Gowda P.S., Wildman B.J., Trotter T.N. et al. Run x2 suppression by miR-342 and miR-363 inhibits multiple myeloma progression // *Mol. Cancer Res.* 2018. Vol. 16 (7). P. 1138–1148. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0606.
 27. Weng W., Okugawa Y., Toden S. et al. FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22 (19). P. 4947–4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0360.
 28. Li Z., Wong K.Y., Chan G.C., Chng W.J., Chim C.S. Epigenetic silencing of EVL/miR-342 in multiple *J. Cancer Prev.*, 16 (14), 6129–6133. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6129.
 16. Deng B., Tang X., Wang Y. (2021). Role of microRNA-129 in cancer and non-cancerous diseases. *Exp. Ther. Med.*, 22 (3), 918. doi: 10.3892/etm.2021.10350.
 17. Torres-Ferreira J., Ramalho-Carvalho J., Gomez A. et al. (2017). MiR-193b promoter methylation accurately detects prostate cancer in urine sediments and miR-34b/c or miR-129-2 promoter methylation define subsets of clinically aggressive tumors. *Mol. Cancer*, 16 (1), 26. doi: 10.1186/s12943-017-0604-0.
 18. Heydarzadeh S., Ranjbar M., Karimi F., Seif F., Alivand M.R. (2021). Overview of host miRNA properties and their association with epigenetics, long non-coding RNAs, and Xeno-infectious factors. *Cell. Biosci.*, 11 (1), 43. doi: 10.1186/s13578-021-00552-1.
 19. Tsai K.W., Wu C.W., Hu L.Y. et al. (2011). Epigenetic regulation of miR-34b and miR-129 expression in gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 129 (11), 2600–2610. doi: 10.1002/ijc.25919.
 20. Gebhardt K., Edemir B., Groß E. et al. (2021). BRAF/EZH2 signaling represses miR-129-5p inhibition of SOX4 thereby modulating BRAFi resistance in melanoma. *Cancers (Basel)*, 13 (10), 2393. doi: 10.3390/cancers13102393.
 21. Koens L., Qin Y., Leung W.Y. et al. (2013). MicroRNA profiling of primary cutaneous large B-cell lymphomas. *PLoS One*, 8 (12), e82471. doi: 10.1371/journal.pone.0082471.
 22. Mei M., Wang Y., Wang Q. et al. (2019). CircCDYL serves as a new biomarker in mantle cell lymphoma and promotes cell proliferation. *Cancer Manag. Res.*, 11, 10215–10221. doi: 10.2147/CMAR.S232075.
 23. Kim D., Nguyen Q.T., Lee J. et al. (2020). Anti-inflammatory roles of glucocorticoids are mediated by Foxp3⁺ regulatory T cells via a miR-342-dependent mechanism. *Immunity*, 53 (3), 581–596. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.002.
 24. Wang H., Wu J., Meng X. et al. (2011). MicroRNA-342 inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion by directly targeting DNA methyltransferase. *Carcinogenesis*, 32 (7), 1033–1042. doi: 10.1093/carcin/bgr081.
 25. Tai M.C., Kajino T., Nakatochi M. et al. (2015). MiR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis*, 36 (12), 1464–1473. doi: 10.1093/carcin/bgv152.
 26. Gowda P.S., Wildman B.J., Trotter T.N. et al. (2018). Run x2 suppression by miR-342 and miR-363 inhibits multiple myeloma progression. *Mol. Cancer Res.*, 16 (7), 1138–1148. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0606.
 27. Weng W., Okugawa Y., Toden S. et al. (2016). FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 22 (19), 4947–4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0360.
 28. Li Z., Wong K.Y., Chan G.C., Chng W.J., Chim C.S. (2018). Epigenetic silencing of EVL/miR-342 in multiple myeloma. *Transl. Res.*, 192, 46–53. doi: 10.1016/j.trsl.2017.11.005.

- myeloma // Transl. Res. 2018. Vol. 192. P. 46–53. doi: 10.1016/j.trsl.2017.11.005.
29. Bai Y., Li Y., Bai J., Zhang Y. Hsa_circ_0004674 promotes osteosarcoma doxorubicin resistance by regulating the miR-342-3p/FBN1 axis // J. Orthop. Surg. Res. 2021. Vol. 16 (1): 510. doi: 10.1186/s13018-021-02631-y.
 30. Veys C., Benmoussa A., Contentin R. et al. Tumor suppressive role of miR-342-5p in human chondrosarcoma cells and 3D organoids // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22 (11): 5590. doi: 10.3390/ijms22115590.
 31. Romero-Cordoba S.L., Rodriguez-Cuevas S., Bautista-Pina V. et al. Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer // Sci. Rep. 2018. Vol. 8 (1): 12252. doi: 10.1038/s41598-018-29708-9.
 32. Ghafouri-Fard S., Dashti S., Farsi M., Hussien B.M., Taheri M. A review on the role of oncogenic lncRNA OIP5-AS1 in human malignancies // Biomed. Pharmacother. 2021. Vol. 137: 111366. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111366.
 33. Chen Z., Ying J., Shang W. et al. miR-342-3p regulates the proliferation and apoptosis of NSCLC cells by targeting BCL-2 // Technol. Cancer Res. Treat. 2021. Vol. 20: 15330338211041193. doi: 10.1177/15330338211041193.
 34. Zhou L., Li J., Tang Y., Yang M. Exosomal lncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis // J. Transl. Med. 2021. Vol. 19 (1): 8. doi: 10.1186/s12967-020-02648-7.
 35. Wang J., Yang Y., Cao Y., Tang X. miR-342 inhibits glioma cell proliferation by targeting GPRC5A // Mol. Med. Rep. 2019. Vol. 20 (1). P. 252–260. doi: 10.3892/mmr.2019.10242.
 36. Young J., Kawaguchi T., Yan L. et al. Tamoxifen sensitivity-related microRNA-342 is a useful biomarker for breast cancer survival. *Oncotarget*, 8 (59), 99978–99989. doi: 10.18632/oncotarget.21577.
 37. Li X.R., Chu H.J., Lu T. et al. miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer // FEBS Lett. 2014. Vol. 588 (17). P. 3298–3307. doi: 10.1016/j.febslet.2014.07.020.
 38. Zhang M.Y., Calin G.A., Yuen K.S., Jin D.Y., Chim C.S. Epigenetic silencing of miR-342-3p in B cell lymphoma and its impact on autophagy // Clin. Epigenetics. 2020. Vol. 12 (1): 150. doi: 10.1186/s13148-020-00926-1.
 39. Kersy O., Salmon-Divon M., Shpilberg O., Hershkovitz-Rokah O. Non-coding RNAs in normal B-cell development and in mantle cell lymphoma: from molecular mechanism to biomarker and therapeutic agent potential // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22 (17): 9490. doi: 10.3390/ijms22179490.
 40. Mo J.S., Park Y.R., Chae S.C. MicroRNA 196B regulates HOXA5, HOXB6 and GLTP expression levels in colorectal cancer cells // Pathol. Oncol. Res. 2019. Vol. 25 (3). P. 953–959. doi: 10.1007/s12253-018-0399-3.
 41. Li Z., Huang H., Chen P. et al. Publisher correction: miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Commun.*, 9, 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.
 29. Bai Y., Li Y., Bai J., Zhang Y. (2021). Hsa_circ_0004674 promotes osteosarcoma doxorubicin resistance by regulating the miR-342-3p/FBN1 axis. *J. Orthop. Surg. Res.*, 16 (1), 510. doi: 10.1186/s13018-021-02631-y.
 30. Veys C., Benmoussa A., Contentin R. et al. (2021). Tumor suppressive role of miR-342-5p in human chondrosarcoma cells and 3D organoids. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (11), 5590. doi: 10.3390/ijms22115590.
 31. Romero-Cordoba S.L., Rodriguez-Cuevas S., Bautista-Pina V. et al. (2018). Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer. *Sci. Rep.*, 8 (1), 12252. doi: 10.1038/s41598-018-29708-9.
 32. Ghafouri-Fard S., Dashti S., Farsi M., Hussien B.M., Taheri M. (2021). A review on the role of oncogenic lncRNA OIP5-AS1 in human malignancies. *Biomed. Pharmacother.*, 137, 111366. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111366.
 33. Chen Z., Ying J., Shang W. et al. (2021). miR-342-3p regulates the proliferation and apoptosis of NSCLC cells by targeting BCL-2. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 20, 15330338211041193. doi: 10.1177/15330338211041193.
 34. Zhou L., Li J., Tang Y., Yang M. (2021). Exosomal lncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis. *J. Transl. Med.*, 19 (1), 8. doi: 10.1186/s12967-020-02648-7.
 35. Wang J., Yang Y., Cao Y., Tang X. (2019). miR-342 inhibits glioma cell proliferation by targeting GPRC5A. *Mol. Med. Rep.*, 20 (1), 252–260. doi: 10.3892/mmr.2019.10242.
 36. Young J., Kawaguchi T., Yan L. et al. (2017). Tamoxifen sensitivity-related microRNA-342 is a useful biomarker for breast cancer survival. *Oncotarget*, 8 (59), 99978–99989. doi: 10.18632/oncotarget.21577.
 37. Li X.R., Chu H.J., Lu T. et al. (2014). miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer. *FEBS Lett.*, 588 (17), 3298–3307. doi: 10.1016/j.febslet.2014.07.020.
 38. Zhang M.Y., Calin G.A., Yuen K.S., Jin D.Y., Chim C.S. (2020). Epigenetic silencing of miR-342-3p in B cell lymphoma and its impact on autophagy. *Clin. Epigenetics*, 12 (1), 150. doi: 10.1186/s13148-020-00926-1.
 39. Kersy O., Salmon-Divon M., Shpilberg O., Hershkovitz-Rokah O. (2021). Non-coding RNAs in normal B-cell development and in mantle cell lymphoma: from molecular mechanism to biomarker and therapeutic agent potential. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (17), 9490. doi: 10.3390/ijms22179490.
 40. Mo J.S., Park Y.R., Chae S.C. (2019). MicroRNA 196B regulates HOXA5, HOXB6 and GLTP expression levels in colorectal cancer cells. *Pathol. Oncol. Res.*, 25 (3), 953–959. doi: 10.1007/s12253-018-0399-3.
 41. Li Z., Huang H., Chen P. et al. (2018). Publisher correction: miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Commun.*, 9, 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.

- leukaemia // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9: 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.
42. Hou Y.Y., You J.J., Yang C.M. et al. Aberrant DNA hypomethylation of miR-196b contributes to migration and invasion of oral cancer // *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 11 (6). P. 4013–4021. doi: 10.3892/ol.2016.4491.
 43. Bhatia S., Kaul D., Varma N. Potential tumor suppressive function of miR-196b in B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia // *Mol. Cell Biochem.* 2010. Vol. 340 (1–2). P. 97–106. doi: 10.1007/s11010-010-0406-9.
 44. Tellez C.S., Juri D.E., Do K. et al. miR-196b is epigenetically silenced during the premalignant stage of lung carcinogenesis // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76 (16). P. 4741–4751. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3367.
 45. Kanno S., Noshio K., Ishigami K. et al. MicroRNA-196b is an independent prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer // *Carcinogenesis*. 2017. Vol. 38 (4). P. 425–431. doi: 10.1093/carcin/bgx013.
 46. Abe W., Nasu K., Nakada C. et al. miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells // *Hum. Rep.* 2013. Vol. 28. P. 750–761. doi: 10.1093/humrep/des446.
 47. Chen C., Zhang Y., Zhang L., Weakley S.M., Yao Q. MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer // *J. Cell. Mol. Med.* 2011. Vol. 15 (1). P. 14–23. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01219.x.
 48. Li Y., Li J., Liu Z., Zhang Y. High expression of miR-196b predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer // *Onco Targets Ther.* 2020. Vol. 13. P. 9797–9806. doi: 10.2147/OTT.S254942.
 49. Wei H., Zhang J., Tan K. et al. Benzene-induced aberrant miRNA expression profile in hematopoietic progenitor cells in C57BL/6 mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16 (11). P. 27058–27071. doi: 10.3390/ijms161126001.
 50. Li Z., Huang H., Chen P. et al. miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia // *Nat. Com.* 2012. Vol. 3: 688. doi: 10.1038/ncomms1681.
 51. Visani M., Marucci G., de Biase D. et al. miR-196B-5P and miR-200B-3P are differentially expressed in medulloblastomas of adults and children // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11 (9): 1633. doi: 10.3390/diagnostics11091633.
 52. Cheng A.J., You G.R., Lee C.J. et al. Systemic investigation identifying salivary miR-196b as a promising biomarker for early detection of head-neck cancer and oral precancer lesions // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11 (8): 1411. doi: 10.3390/diagnostics11081411.
 53. Shafik R.E., Abd Wahab N., Mokhtar M.M., El Taweel M.A., Ebeid F. Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020. Vol. 21 (11). P. 3429–3434. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3429.
 54. Liu Y., Zheng W., Song Y., Ma W., Yin H. Low expression of miR-196b enhances the expression of BCR-ABL1 and HOXA9 oncogenes in chronic myeloid leukemogenesis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8: e68442. doi: 10.1371/journal.pone.0068442.
 55. Hou Y.Y., You J.J., Yang C.M. et al. (2016). Aberrant DNA hypomethylation of miR-196b contributes to migration and invasion of oral cancer. *Oncol. Lett.*, 11 (6), 4013–4021. doi: 10.3892/ol.2016.4491.
 43. Bhatia S., Kaul D., Varma N. (2010). Potential tumor suppressive function of miR-196b in B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia. *Mol. Cell Biochem.*, 340 (1–2), 97–106. doi: 10.1007/s11010-010-0406-9.
 44. Tellez C.S., Juri D.E., Do K. et al. (2016). miR-196b is epigenetically silenced during the premalignant stage of lung carcinogenesis. *Cancer Res.*, 76 (16), 4741–4751. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3367.
 45. Kanno S., Noshio K., Ishigami K. et al. (2017). MicroRNA-196b is an independent prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer. *Carcinogenesis*, 38 (4), 425–431. doi: 10.1093/carcin/bgx013.
 46. Abe W., Nasu K., Nakada C. et al. (2013). miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells. *Hum. Rep.*, 28, 750–761. doi: 10.1093/humrep/des446.
 47. Chen C., Zhang Y., Zhang L., Weakley S.M., Yao Q. (2011). MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer. *J. Cell. Mol. Med.*, 15 (1), 14–23. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01219.x.
 48. Li Y., Li J., Liu Z., Zhang Y. (2020). High expression of miR-196b predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Onco Targets Ther.*, 13, 9797–9806. doi: 10.2147/OTT.S254942.
 49. Wei H., Zhang J., Tan K. et al. (2015). Benzene-induced aberrant miRNA expression profile in hematopoietic progenitor cells in C57BL/6 mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (11), 27058–27071. doi: 10.3390/ijms161126001.
 50. Li Z., Huang H., Chen P. et al. (2012). miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Com.*, 3, 688. doi: 10.1038/ncomms1681.
 51. Visani M., Marucci G., de Biase D. et al. (2021). miR-196B-5P and miR-200B-3P are differentially expressed in medulloblastomas of adults and children. *Diagnostics (Basel)*, 11 (9), 1633. doi: 10.3390/diagnostics11091633.
 52. Cheng A.J., You G.R., Lee C.J. et al. (2021). Systemic investigation identifying salivary miR-196b as a promising biomarker for early detection of head-neck cancer and oral precancer lesions. *Diagnostics (Basel)*, 11 (8), 1411. doi: 10.3390/diagnostics11081411.
 53. Shafik R.E., Abd Wahab N., Mokhtar M.M., El Taweel M.A., Ebeid F. (2020). Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 21 (11), 3429–3434. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3429.
 54. Liu Y., Zheng W., Song Y., Ma W., Yin H. (2013). Low expression of miR-196b enhances the expression of BCR-ABL1 and HOXA9 oncogenes in chronic myeloid leukemogenesis. *PLoS One*, 8, e68442. doi: 10.1371/journal.pone.0068442.
 55. Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Stumpel D.J. et al. (2010). Expression of miR-196b is not exclusively MLL-driven but is especially linked to activation of HOXA genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 95 (10), 1675–1682. doi: 10.3324/haematol.2010.023481.

55. Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Stumpel D.J. et al. Expression of miR-196b is not exclusively MLL-driven but is especially linked to activation of HOXA genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. 2010. Vol. 95 (10). P. 1675–1682. doi: 10.3324/haematol.2010.023481.
56. Saki N., Abroun S., Soleimani M. et al. Involvement of microRNA in T-cell differentiation and malignancy // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell Res.* 2015. Vol. 9 (1). P. 33–49.
57. Hurtado López A.M., Chen-Liang T.H., Zurdo M. et al. Cancer testis antigens in myelodysplastic syndromes revisited: a targeted RNA-seq approach // *Oncoimmunology*. 2020. Vol. 9 (1): 1824642. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824642.
58. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts // *Blood*. 2015. Vol. 126 (3). P. 291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
59. Luan C., Yang Z., Chen B. The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 2903–2914. doi: 10.2147/OTT.S92470.
60. Muraoka T., Soh J., Toyooka S. et al. Impact of aberrant methylation of microRNA-9 family members on non-small cell lung cancers // *Mol. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 1 (1). P. 185–189. doi: 10.3892/mco.2012.18.
61. Jia D., Lin W., Tang H. et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression to identify key epigenetic genes in glioblastoma // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11 (15). P. 5579–5592. doi: 10.18632/aging.102139.
62. Zhang J., Cheng J., Zeng Z. et al. Comprehensive profiling of novel microRNA-9 targets and a tumor suppressor role of microRNA-9 via targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (39). P. 42040–42052. doi: 10.18632/oncotarget.5969.
63. Zhang J., Jia J., Zhao L. et al. Down-regulation of microRNA-9 leads to activation of IL-6/Jak/STAT3 pathway through directly targeting IL-6 in HeLa cell // *Mol. Carcinogen.* 2016. Vol. 55 (5). P. 732–742. doi: 10.1002/mc.22317.
64. Zhu M., Xu Y., Ge M., Gui Z., Yan F. Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106 (7). P. 833–839. doi: 10.1111/cas.12689.
65. Vrabec K., Boštjančič E., Koritnik B. et al. Differential expression of several miRNAs and the host genes *AATK* and *DNM2* in leukocytes of sporadic ALS patients // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. Vol. 11: 106. doi: 10.3389/fnmol.2018.00106.
66. Roman-Gomez J., Agirre X., Jiménez-Velasco A. et al. Epigenetic regulation of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (8). P. 1316–1322. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3441.
67. Cui Y., Xue Y., Dong S., Zhang P. Plasma microRNA-9 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma // *J. Int. Med. Res.* 2017. Vol. 45 (4). P. 1310–1317. doi: 10.1177/0300060517709370.
68. Saki N., Abroun S., Soleimani M. et al. (2015). Involvement of microRNA in T-cell differentiation and malignancy. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell Res.*, 9 (1), 33–49.
69. Hurtado López A.M., Chen-Liang T.H., Zurdo M. et al. (2020). Cancer testis antigens in myelodysplastic syndromes revisited: a targeted RNA-seq approach. *Oncoimmunology*, 9 (1), 1824642. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824642.
70. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. et al. (2015). International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 126 (3), 291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
71. Luan C., Yang Z., Chen B. (2015). The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *Onco Targets Ther.*, 8, 2903–2914. doi: 10.2147/OTT.S92470.
72. Muraoka T., Soh J., Toyooka S. et al. (2013). Impact of aberrant methylation of microRNA-9 family members on non-small cell lung cancers. *Mol. Clin. Oncol.*, 1 (1), 185–189. doi: 10.3892/mco.2012.18.
73. Jia D., Lin W., Tang H. et al. (2019). Integrative analysis of DNA methylation and gene expression to identify key epigenetic genes in glioblastoma. *Aging (Albany NY)*, 11 (15), 5579–5592. doi: 10.18632/aging.102139.
74. Zhang J., Cheng J., Zeng Z. et al. (2015). Comprehensive profiling of novel microRNA-9 targets and a tumor suppressor role of microRNA-9 via targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 6 (39), 42040–42052. doi: 10.18632/oncotarget.5969.
75. Zhang J., Jia J., Zhao L. et al. (2016). Down-regulation of microRNA-9 leads to activation of IL-6/Jak/STAT3 pathway through directly targeting IL-6 in HeLa cell. *Mol. Carcinogen.*, 55 (5), 732–742. doi: 10.1002/mc.22317.
76. Zhu M., Xu Y., Ge M., Gui Z., Yan F. (2015). Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis. *Cancer Sci.*, 106 (7), 833–839. doi: 10.1111/cas.12689.
77. Vrabec K., Boštjančič E., Koritnik B. et al. (2018). Differential expression of several miRNAs and the host genes *AATK* and *DNM2* in leukocytes of sporadic ALS patients. *Front. Mol. Neurosci.*, 11, 106. doi: 10.3389/fnmol.2018.00106.
78. Roman-Gomez J., Agirre X., Jiménez-Velasco A. et al. (2009). Epigenetic regulation of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 27 (8), 1316–1322. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3441.
79. Cui Y., Xue Y., Dong S., Zhang P. (2017). Plasma microRNA-9 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J. Int. Med. Res.*, 45 (4), 1310–1317. doi: 10.1177/0300060517709370.
80. Mittal N., Li L., Sheng Y. et al. (2019). A critical role of epigenetic inactivation of miR-9 in EVI1^{high} pediatric AML. *Mol. Cancer*, 18 (1), 30. doi: 10.1186/s12943-019-0952-z.
81. Rodríguez-Otero P., Román-Gómez J., Vilas-Zorroz A. et al. (2011). Dereglulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the

68. Mittal N., Li L., Sheng Y. et al. A critical role of epigenetic inactivation of miR-9 in EVI1^{high} pediatric AML // *Mol. Cancer*. 2019. Vol. 18 (1): 30. doi: 10.1186/s12943-019-0952-z.
69. Rodriguez-Otero P., Román-Gómez J., Vilas-Zorano A. et al. Dereglulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the miR9 family // *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 155 (1). P. 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x.
70. Gao L., Cheng D., Yang J. et al. Sulforaphane epigenetically demethylates the CpG sites of the miR-9-3 promoter and reactivates miR-9-3 expression in human lung cancer A549 cells // *J. Nutr. Biochem.* 2018. Vol. 56. P. 109–115. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.015.
71. Emmrich S., Katsman-Kuipers J.E., Henke K. et al. miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21) // *Leukemia*. 2014. Vol. 28 (5). P. 1022–1032. doi: 10.1038/leu.2013.357.
72. Kim B.G., Gao M.Q., Kang S. et al. Mechanical compression induces VEGFA overexpression in breast cancer via DNMT3A-dependent miR-9 downregulation // *Cell Death Dis.* 2017. Vol. 8 (3): e2646. doi: 10.1038/cddis.2017.73.
73. Liu S., Kumar S.M., Lu H. et al. MicroRNA-9 up-regulates E-cadherin through inhibition of NF-κB1-Snail1 pathway in melanoma // *J. Pathol.* 2012. Vol. 226 (1). P. 61–72. doi: 10.1002/path.2964.
74. Senyuk V., Zhang Y., Liu Y. et al. Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110 (14). P. 5594–5599. doi: 10.1073/pnas.1302645110.
75. Panuzzo C., Signorino E., Calabrese C. et al. Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (3): 802. doi: 10.3390/jcm9030802.
76. Zhou L., Fu L., Lv N. et al. A minicircuitry comprised of microRNA-9 and SIRT1 contributes to leukemogenesis in t(8;21) acute myeloid leukemia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21 (4). P. 786–794.
77. Alhasan L. MiR-126 modulates angiogenesis in breast cancer by targeting VEGF-A-mRNA // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019. Vol. 20 (1). P. 193–197. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.193.
78. Saito Y., Friedman G.F., Chihara Y. et al. Epigenetic therapy upregulates the tumour suppressor microRNA-126 and its host gene *EGFL7* in human cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 379 (3). P. 726–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.098.
79. Zhao C., Li Y., Zhang M., Yang Y., Chang L. miR-126 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of hepatocellular carcinoma cells partially by targeting *Sox2* // *Hum. Cell*. 2015. Vol. 28 (2). P. 91–99. doi: 10.1007/s13577-014-0105-z.
80. Li F. Expression and correlation of miR-124 and miR-126 in breast cancer // *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17 (6). P. 5115–5119. doi: 10.3892/ol.2019.10184.
81. Liu R., Zhang Y.S., Zhang S. et al. MiR-126-3p suppresses the growth, migration and invasion of NSCLC via targeting CCR1 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23 (2). P. 679–689. doi: 10.26355/eur-rev_201901_16881.
- miR9 family. *Br. J. Haematol.*, 155 (1), 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x.
70. Gao L., Cheng D., Yang J. et al. (2018). Sulforaphane epigenetically demethylates the CpG sites of the miR-9-3 promoter and reactivates miR-9-3 expression in human lung cancer A549 cells. *J. Nutr. Biochem.*, 56, 109–115. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.015.
71. Emmrich S., Katsman-Kuipers J.E., Henke K. et al. (2014). miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia*, 28 (5), 1022–1032. doi: 10.1038/leu.2013.357.
72. Kim B.G., Gao M.Q., Kang S. et al. (2017). Mechanical compression induces VEGFA overexpression in breast cancer via DNMT3A-dependent miR-9 downregulation. *Cell Death Dis.*, 8 (3), e2646. doi: 10.1038/cddis.2017.73.
73. Liu S., Kumar S.M., Lu H. et al. (2012). MicroRNA-9 up-regulates E-cadherin through inhibition of NF-κB1-Snail1 pathway in melanoma. *J. Pathol.*, 226 (1), 61–72. doi: 10.1002/path.2964.
74. Senyuk V., Zhang Y., Liu Y. et al. (2013). Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110 (14), 5594–5599. doi: 10.1073/pnas.1302645110.
75. Panuzzo C., Signorino E., Calabrese C. et al. (2020). Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Med.*, 9 (3), 802. doi: 10.3390/jcm9030802.
76. Zhou L., Fu L., Lv N. et al. (2017). A minicircuitry comprised of microRNA-9 and SIRT1 contributes to leukemogenesis in t(8;21) acute myeloid leukemia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21 (4), 786–794.
77. Alhasan L. (2019). MiR-126 modulates angiogenesis in breast cancer by targeting VEGF-A-mRNA. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 20 (1), 193–197. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.193.
78. Saito Y., Friedman G.F., Chihara Y. et al. (2009). Epigenetic therapy upregulates the tumour suppressor microRNA-126 and its host gene *EGFL7* in human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379 (3), 726–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.098.
79. Zhao C., Li Y., Zhang M., Yang Y., Chang L. (2015). miR-126 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of hepatocellular carcinoma cells partially by targeting *Sox2*. *Hum. Cell*, 28 (2), 91–99. doi: 10.1007/s13577-014-0105-z.
80. Li F. (2019). Expression and correlation of miR-124 and miR-126 in breast cancer. *Oncol. Lett.*, 17 (6), 5115–5119. doi: 10.3892/ol.2019.10184.
81. Liu R., Zhang Y.S., Zhang S. et al. (2019). MiR-126-3p suppresses the growth, migration and invasion of NSCLC via targeting CCR1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (2), 679–689. doi: 10.26355/eur-rev_201901_16881.
82. Moradi Sarabi M., Zahedi S.A., Pajouhi N. et al. (2018). The effects of dietary polyunsaturated fatty acids on miR-126 promoter DNA methylation status and VEGF protein expression in the colorectal cancer cells. *Genes Nutr.*, 13, 32. doi: 10.1186/s12263-018-0623-5.
83. Miao Y., Lu J., Fan B., Sun L. (2020). MicroRNA-126-5p inhibits the migration of breast cancer cells by directly targeting CNOT7. *Technol. Can-*

82. Moradi Sarabi M., Zahedi S.A., Pajouhi N. et al. The effects of dietary polyunsaturated fatty acids on miR-126 promoter DNA methylation status and VEGF protein expression in the colorectal cancer cells // *Genes Nutr.* 2018. Vol. 13: 32. doi: 10.1186/s12263-018-0623-5.
83. Miao Y., Lu J., Fan B., Sun L. MicroRNA-126-5p inhibits the migration of breast cancer cells by directly targeting CNOT7 // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2020. Vol. 19: 1533033820977545. doi: 10.1177/1533033820977545.
84. Yu J., Fan Q., Li L. The MCM3AP-AS1/miR-126/VEGF axis regulates cancer cell invasion and migration in endometrioid carcinoma // *World J. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 19 (1): 213. doi: 10.1186/s12957-021-02316-0.
85. Chen S.R., Cai W.P., Dai X.J. et al. Research on miR-126 in glioma targeted regulation of PTEN/PI3K/Akt and MDM2-p53 pathways // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23 (8). P. 3461–3470. doi: 10.26355/eurev_201904_17711.
86. Chen W., Yu J., Xie R. et al. Roles of the SNHG7/microRNA-9-5p/DPP4 ceRNA network in the growth and ¹³¹I resistance of thyroid carcinoma cells through PI3K/Akt activation // *Oncol. Rep.* 2021. Vol. 45 (4): 3. doi: 10.3892/or.2021.7954.
87. Takashima Y., Kawaguchi A., Iwade Y. et al. MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma // *PLoS One.* 2019. Vol. 14 (1): e0210400. doi: 10.1371/journal.pone.0210400.
88. Chen H.H., Huang W.T., Yang L.W., Lin C.W. The PTEN-AKT-mTOR/RICTOR pathway in nasal natural killer cell lymphoma is activated by miR-494-3p via PTEN but inhibited by miR-142-3p via RICTOR // *Am. J. Pathol.* 2015. Vol. 185 (5). P. 1487–1499. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.025.
89. Bong I.P.N., Ng C.C., Baharuddin P., Zakaria Z. MicroRNA expression patterns and target prediction in multiple myeloma development and malignancy // *Genes Genomics.* 2017. Vol. 39 (5). P. 533–540. doi: 10.1007/s13258-017-0518-7.
90. Andrade T.A., Evangelista A.F., Campos A.H. et al. A microRNA signature profile in EBV+ diffuse large B-cell lymphoma of the elderly // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5 (23). P. 11813–11826. doi: 10.18632/oncotarget.
91. Borges N.M., do Vale Elias M., Fook-Alves V.L. et al. AngiomiRs expression profiling in diffuse large B-Cell lymphoma // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7 (4). P. 4806–4816. doi: 10.18632/oncotarget.6624.
92. Li Z., Lu J., Sun M. et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations // *Sci. USA.* 2008. Vol. 105 (40). P. 15535–15540. doi: 10.1073/pnas.0808266105.
93. Cammarata G., Augugliaro L., Salemi D. et al. Differential expression of specific microRNA and their targets in acute myeloid leukemia // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85 (5). P. 331–339. doi: 10.1002/ajh.21667.
94. Peveling-Oberhag J., Crisman G., Schmidt A. et al. Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection // *Leukemia.* 2012. Vol. 26 (7). P. 1654–1662. doi: 10.1038/leu.2012.29.
95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. (2016). Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia. *Data Brief*, 9, 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. (2012). Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.*, 36 (6), 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. (2013). Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cuta-
98. cer Res. Treat., 19, 1533033820977545. doi: 10.1177/1533033820977545.
84. Yu J., Fan Q., Li L. (2021). The MCM3AP-AS1/miR-126/VEGF axis regulates cancer cell invasion and migration in endometrioid carcinoma. *World J. Surg. Oncol.*, 19 (1), 213. doi: 10.1186/s12957-021-02316-0.
85. Chen S.R., Cai W.P., Dai X.J. et al. (2019). Research on miR-126 in glioma targeted regulation of PTEN/PI3K/Akt and MDM2-p53 pathways. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (8), 3461–3470. doi: 10.26355/eurev_201904_17711.
86. Chen W., Yu J., Xie R. et al. (2021). Roles of the SNHG7/microRNA-9-5p/DPP4 ceRNA network in the growth and ¹³¹I resistance of thyroid carcinoma cells through PI3K/Akt activation. *Oncol. Rep.*, 45 (4), 3. doi: 10.3892/or.2021.7954.
87. Takashima Y., Kawaguchi A., Iwade Y. et al. (2019). MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma. *PLoS One*, 14 (1), e0210400. doi: 10.1371/journal.pone.0210400.
88. Chen H.H., Huang W.T., Yang L.W., Lin C.W. (2015). The PTEN-AKT-mTOR/RICTOR pathway in nasal natural killer cell lymphoma is activated by miR-494-3p via PTEN but inhibited by miR-142-3p via RICTOR. *Am. J. Pathol.*, 185 (5), 1487–1499. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.025.
89. Bong I.P.N., Ng C.C., Baharuddin P., Zakaria Z. (2017). MicroRNA expression patterns and target prediction in multiple myeloma development and malignancy. *Genes Genomics*, 39 (5), 533–540. doi: 10.1007/s13258-017-0518-7.
90. Andrade T.A., Evangelista A.F., Campos A.H. et al. (2014). A microRNA signature profile in EBV+ diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Oncotarget*, 5 (23), 11813–11826. doi: 10.18632/oncotarget.
91. Borges N.M., do Vale Elias M., Fook-Alves V.L. et al. (2016). AngiomiRs expression profiling in diffuse large B-Cell lymphoma. *Oncotarget*, 7 (4), 4806–4816. doi: 10.18632/oncotarget.6624.
92. Li Z., Lu J., Sun M. et al. (2008). Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Sci. USA*, 105 (40), 15535–15540. doi: 10.1073/pnas.0808266105.
93. Cammarata G., Augugliaro L., Salemi D. et al. (2010). Differential expression of specific microRNA and their targets in acute myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.*, 85 (5), 331–339. doi: 10.1002/ajh.21667.
94. Peveling-Oberhag J., Crisman G., Schmidt A. et al. (2012). Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection. *Leukemia*, 26 (7), 1654–1662. doi: 10.1038/leu.2012.29.
95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. (2016). Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia. *Data Brief*, 9, 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. (2012). Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.*, 36 (6), 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. (2013). Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cuta-

95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia // Data Brief. 2016. Vol. 9. P. 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia // Cancer Epidemiol. 2012. Vol. 36 (6). P. 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cutaneous T-cell lymphoma // APMIS. 2013. Vol. 121 (11). P. 1020–1024. doi: 10.1111/apm.12162.
98. Cao D., Zhao M., Wan C. et al. Role of tea polyphenols in delaying hyperglycemia-induced senescence in human glomerular mesangial cells via miR-126/Akt-p53-p21 pathways // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51 (6). P. 1071–1078. doi: 10.1007/s11255-019-02165-7.
99. Cao D.W., Jiang C.M., Wan C. et al. Upregulation of miR-126 delays the senescence of human glomerular mesangial cells induced by high glucose via telomere-p53-p21-Rb signaling pathway // Curr. Med. Sci. 2018. Vol. 38 (5). P. 758–764. doi: 10.1007/s11596-018-1942-x.
100. Heissig B., Salama Y., Takahashi S., Okumura K., Hattori K. (2021). The multifaceted roles of EGFL7 in cancer and drug resistance // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13 (5): 1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
101. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. Epigenetic regulation of miRNA expression in malignant mesothelioma: miRNAs as biomarkers of early diagnosis and therapy // Front. Oncol. 2019. Vol. 9: 1293. doi: 10.3389/fonc.2019.01293.
102. Wu C.L., Shan T.D., Han Y. et al. (2021). Long intergenic noncoding RNA 00665 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-126-5p. *Aging (Albany NY)*, 13 (10), 13571–13584. doi: 10.18632/aging.202874.
103. Chen Q., Chen S., Zhao J., Zhou Y., Xu L. MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer // Oncol. Lett. 2021. Vol. 21 (1): 35. doi: 10.3892/ol.2020.12296.
104. Li M., Meng X., Li M. MiR-126 promotes esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of apoptosis and autophagy // Aging (Albany NY). 2020. Vol. 12 (12). P. 12107–12118. doi: 10.18632/aging.103379.
105. Cui H., Mu Y., Yu L. et al. Methylation of the miR-126 gene associated with glioma progression // Fam. Cancer. 2016. Vol. 15 (2). P. 317–324. doi: 10.1007/s10689-015-9846-4.
106. Li W., Kong X., Huang T. et al. Bioinformatic analysis and *in vitro* validation of a five-microRNA signature as a prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma // Ann. Transl. Med. 2020. Vol. 8 (21): 1422. doi: 10.21037/atm-20-2509.
107. Duan J., Lu G., Li Y. et al. miR-137 functions as a tumor suppressor gene in pituitary adenoma by targeting AKT2 // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2019. Vol. 12 (5). P. 1557–1564.
108. Zang Y., Zhu J., Li Q. et al. miR-137-3p modulates the progression of prostate cancer by regulating the JNK3/EZH2 axis // Onco Targets Ther. 2020. Vol. 13. P. 7921–7932. doi: 10.2147/OTT.S256161.
109. Ding F., Zhang S., Gao S. et al. MiR-137 functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting T-cell lymphoma. *APMIS*, 121 (11), 1020–1024. doi: 10.1111/apm.12162.
98. Cao D., Zhao M., Wan C. et al. (2019). Role of tea polyphenols in delaying hyperglycemia-induced senescence in human glomerular mesangial cells via miR-126/Akt-p53-p21 pathways. *Int. Urol. Nephrol.*, 51 (6), 1071–1078. doi: 10.1007/s11255-019-02165-7.
99. Cao D.W., Jiang C.M., Wan C. et al. (2018). Upregulation of miR-126 delays the senescence of human glomerular mesangial cells induced by high glucose via telomere-p53-p21-Rb signaling pathway. *Curr. Med. Sci.*, 38 (5), 758–764. doi: 10.1007/s11596-018-1942-x.
100. Heissig B., Salama Y., Takahashi S., Okumura K., Hattori K. (2021). The multifaceted roles of EGFL7 in cancer and drug resistance. *Cancers (Basel)*, 13 (5), 1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
101. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. (2019). Epigenetic regulation of miRNA expression in malignant mesothelioma: miRNAs as biomarkers of early diagnosis and therapy. *Front. Oncol.*, 9, 1293. doi: 10.3389/fonc.2019.01293.
102. Wu C.L., Shan T.D., Han Y. et al. (2021). Long intergenic noncoding RNA 00665 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-126-5p. *Aging (Albany NY)*, 13 (10), 13571–13584. doi: 10.18632/aging.202874.
103. Chen Q., Chen S., Zhao J., Zhou Y., Xu L. (2021). MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer. *Oncol. Lett.*, 21 (1), 35. doi: 10.3892/ol.2020.12296.
104. Li M., Meng X., Li M. (2020). MiR-126 promotes esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of apoptosis and autophagy. *Aging (Albany NY)*, 12 (12), 12107–12118. doi: 10.18632/aging.103379.
105. Cui H., Mu Y., Yu L. et al. (2016). Methylation of the miR-126 gene associated with glioma progression. *Fam. Cancer*, 15 (2), 317–324. doi: 10.1007/s10689-015-9846-4.
106. Li W., Kong X., Huang T. et al. (2020). Bioinformatic analysis and *in vitro* validation of a five-microRNA signature as a prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma. *Ann. Transl. Med.*, 8 (21), 1422. doi: 10.21037/atm-20-2509.
107. Duan J., Lu G., Li Y. et al. (2019). miR-137 functions as a tumor suppressor gene in pituitary adenoma by targeting AKT2. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 12 (5), 1557–1564.
108. Zang Y., Zhu J., Li Q. et al. (2020). miR-137-3p modulates the progression of prostate cancer by regulating the JNK3/EZH2 axis. *Onco Targets Ther.*, 13, 7921–7932. doi: 10.2147/OTT.S256161.
109. Ding F., Zhang S., Gao S. et al. (2018). MiR-137 functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting MRGBP. *J. Cell Biochem.*, 119 (6), 4799–4807. doi: 10.1002/jcb.26676.
110. Wang M., Gao H., Qu H. et al. (2018). MiR-137 suppresses tumor growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Pharmacol. Reports*, 70 (5), 963–971. doi: 10.1016/j.pharep.2018.04.006.
111. Zhang W., Chen J.H., Shan T. et al. (2018). miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation. *Lab. Invest.*, 98 (11), 1397–1407. doi: 10.1038/s41374-018-0092-x.

- ting MRGBP // J. Cell Biochem. 2018. Vol. 119 (6). P. 4799–4807. doi: 10.1002/jcb.26676.
110. Wang M., Gao H., Qu H. et al. MiR-137 suppresses tumor growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma // Pharmacol. Reports. 2018. Vol. 70 (5). P. 963–971. doi: 10.1016/j.pharep.2018.04.006.
111. Zhang W., Chen J.H., Shan T. et al. miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation // Lab. Invest. 2018. Vol. 98 (11). P. 1397–1407. doi: 10.1038/s41374-018-0092-x.
112. Huang B., Huang M., Li Q. miR-137 suppresses migration and invasion by targeting EZH2-STAT3 signaling in human hepatocellular carcinoma // Pathol. Res. Pract. 2018. Vol. 214 (12). P. 1980–1986. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.005.
113. Bi W.P., Xia M., Wang X.J. miR-137 suppresses proliferation, migration and invasion of colon cancer cell lines by targeting TCF4 // Oncol. Lett. 2018. Vol. 15 (6). P. 8744–8748. doi: 10.3892/ol.2018.8364.
114. Liu X., Chen L., Tian X.D., Zhang T. MiR-137 and its target TGFA modulate cell growth and tumorigenesis of non-small cell lung cancer // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 21 (3). P. 511–517.
115. Wang Y., Chen R., Zhou X. et al. miR-137: a novel therapeutic target for human glioma // Mol. Ther. Nucleic Acids. 2020. Vol. 21. P. 614–622. doi: 10.1016/j.omtn.2020.06.028.
116. Huang Y., Zou Y., Zheng R., Ma X. MiR-137 inhibits cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting JARID1B // Eur. J. Haematol. 2019. Vol. 103 (3). P. 215–224. doi: 10.1111/ejh.13276.
117. Abdi J., Jian H., Chang H. Role of micro-RNAs in drug resistance of multiple myeloma // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (37). P. 60723–60735. doi: 10.18632/oncotarget.11032.
118. Qin Y., Zhang S., Deng S. et al. Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma // Leukemia. 2017. Vol. 31 (5). P. 1123–1135. doi: 10.1038/leu.2016.325.
119. Yang Y., Li F., Saha M.N. et al. miR-137 and miR-197 induce apoptosis and suppress tumorigenicity by targeting MCL-1 in multiple myeloma // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21 (10). P. 2399–2411. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1437.
120. Kozaki K., Imoto I., Mogi S., Omura K., Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (7). P. 2094–2105. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5194.
121. Chen X., Wang J., Shen H. et al. Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52 (3). P. 1193–1199. doi: 10.1167/iovs.10-5272.
122. Zhu X., Li Y., Shen H. et al. miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6 // FEBS Lett. 2013. Vol. 587 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.004.
123. Balaguer F., Link A., Lozano J.J. et al. Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis // Cancer Res. 2010. Vol. 70 (16). P. 6609–6618. doi: 10.1158/0008-5472.
124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. (2011). MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 117 (7), 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. (2019). Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ*. *Am. J. Pathol.*, 189 (5), 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.
112. Huang B., Huang M., Li Q. (2018). miR-137 suppresses migration and invasion by targeting EZH2-STAT3 signaling in human hepatocellular carcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, 214 (12), 1980–1986. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.005.
113. Bi W.P., Xia M., Wang X.J. (2018). miR-137 suppresses proliferation, migration and invasion of colon cancer cell lines by targeting TCF4. *Oncol. Lett.*, 15 (6), 8744–8748. doi: 10.3892/ol.2018.8364.
114. Liu X., Chen L., Tian X.D., Zhang T. (2017). MiR-137 and its target TGFA modulate cell growth and tumorigenesis of non-small cell lung cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21 (3), 511–517.
115. Wang Y., Chen R., Zhou X. et al. (2020). miR-137: a novel therapeutic target for human glioma. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 21, 614–622. doi: 10.1016/j.omtn.2020.06.028.
116. Huang Y., Zou Y., Zheng R., Ma X. (2019). MiR-137 inhibits cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting JARID1B. *Eur. J. Haematol.*, 103 (3), 215–224. doi: 10.1111/ejh.13276.
117. Abdi J., Jian H., Chang H. (2016). Role of micro-RNAs in drug resistance of multiple myeloma. *Oncotarget*, 7 (37), 60723–60735. doi: 10.18632/oncotarget.11032.
118. Qin Y., Zhang S., Deng S. et al. (2017). Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma. *Leukemia*, 31 (5), 1123–1135. doi: 10.1038/leu.2016.325.
119. Yang Y., Li F., Saha M.N. et al. (2015). miR-137 and miR-197 induce apoptosis and suppress tumorigenicity by targeting MCL-1 in multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.*, 21 (10), 2399–2411. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1437.
120. Kozaki K., Imoto I., Mogi S., Omura K., Inazawa J. (2008). Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res.*, 68 (7), 2094–2105. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5194.
121. Chen X., Wang J., Shen H. et al. (2011). Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 52 (3), 1193–1199. doi: 10.1167/iovs.10-5272.
122. Zhu X., Li Y., Shen H. et al. (2013). miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6. *FEBS Lett.*, 587 (1), 73–81. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.004.
123. Balaguer F., Link A., Lozano J.J. et al. (2010). Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. *Cancer Res.*, 70 (16), 6609–6618. doi: 10.1158/0008-5472.
124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. (2011). MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 117 (7), 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. (2019). Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ*. *Am. J. Pathol.*, 189 (5), 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.

124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer*. 2011. Vol. 117 (7). P. 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ* // *Am. J. Pathol.* 2019. Vol. 189 (5). P. 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.
126. Рыков С.В., Ходырев Д.С., Пронина И.В. и др. Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого // *Генетика*. 2013. Т. 49, № 7. С. 896–901. doi: 10.7868/soo16675813070114.
127. Bondada M.S., Yao Y., Nair V. Multifunctional miR-155 pathway in avian oncogenic virus-induced neoplastic diseases // *Noncoding RNA*. 2019. Vol. 5 (1): 24. doi: 10.3390/ncrna5010024.
128. Holubekova V., Mendelova A., Jasek K. et al. Epigenetic regulation by DNA methylation and miRNA molecules in cancer // *Future Oncol.* 2017. Vol. 13 (25). P. 2217–2222. doi: 10.2217/fon-2017-0363.
129. Huang Q., Shen Y.J., Hsueh C.Y. et al. miR-17-5p drives G2/M-phase accumulation by directly targeting CCNG2 and is related to recurrence of head and neck squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21 (1): 1074. doi: 10.1186/s12885-021-08812-6.
130. Larrabeiti-Etxebarria A., Lopez-Santillan M., Santos-Zorroza B., Lopez-Lopez E., Garcia-Orad A. Systematic review of the potential of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11 (2): 144. doi: 10.3390/cancers11020144.
131. Lawrie C., Soneji S., Marafioti T. et al. MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma // *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 121. P. 1156–1161. doi: 10.1002/ijc.22800.
132. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141 (5). P. 672–675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
133. Cui B., Chen L., Zhang S. et al. MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. 2014. Vol. 124 (4). P. 546–554. doi: 10.1182/blood-2014-03-559690.
134. Mraz M., Chen L., Rassenti L.Z. et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1 // *Blood*. 2014. Vol. 124 (1). P. 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
135. Klein U., Lia M., Crespo M. et al. The *DLEU2/miR-15a/16-1* cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cell*. 2010. Vol. 17 (1). P. 28–40. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
136. Di Lisio L., Gómez-López G., Sánchez-Beato M. et al. Mantle cell lymphoma: transcriptional regulation by microRNAs // *Leukemia*. 2010. Vol. 24 (7). P. 1335–1342. doi: 10.1038/leu.2010.91.
137. Zhao J.J., Lin J., Lwin T. et al. microRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in
126. Rykov S.V., Khodyrev D.S., Pronina I.V. et al. (2013). Novel miRNA genes methylated in lung tumors. *Russian Journal of Genetics*, 49 (7), 896–901. doi: 10.7868/soo16675813070114.
127. Bondada M.S., Yao Y., Nair V. (2019). Multifunctional miR-155 pathway in avian oncogenic virus-induced neoplastic diseases. *Noncoding RNA*, 5 (1), 24. doi: 10.3390/ncrna5010024.
128. Holubekova V., Mendelova A., Jasek K. et al. (2017). Epigenetic regulation by DNA methylation and miRNA molecules in cancer. *Future Oncol.*, 13 (25), 2217–2222. doi: 10.2217/fon-2017-0363.
129. Huang Q., Shen Y.J., Hsueh C.Y. et al. (2021). miR-17-5p drives G2/M-phase accumulation by directly targeting CCNG2 and is related to recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 21 (1), 1074. doi: 10.1186/s12885-021-08812-6.
130. Larrabeiti-Etxebarria A., Lopez-Santillan M., Santos-Zorroza B., Lopez-Lopez E., Garcia-Orad A. (2019). Systematic review of the potential of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma. *Cancers (Basel)*, 11 (2), 144. doi: 10.3390/cancers11020144.
131. Lawrie C., Soneji S., Marafioti T. et al. (2007). MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Int. J. Cancer*, 121, 1156–1161. doi: 10.1002/ijc.22800.
132. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. (2008). Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 141 (5), 672–675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
133. Cui B., Chen L., Zhang S. et al. (2014). MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 124 (4), 546–554. doi: 10.1182/blood-2014-03-559690.
134. Mraz M., Chen L., Rassenti L.Z. et al. (2014). miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood*, 124 (1), 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
135. Klein U., Lia M., Crespo M. et al. (2010). The *DLEU2/miR-15a/16-1* cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*, 17 (1), 28–40. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
136. Di Lisio L., Gómez-López G., Sánchez-Beato M. et al. (2010). Mantle cell lymphoma: transcriptional regulation by microRNAs. *Leukemia*, 24 (7), 1335–1342. doi: 10.1038/leu.2010.91.
137. Zhao J.J., Lin J., Lwin T. et al. (2010). MicroRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma. *Blood*, 115 (13), 2630–2639. doi: 10.1182/blood-2009-09-243147.
138. Mraz M., Malinova K., Kotaskova J. et al. (2009). *miR-34a*, *miR-29c* and *miR-17-5p* are downregulated in CLL patients with *TP53* abnormalities. *Leukemia*, 23 (6), 1159–1163. doi: 10.1038/leu.2008.377.

- mantle cell lymphoma // Blood. 2010. Vol. 115 (13). P. 2630–2639. doi: 10.1182/blood-2009-09-243147.
138. Mraz M., Malinova K., Kotaskova J. et al. *miR-34a*, *miR-29c* and *miR-17-5p* are downregulated in CLL patients with *TP53* abnormalities // Leukemia. 2009. Vol. 23 (6). P. 1159–1163. doi: 10.1038/leu.2008.377.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна — д-р мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Березина Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, врач-гематолог, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чуркина Мария Игоревна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лызлова Арина Андреевна — врач-гематолог ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Olga V. Berezina — Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Maria I. Churkina — Post-Graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Tatiana I. Pospelova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Arina A. Lyzlova — Hematologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Vladimir N. Maksimov — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head, Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии

П.Г. Мадонов¹, Л.Д. Хидирова¹, В.Д. Казанцева²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются особенности современной диагностики, фармакотерапии и профилактики перипартальной кардиомиопатии (ППКМ). Обсуждается значение современных маркеров ППКМ: PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин и роль инструментальных методов диагностики (эхокардиография, магнитно-резонансная томография), использование которых зависит от сроков беременности и течения ППКМ. Приводятся сведения о показаниях, осложнениях и клиническом опыте использования основных фармакологических препаратов, применяемых в лечении ППКМ с учетом их возможного неблагоприятного влияния на плод и лактацию. Рассматривается новый алгоритм лечения ППКМ, названный концепцией BOARD (бромкриптин, пероральная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в котором к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромкриптина и антикоагулянтов, а также профилактические мероприятия по ведению пациенток с ППКМ с учетом риска рецидива при стойкой дисфункции левого желудочка миокарда во время и после беременности.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин, бромкриптин.

Образец цитирования: Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Казанцева В.Д. Особенности современной диагностики и фармакотерапии перипартальной кардиомиопатии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 134–148. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-134-148

Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartum cardiomyopathy

P.G. Madonov¹, L.D. Khidirova¹, V.D. Kazantseva²

¹Novosibirsk State Medical University

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

The review considers the features of modern diagnostics, pharmacotherapy and prevention of peripartum cardiomyopathy (PPCM). The significance of modern markers of PPCM is discussed: PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, interferon-gamma, asymmetric dimethylarginine and the role of diagnostic tests (echocardiography, magnetic resonance imaging), the use of which depends on gestational age and the course of PPCM. The information on indications, complications and clinical experience of the use of the main pharmacological drugs used in the treatment of PPCM, taking into account their possible adverse effects on the fetus and lactation, is given. A new algorithm for the treatment of PPCM, called the BOARD concept (bromocriptine, oral therapy of chronic heart failure (CHF), anticoagulants, vasodilators and diuretics), is being

Поступила в редакцию 19.05.2021
Прошла рецензирование 10.11.2021
Принята к публикации 30.11.2021

Автор, ответственный за переписку
Хидирова Людмила Даудовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 19.05.2021
Revised 10.11.2021
Accepted 30.11.2021

Corresponding author
Lyudmila D. Khidirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

considered, in which the use of bromocriptine and anticoagulants is added to the conventional therapy of CHF, as well as preventive measures for the management of patients with PPCM, taking into account the risk of relapse with persistent left ventricular dysfunction during and after pregnancy.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, PAI-1, miR-146a, 16 kDa-PRL, sFlt-1/PlGF, interferon gamma, asymmetric dimethylarginine, bromocriptine.

Citation example: Madonov P.G., Khidirova L.D., Kazantseva V.D. (2021). Features of modern diagnostics and pharmacotherapy of peripartum cardiomyopathy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 134–148. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-134-148

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) — это идиопатическая форма кардиомиопатии (КМП), проявляющаяся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в третьем триместре беременности или в течение нескольких месяцев после родов, при условии исключения других причин ХСН [1]. Даже у пациенток с бессимптомным течением может наблюдаться серьезное нарушение сердечной функции. Согласно данным мирового регистра по ППКМ, это заболевание встречается во всем мире [2]. Пациентки с ППКМ в анамнезе нередко в дальнейшем планируют беременность, влияние которой на клинический исход имеет решающее значение [3].

Несмотря на то, что ППКМ встречается во всем мире, большинство эпидемиологических данных поступает из США, Южной Африки, Нигерии и Гаити [2]. Недавнее исследование с использованием общенациональной базы данных по госпитализациям США за период 2004–2011 гг. показало, что заболеваемость ППКМ выросла с одного случая на 1181 живорождение в 2004 г. до одного случая на 849 живорождений в 2011 г. [4]. Предполагаемые причины этого включают в себя повышение среднего возраста матери, числа случаев преэклампсии (ПЭ) и многоплодной беременности (частично за счет использования вспомогательных репродуктивных технологий), которые являются факторами риска при ППКМ; увеличение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение, среди женщин репродуктивного возраста, а также растущее признание ППКМ как заболевания. ССЗ стали ведущей причиной материнской смертности в США (25–30 % всех материнских смертей), при этом на долю КМП приходится от половины до 2/3 случаев [5].

Патофизиология ППКМ остается до конца неустановленной, хотя в качестве причины было

INTRODUCTION

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is an idiopathic form of cardiomyopathy (CMP), manifested by chronic heart failure (CHF), left ventricular dysfunction in the third trimester of pregnancy or for several months after childbirth, provided that other causes of CHF are excluded [1]. Even patients with an asymptomatic course may have a serious disorder of cardiac function. According to the worldwide registry of PPCM, this disease occurs all over the world [2]. Patients with a history of PPCM often plan a pregnancy in the future, the impact of which on the clinical outcome is crucial [3].

Despite the fact that PPCM is found all over the world, most epidemiological data comes from the USA, South Africa, Nigeria and Haiti [2]. A recent study using a nationwide database of US hospitalizations for the period from 2004 to 2011 showed that the incidence of PPCM increased from one case per 1 181 live births in 2004 to one case per 849 live births in 2011 [4]. The alleged reasons for this include an increase in the average maternal age, the number of cases of preeclampsia (PE) and multiple pregnancies (partly due to the use of assisted reproductive technologies), which are risk factors for PPCM; an increase in the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases (CVD), such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM) and obesity, among women of reproductive age, as well as the growing recognition of PPCM as a disease. CVD has become the leading cause of maternal mortality in the United States (25–30% of all maternal deaths), while CMP accounts for from half to 2/3 of cases [5].

The pathophysiology of PPCM remains completely unknown, although several mechanisms have been proposed as the cause, including autoimmune processes, inflammatory factors, viral infections and low levels of selenium in the body [6]. However, none of these mechanisms has been fully proven. In the last decade, works have appeared showing that PPCM is a vascular pathology caused by an imbalance of angiogenic factors with increased production

предложено несколько механизмов, включая аутоиммунные процессы, воспалительные факторы, вирусные инфекции и низкий уровень содержания селена в организме [6]. Однако ни один из этих механизмов не был полностью доказан. В последнее десятилетие появились работы, показывающие, что ППКМ является васкулярной патологией, вызванной дисбалансом ангиогенных факторов с повышенной продукцией факторов антиангиогенной природы. Среди антиангиогенных факторов N-концевой фрагмент пролактина с молекулярной массой 16 кДа (16 kDa-PRL) и sFlt1 считаются наиболее значимыми [7].

Течение болезни широко варьирует от более мягких форм только с легкими и неспецифическими симптомами до тяжелых, осложненных кардиогенным шоком [8]. В конце третьего триместра беременности или в раннем послеродовом периоде врачи часто сталкиваются с предположительно здоровыми женщинами, которые жалуются на неспецифические симптомы, такие как общий дискомфорт, утомляемость и наличие периферических отеков. При тяжелых формах заболевания пациентки предъявляют жалобы на одышку, ортопноэ и повышенную возбудимость. В худшем случае развивается кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких.

Нечасто, но наблюдается нарушение ритма сердца и случаи тромбозов. У большинства женщин заболевание проявляется в течение первого месяца после родов; чуть меньше случаев зарегистрировано в позднем послеродовом периоде; и редкие случаи наблюдаются еще во втором триместре беременности [9, 10]. В исследовании IPAC, изучавшем КМП во время беременности, у двух женщин ППКМ была диагностирована в день родов, а все остальные случаи — в послеродовом периоде [11]. Афроамериканским женщинам диагноз ставится позже по сравнению с женщинами европеоидной расы, но пока неясно, отражает ли это различие задержку в обращении за помощью, в постановке диагноза или действительно иную картину заболевания (или их комбинацию) в этой популяции [12].

ДИАГНОСТИКА

Ранняя диагностика значительно увеличивает шансы пациенток с ППКМ на восстановление фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в то время как поздняя диагностика связана с увеличением частоты серьезных нежелательных явлений и большей вероятностью перехода к необратимой терминальной ХСН. Кроме того, недиагностированная ППКМ увеличивает риск

of antiangiogenic factors. Among the antiangiogenic factors, the 16-kDa N-terminal fragment of prolactin (16 kDa-PRL) and sFlt 1 are considered the most significant [7].

The course of the disease varies widely from mild forms with only poor and nonspecific symptoms to severe, complicated by cardiogenic shock [8]. At the end of the third trimester of pregnancy or in the early postpartum period, doctors often encounter supposedly healthy women who complain of nonspecific symptoms, such as general discomfort, fatigue and peripheral edema. In severe forms of the disease, patients complain of shortness of breath, orthopnea and increased excitability. In the worst case, cardiogenic shock develops, accompanied by pulmonary edema.

Infrequently, but there is a cardiac rhythm disorder and cases of thromboembolism. In most women, the disease manifests itself during the first month after childbirth; slightly fewer cases are registered in the late postpartum period; and rare cases are observed even in the second trimester of pregnancy [9, 10]. In the IPAC study, which investigated CMP during pregnancy, PPCM was diagnosed in two women on the day of delivery, and all other cases were diagnosed in the postpartum period [11]. African-American women are diagnosed later than Caucasian women, but it is not yet clear whether this difference reflects a delay in seeking help, in making a diagnosis, or a really different picture of the disease (or a combination of them) in this population [12].

DIAGNOSTICS

Early diagnosis significantly increases the chances of patients with PPCM to restore the left ventricular ejection fraction (LVEF), while late diagnosis is associated with an increase in the frequency of serious adverse events and a greater likelihood of transition to irreversible end stage CHF. In addition, undiagnosed PPCM increases the risk of more severe CHF in subsequent pregnancies [1].

Biomarkers such as B-type natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal prohormone (NT-proBNP) are used to diagnose PPCM, but it should be borne in mind that their levels are also slightly increased during physiological pregnancy, whereas the concentration of BNP and NT-proBNP consistently increases in patients with acute form of PPCM [13]. The most important role of natriuretic peptides is to exclude CHF (with a threshold of < 100 pg/ml for BNP and < 300 pg/ml for NT-proBNP), and they should not be used exclusively for the diagnosis of PPCM [14].

более тяжелой ХСН при последующих беременностях [1].

Для диагностики ППКМ используют такие биомаркеры, как натрийуретический пептид типа В (BNP) и его N-концевой пептид (NT-proBNP), но следует иметь в виду, что их уровни незначительно повышены и при физиологической беременности, тогда как у пациенток с острой формой ППКМ последовательно повышается концентрация BNP и NT-proBNP [13]. Самая важная роль натрийуретических пептидов заключается в исключении ХСН (с порогом < 100 для BNP и < 300 пг/мл для NT-proBNP), и они не должны использоваться исключительно для установления диагноза ППКМ [14].

M. Ricke-Hoch et al. изучили экспрессию ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и его потенциальную роль в развитии ППКМ. Исследователи сообщили, что у пациенток с ППКМ уровень циркулирующего PAI-1 во время постановки диагноза выше, чем в послеродовом периоде [14]. PAI-1, по-видимому, является новым маркером ППКМ, который положительно коррелирует с уровнями miR-146a, маркером ППКМ, экспрессию которого путем активации NF-κB индуцирует 16 kDa-PRL. Напротив, PAI-1 не коррелирует с NT-proBNP, единственным клиническим маркером, который, как было установлено, повышен при ППКМ. Уровень циркулирующего PAI-1 не коррелировал с тяжестью ХСН при постановке диагноза и не был предиктором выздоровления через 6 мес наблюдения [15].

Несмотря на то, что уровень PAI-1 в плазме является достаточно информативным диагностическим биомаркером при ППКМ, полагаться исключительно на его концентрацию ошибочно, так как этот белок выполняет разные биологические функции в организме. Так, PAI-1 ослабляет фибринолиз и антитромботические эффекты и действует как протромботический фактор. Было показано, что PAI-1 связывается с 16 kDa-PRL и индуцирует активацию NF-κB из uPAR, тем самым способствуя экспрессии miR-146a в эндотелиальных клетках, что в значительной степени отвечает за вызванное 16 kDa-PRL нарушение сосудистой функции и развитие ХСН в патофизиологии ППКМ. У пациенток с ППКМ, у которых уровни PAI-1 в плазме были снижены через 6 мес после начала наблюдения, также было отмечено снижение активации NF-κB. Более того, исследователи доказали, что циркулирующие уровни miR-146a также выше при ППКМ, чем у здоровых пациенток. Авторы обнаружили, что PAI-1 в плазме был повышен у пациенток с ППКМ при

M. Ricke-Hoch et al. the expression of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and its potential role in the development of PPCM were studied. Researchers reported that in patients with PCMP, the level of circulating PAI-1 in diagnosing is higher than in the postpartum period [14]. PAI-1, apparently, is a new marker of PPCM, which positively correlates with the levels of miR-146a, a marker of PPCM, whose expression by activating NF-κB induces 16 kDa-PRL. In contrast, PAI-1 does not correlate with NT-proBNP, the only evidenced clinical marker found to be elevated in PPCM. The level of PAI-1 did not correlate with the severity of CHF in diagnosing and was not a predictor of recovery after 6 months of follow-up [15].

Despite the fact that the level of PAI-1 in plasma is a fairly informative diagnostic biomarker for PPCM, it is a mistake to rely solely on its concentration, since this protein performs different biological functions in the body. Thus, PAI-1 weakens fibrinolysis and antithrombotic effects and acts as a prothrombotic factor. It has been shown that PAI-1 binds to 16 kDa-PRL and induces activation of NF-κB from uPAR, thereby contributing to the expression of miR-146a in endothelial cells, which is largely responsible for the vascular function disorder caused by 16 kDa-PRL and the development of CHF in the pathophysiology of PPCM. In patients with PPCM, whose plasma levels of PAI-1 were reduced 6 months after the start of follow-up, a decrease in NF-κB activation was also noted. Moreover, the researchers proved that levels of miR-146a are also higher in PPCM than in healthy patients. The authors found that PAI-1 in plasma was elevated in patients with PPCM during subsequent pregnancy, but before the onset of CHF [15].

More accurate biomarkers are needed for a fast and reliable diagnosis of PPCM, but they have not yet been properly identified. Currently, biomarkers such as 16 kDa-PRL, interferon-gamma, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and miR-146a are being considered [13]. The issue of the influence of imbalanced angiogenesis remains debatable. It was proposed by I. Lata et al. to use high values of placental growth factor (PlGF) and/or low values of the sFlt-1/PlGF ratio for the diagnosis of PPCM [16]. The sFlt-1 levels of decrease rapidly after childbirth (after removal of the placental source of sFlt-1) in healthy women, but remain above the normal range in women with PPCM. The source of the constant increase in sFlt-1 in the

последующей беременности, но до начала развития ХСН [15].

Для быстрой и надежной диагностики ППКМ необходимы более точные биомаркеры, но они еще не определены должным образом. В настоящее время рассматриваются такие биомаркеры, как 16 kDa-PRL, интерферон-гамма, асимметричный диметиларгинин (ADMA) и miR-146a [13]. Дискутабельным остается вопрос влияния дисбалансированного ангиогенеза. I. Lata et al. было предложено использовать высокие значения фактора роста плаценты (PlGF) и/или низкие значения соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики ППКМ [16]. Уровни sFlt-1 быстро снижаются после родов (после удаления плацентарного источника sFlt-1) у здоровых женщин, но остаются выше нормального диапазона у женщин с ППКМ. Источник постоянного повышения sFlt-1 в послеродовом периоде в настоящее время неизвестен. В когорте IPAC концентрация sFlt-1 на момент постановки диагноза ППКМ коррелировала с функциональным классом по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и наличием побочных эффектов [11]. Уровень sFlt-1 и других плацентарных гормонов у пациенток достигает максимума во время родов, и этот пик может способствовать развитию послеродового синдрома. Возможная роль других плацентарных гормонов, таких как активин А, в настоящее время исследуется [16].

Эхокардиография (ЭхоКГ) — важнейший диагностический инструмент — показана во всех случаях подозрения на ППКМ для подтверждения диагноза, оценки сопутствующих или ранее существовавших ССЗ, исключения осложнений ППКМ (например, тромбов ЛЖ) и получения прогностической информации (например, наличие легочной АГ). Общие находки могут указывать на увеличение объема ЛЖ > 2.7 см/м², снижение ФВ ЛЖ, расширение полости ЛЖ, митральную и трикуспидальную регургитацию, повышение легочного давления и тромбоз ЛЖ. Оценка функции ЛЖ особенно важна для мониторинга состояния пациенток, поскольку более низкая функция ЛЖ связана с высокой госпитальной летальностью и более длительным временем восстановления у пациенток с ППКМ. Было предложено, чтобы клиницисты проводили ЭхоКГ на раннем этапе диагностики, при оценке пациенток с симптомами, характерными для ППКМ [17].

После стабилизации состояния магнитно-резонансная томография (МРТ) может обеспечить более точную оценку структуры и функции сердца и используется в качестве золотого стан-

postpartum period is currently unknown. In the IPAC cohort, the concentration of sFlt-1 at diagnosis of PPCM correlated with New York Heart Association (NYHA) functional class and the presence of side effects [11]. The level of sFlt-1 and other placental hormones in patients reaches their maximum during childbirth, and this peak may contribute to the development of postpartum metabolic syndrome. The possible role of other placental hormones, such as activin A, is currently being investigated [16].

Echocardiography (echoCG), the most important diagnostic tool is indicated in all cases of suspected PPCM to confirm the diagnosis, assess concomitant or pre-exist CVD, exclude complications of PPCM (for example, left ventricular thrombi) and obtain prognostic information (for example, the presence of pulmonary hypertension). Common findings may indicate an increase in the left ventricle (LV) volume > 2.7 cm/m², a decrease in LVEF, enlargement of the LV cavity, mitral and tricuspid regurgitation, increased pulmonary pressure and left ventricular thrombosis. Assessment of left ventricular function is especially important for patient's monitoring, since lower left ventricular function is associated with high hospital mortality and longer recovery time in patients with PPCM. It was suggested that clinicians perform EchoCG at an early stage of diagnosis, when evaluating patients with symptoms characteristic of PPCM [17].

After stabilization of the condition, magnetic resonance imaging (MRI) can provide a more accurate assessment of the structure and function of the heart and is used as the gold standard for differential diagnosis of CMP [18]. A study involving 40 women who underwent cardiac MRI at baseline and 6 months after the diagnosis of PPCM revealed a slight late gadolinium enhancement (5%) (a chemical element that is a key component of contrast agents used for MRI) at baseline and 6 months later, and no significant difference in clinical symptoms or outcomes compared with the control group. A late gadolinium enhancement may indicate irreversible damage to the myocardium, which is not detected by echocardiography [19].

Gadolinium administration should be avoided before delivery due to the increased risk of antenatal fetal death, neonatal mortality, as well as rheumatological, inflammatory or infiltration skin diseases [20]. Endomyocardial biopsy is usually not indicated. It can be used to exclude acute myocarditis after childbirth, identify viral etiology and exclude rare autoimmune myocarditis [21].

дарта дифференциальной диагностики КМП [18]. Исследование с участием 40 женщин, которым проводили МРТ сердца в начале исследования и через 6 мес после постановки диагноза ППКМ, выявило незначительное повышение (5 %) позднего усиления гадолиния (химического элемента, который является ключевым компонентом контрастных веществ, используемых для МРТ) исходно и через 6 мес и отсутствие существенной разницы в клинических симптомах или исходах по сравнению с контрольной группой. Позднее усиление уровня гадолиния может свидетельствовать о необратимом повреждении миокарда, которое не выявляется при ЭхоКГ [19].

Следует избегать введения гадолиния до родов из-за повышенного риска антенатальной гибели плода, неонатальной смертности, а также ревматологических, воспалительных или инфильтрационных заболеваний кожи [20]. Эндомиокардиальная биопсия, как правило, не показана. Она может быть использована для исключения острого миокардита после родов, выявления вирусной этиологии и исключения редкого аутоиммунного миокардита [21].

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Поскольку к настоящему времени проведено мало исследований по терапии ППКМ, применяются те же протоколы, что и для лечения других форм ХСН со сниженной ФВ, или протоколы, основанные на рекомендациях экспертов (или их комбинации).

Если позволяет гемодинамика, следует использовать β -блокаторы, лучше β_1 -селективные (например, метопролола тартрат), чтобы избежать стимуляции маточных сокращений посредством β_2 -иннервации [5]. При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия для плода. Во время беременности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы неприлизина (ARNI), ивабрадин и антагонисты минералокортикоидных рецепторов противопоказаны из-за потенциальной тератогенности и фетотоксичности [22]. Гидралазин (например, в дозе 25 мг каждые 6 ч) и нитраты (например, изосорбида динитрат 20 мг один раз в сутки с повышением дозы по мере переносимости) могут использоваться во время беременности вместо иАПФ/БРА для уменьшения постнагрузки. Лечение бета-блокаторами показано всем пациент-

FEATURES OF MODERN PHARMACOTHERAPY

Since few studies have been conducted to date on the therapy of PPCM, the same protocols are used as for the treatment of other forms of CHF with reduced ejection fraction, or protocols based on expert recommendations (or a combination of them).

If hemodynamics allows, β -blockers should be used, preferably β_1 -selective ones (for example, metoprolol tartrate) in order to avoid stimulation of uterine contractions by β_2 -innervation [5]. When prescribing medications, it is necessary to take into account possible adverse effects on the fetus. During pregnancy, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is), angiotensin receptor blockers (ARBs), angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNIs), ivabradine and mineralocorticoid receptor antagonists are contraindicated due to potential teratogenicity and fetotoxicity [22]. Hydralazine (for example, at a dose of 25 mg every 6 hours) and nitrates (for example, isosorbide dinitrate 20 mg once a day with an increase in dose as tolerated) can be used during pregnancy instead of ACE-Is/ARB-Is to reduce afterload. Beta-blockers treatment is indicated for all patients with PPCM, regardless of whether they are pregnant or not. These drugs should be prescribed only to patients with euvoemia and clinically stable condition. Diuretics should be used if patients have symptoms or signs of nasal congestion, regardless of whether they are pregnant or not, despite concerns about placental blood flow [13]. Hydralazine and nitrates can be used as vasodilator therapy. According to the results of the RALES and EMPHASIS-HF studies, mineralocorticoid receptor antagonists are indicated in patients with CHF NYHA class II–IV and left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ [23].

The discovery of a potentially common mechanism of oxidative stress and endothelial dysfunction led to a new algorithm for the treatment of PPCM, called the BOARD concept (bromocriptine, oral therapy of heart failure, anticoagulants, vasodilators and diuretics), in which the use of bromocriptine and anticoagulants was added to the conventional therapy of CHF [24]. The BOARD concept was introduced into the 2018 European clinical guidelines for the treatment of CHF during pregnancy in women with PPCM [13]. Due to the potentiating effect on the dopamine receptors of the hypothalamus, the use of bromocriptine is recommended, which inhibits the secretion of hormones of the anterior pituitary gland, especially prolactin

кам с ППКМ, независимо от того, беременны они или нет. Эти препараты следует назначать только пациенткам с эвулемией и клинически стабильным состоянием. Диуретики следует использовать, если у пациенток есть симптомы или признаки заложенности носа, независимо от того, беременны они или нет, несмотря на опасения по поводу плацентарного кровотока [13]. Гидралазин и нитраты могут использоваться в качестве сосудорасширяющей терапии. Согласно результатам исследований RALES и EMPHASIS-HF, антагонисты минералокортикоидных рецепторов показаны пациенткам с ХСН II–IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [23].

Открытие потенциально общего механизма оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции привело к новому алгоритму лечения ППКМ, названному концепцией BOARD (бромокриптин, пероральная терапия СН, антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в которой к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромокриптина и антикоагулянтов [24]. Концепция BOARD была введена в европейские клинические рекомендации 2018 г. для лечения ХСН во время беременности у лиц с ППКМ [13]. В связи с потенцирующим действием на дофаминовые рецепторы гипоталамуса рекомендуется использование бромокриптина, который тормозит секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина [25]. Рандомизированное исследование 63 немецких женщин с ППКМ, в котором сравнивали однонедельный и восьминедельный курсы приема бромокриптина, выявило улучшение ФВ ЛЖ [26]. Авторы отметили, что у 23 из 37 женщин с исходной ФВ ЛЖ $< 30\%$ значение этого показателя восстановилось до 50% и более.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 20 женщин с ППКМ, получавших бромокриптин 2.5 мг два раза в день в течение 8 нед с последующим приемом 2.5 мг один раз в день в течение 6 нед, по сравнению со стандартным медикаментозным лечением отмечалось улучшение ФВ ЛЖ (среднее значение ФВ ЛЖ выросло с 27% исходно до 58% при последующем наблюдении в группе бромокриптина против 27 и 36% соответственно в контрольной группе) [27]. В обсервационном исследовании случаев ППКМ в Германии в период 2004–2012 гг. у 72% женщин наблюдалось улучшение состояния после приема бромокриптина [28].

Помимо того, что гиперкоагуляция характерна для послеродового периода, дисфункция ЛЖ также повышает риск тромбоза и смерти [29].

and somatotropin [25]. A randomized study of 63 German women with PPCM, in which one-week and eight-week courses of taking bromocriptine were compared, revealed an improvement in LVEF [26]. The authors noted that in 23 out of 37 women with initial LVEF $< 30\%$, the value of this indicator recovered to 50% or more.

In an open randomized study involving 20 women with PPCM who received bromocriptine 2.5 mg twice a day for 8 weeks, followed by 2.5 mg once a day for 6 weeks, compared with standard drug treatment, there was an improvement in LVEF (the average LVEF increased from 27% at baseline to 58% at follow-up in the bromocriptine group versus 27 and 36% respectively in the control group) [27]. In an observational study of PPCM cases in Germany in the period 2004–2012, 72% of women had an improvement in their condition after taking bromocriptine [28].

In addition to the fact that hypercoagulation is characteristic of the postpartum period, LV dysfunction also increases the risk of thrombosis and death [29]. Therefore, anticoagulants may be recommended for the treatment of PPCM, which is associated with a higher incidence of thromboembolism than other forms of CMP. Careful consideration of the risk compared to the benefits of anticoagulant therapy in these patients is of paramount importance, especially in patients with LVEF $< 35\%$ or receiving bromocriptine. Since warfarin is not recommended during pregnancy, heparin and unfractionated heparin are first-line drugs in pregnant women with PPCM at risk of thromboembolic complications and their use should be continued in the postpartum period [30].

Treatment of CHF is largely determined by the condition of the patient's pregnancy. Women who require treatment for PPCM during pregnancy, need joint cardiological and obstetric care [8, 31]. In addition, all patients with PPCM should continue treatment of CHF according to the combined regimen until clinical stabilization and at least 12–24 months after complete restoration of left ventricular function [32].

Currently, it is not completely clear when and how to stop CHF therapy in patients with PPCM. It is necessary to monitor patients to assess clinical symptoms. The evaluation of the ejection fraction is also important. A study using stress echoCG showed that women with recovery of left ventricular function have a persistent decrease in contractile reserve, which indicates the presence of persistent

Следовательно, антикоагулянты могут быть рекомендованы для лечения ППКМ, которая связана с более высокой частотой тромбозов, чем другие формы КМП. Тщательное рассмотрение риска по сравнению с пользой антикоагулянтной терапии у этих пациенток имеет первостепенное значение, особенно у пациентов с ФВЛЖ < 35 % или получающих бромекрипин. Поскольку варфарин не рекомендуется при беременности, гепарин и нефракционированный гепарин являются средствами первой линии у беременных женщин с ППКМ с риском развития тромботических осложнений, и их прием должен быть продолжен в послеродовом периоде [30].

Лечение ХСН во многом определяется состоянием беременности пациентки. Женщинам, которые обращаются с ППКМ во время беременности, требуется совместная кардиологическая и акушерская помощь [8, 31]. Кроме того, все больные ППКМ должны продолжать лечение ХСН по комбинированной схеме до клинической стабилизации и не менее 12–24 мес после полного восстановления функции ЛЖ [32].

В настоящее время до конца непонятно, когда и как следует прекращать терапию ХСН у пациенток с ППКМ. Необходимо наблюдение пациенток для оценки клинических симптомов. Оценка ФВ также важна. Исследование с использованием стресс-ЭхоКГ показало, что у женщин с восстановлением функции ЛЖ наблюдается стойкое снижение сократительного резерва, что указывает на наличие стойкой субклинической дисфункции [33]. Даже после отмены фармако-терапии этих пациенток следует наблюдать для оценки симптомов ХСН. В связи с этим клиницисты рекомендуют всем пациенткам с ППКМ продолжать долгосрочную терапию, чтобы избежать потенциального снижения систолической функции сердца, риск которого повышается при прекращении фармакологической терапии ХСН [34]. В группе пациенток с ППКМ с восстановленной функцией ЛЖ, которые прекратили лекарственную терапию, не наблюдалось случаев ухудшения состояния, но это не является окончательным доказательством безопасности отмены лекарственной терапии у пациенток с ППКМ [35]. Доказанная генетическая предрасположенность является основанием для бессрочного продолжения терапии ХСН [36]. При планировании пациенткой последующей беременности лекарственная терапия может быть прекращена при тщательном наблюдении в течение примерно 6 мес до зачатия и наступления беременности [14].

subclinical dysfunction [33]. Even after cessation of pharmacotherapy, these patients should be monitored to assess the symptoms of CHF. In this regard, clinicians recommend that all patients with PPCM continue long-term therapy in order to avoid a potential decrease in systolic heart function, the risk of which increases when withdrawing the pharmacological therapy of CHF [34]. In the group of patients with PPCM with recovered left ventricular function who stopped drug therapy, there were no cases of deterioration, but this is not the final proof of the safety of withdrawal of drug therapy in patients with PPCM [35]. The proven genetic predisposition is the basis for the indefinite continuation of CHF therapy [36]. When planning a subsequent pregnancy by the patient, drug therapy can be stopped provided that the careful monitoring for about 6 months before conception and onset of pregnancy will take place [14].

For women with PPCM during pregnancy, a multidisciplinary team consisting of an obstetrician, an anesthesiologist and a cardiologist should develop pregnancy management tactics, including a decision on time and mode of delivery. Natural childbirth is always preferable if the patient has stable hemodynamics and there are no absolute obstetric indications for cesarean section. Careful hemodynamic monitoring is required. Preference is given to epidural analgesia. For women with severe CHF and hemodynamic instability, despite optimal treatment of CHF, caesarean section should be considered, regardless of the gestational age [8].

Thus, for the management of patients with PPCM, an interdisciplinary approach is needed to carefully consider all the pros and cons of withdrawal or continuation of therapy.

IMPLANTABLE CARDIAC DEFIBRILLATORS

Implantable cardiac defibrillators are currently recommended for patients with CHF and persistent low LVEF (<35%) on drug therapy to prevent complex cardiac rhythm disorders [37]. Clinical recommendations should be evaluated on an individual basis, since left ventricular function is often recovered in women, and indications for treatment may change. Currently, there are no guidelines for the use of pacemaker devices in patients with PPCM. D. Duncker et al. in a prospective study evaluating

Женщинам, у которых ППКМ развивается во время беременности, многопрофильная бригада, состоящая из акушера, анестезиолога и кардиолога, должна разработать тактику ведения беременности, включая решение о сроках и способе родоразрешения. Естественные роды всегда предпочтительнее, если у пациентки стабильная гемодинамика и нет абсолютных акушерских показаний к операции кесарева сечения. Требуется тщательный гемодинамический мониторинг. Предпочтение отдается эпидуральной анальгезии. Для женщин с тяжелой ХСН и гемодинамической нестабильностью, несмотря на оптимальное лечение ХСН, следует рассмотреть проведение кесарева сечения, независимо от срока беременности [8].

Таким образом, для ведения больных ППКМ необходим междисциплинарный подход, чтобы тщательно рассмотреть все «за» и «против» прекращения или продолжения терапии.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ДЕФИБРИЛЯТОРЫ СЕРДЦА

Имплантируемые сердечные дефибрилляторы в настоящее время рекомендуются пациенткам с ХСН и постоянной низкой ФВ ЛЖ ($<35\%$) на фоне медикаментозной терапии, для предотвращения сложных нарушений ритма [37]. Клинические рекомендации следует оценивать в индивидуальном порядке, поскольку у женщин часто восстанавливается функция ЛЖ, а показания к лечению могут измениться. В настоящее время нет руководств по использованию устройств электрокардиостимуляции у пациенток с ППКМ. D. Duncker et al. в проспективном исследовании оценки эффективности портативных кардиовертеров-дефибрилляторов, в котором приняли участие 12 пациенток с ППКМ и ФВ ЛЖ $<35\%$, не зарегистрировали ни одного неблагоприятного события в течение одного года наблюдения. Из-за достаточно быстрого выздоровления при ППКМ следует избегать ранней имплантации постоянного кардиовертера-дефибриллятора, которая может рассматриваться лишь в случаях с длительным временем восстановления функции ЛЖ (например, >3 мес при постоянной ФВ ЛЖ $<35\%$) [38].

ПРОГНОЗ ПРИ ППКМ

У пациенток с ППКМ клиническое течение заболевания может сильно различаться, а общий прогноз при лечении в соответствии с текущими принципами и рекомендациями благоприятен. Примерно у 50% женщин наблюдается полное

the effectiveness of wearable cardioverter/defibrillators, which involved 12 patients with PPCM and LVEF $<35\%$, no adverse events were recorded during one year of follow-up. Due to a fairly rapid recovery with PPCM, early implantation of an uninterrupted wearing cardioverter-defibrillator should be avoided, which can only be considered in cases with a long recovery time of left ventricular function (for example, >3 months with LVEF $<35\%$ for a long-time) [38].

PROGNOSIS FOR PPCM

In patients with PCMP, the clinical course of the disease can vary greatly, and the overall prognosis for treatment in accordance with current principles and recommendations is favorable. Approximately 50% of women have complete recovery (LVEF $>55\%$ and NYHA class I CHF), while $35\text{--}40\%$ have partial recovery (defined as LVEF $>10\%$) [28]. Unfortunately, some women still have NYHA class III/IV CHF with a persistent severe decrease in left ventricular function, which requires implantation of a circulatory assist device or heart transplantation [38]. Echocardiographic parameters associated with deterioration were identified in the IPAC study [39]. The initial LVEF $<30\%$ and the LV end-diastolic diameter of the left ventricle >60 mm are independent predictors of deterioration, as well as the dysfunction of the right ventricle assessed by MRI. It is especially important for patients with such indicators to use bromocriptine as an additional method of therapy [40].

CONTRACEPTION AND SUBSEQUENT PREGNANCY

In the absence of pregnancy plans in the future, the use of contraception is strongly recommended, however it is worth refraining from barrier methods because of their unreliability. Due to possible side effects, contraceptive drugs containing estrogens are also not recommended for patients with CHF [41]. Safe methods are levonorgestrel releasing intrauterine devices and contraceptives containing only progesterone [1]. The main question for many women with a history of PPCM is whether they can plan pregnancy in the future. Women with CHF, regardless of its etiology, are prone to further deterioration during subsequent pregnancy. In a study conducted by J.D. Fett et al. among patients with PPCM, the lowest risk of the relapse was found in patients with ejection fraction $>55\%$, which indi-

восстановление (ФВ ЛЖ > 55 % и ХСН класса I по NYHA), тогда как у 35–40 % — частичное восстановление (определяется как ФВ ЛЖ > 10 %) [28]. К сожалению, у некоторых женщин сохраняется ХСН класса III/IV по NYHA со стойким тяжелым снижением функции ЛЖ, что требует имплантации устройства вспомогательного кровообращения или трансплантации сердца [38]. Эхокардиографические параметры, связанные с ухудшением состояния, были выявлены в исследовании IPAC [39]. Начальная ФВ ЛЖ < 30 % и конечный диастолический диаметр левого желудочка > 60 мм являются независимыми предикторами ухудшения, равно как и дисфункция правого желудочка по данным МРТ. Пациенткам с такими показателями особенно важно использование в качестве дополнительного метода терапии бромкриптином [40].

КОНТРАЦЕПЦИЯ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

При нежелании планирования беременности в дальнейшем настоятельно рекомендуется применение контрацепции, однако от барьерных методов стоит воздержаться из-за их ненадежности. Из-за возможных побочных эффектов контрацептивные препараты, содержащие эстрогены, также не рекомендуются пациенткам с ХСН [41]. Безопасными методами являются внутриматочные спирали, высвобождающие левоноргестрел, и пероральные препараты, содержащие только прогестерон [1].

Главный вопрос для многих женщин с ППКМ в анамнезе заключается в том, могут ли они планировать беременность в дальнейшем. Женщины с ХСН, независимо от ее этиологии, склонны к дальнейшему ухудшению состояния во время последующей беременности. В ходе исследования, проведенного J.D. Fett et al. среди пациенток с ППКМ, самый низкий риск рецидива был выявлен у пациенток с ФВ > 55 %, что свидетельствует об адекватном сократительном резерве по результатам стресс-ЭхоКГ [41].

U. Elkayam et al. наблюдали беременных женщин, которым ранее был поставлен диагноз ППКМ. Женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли те, у которых была восстановлена ФВ, а во 2-ю группу вошли женщины, у которых сохранялась стойкая систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ < 35 %). Обе группы показали снижение исходного уровня ФВ. ХСН диагностирована у 21 % пациенток в группе 1 ($p = 0.002$) и у 44 % пациенток в группе 2 ($p = 0.008$). Смертность составила 0 % в 1-й

категории адекватного сократительного резерва согласно стресс-эхо [41].

U. Elkayam et al. observed pregnant women who had previously been diagnosed with PPCM. The women were divided into 2 groups: group 1 included those with restored LVEF, and group 2 included women with persistent left ventricular systolic dysfunction (LVEF < 35%). Both groups showed a decrease in the baseline EF. CHF was diagnosed in 21% of patients in group 1 ($p = 0.002$) and in 44% of patients in group 2 ($p = 0.008$). The mortality rate was 0% in group 1 and 19% in group 2 ($p = 0.06$). In addition, the authors found that the rate of premature birth was higher in group 2 (37% vs. 11% in group 1). Pregnancy for medical reasons was more often interrupted in women in group 2 (25%) compared to group 1 (4%)[42].

Upon the onset of consecutive pregnancy, women who have persistent left ventricular dysfunction have a higher risk of complications compared to those who have restored left ventricular function (pronounced clinical manifestation of heart failure, less LVEF and higher maternal mortality) [43]. Although subsequent pregnancy in women with full recovery is associated with its best outcome, almost all patients with PPCM have a risk of recurrence of heart failure and death [1]. According to studies conducted by scientists from Germany, Scotland and South Africa, patients with PPCM with left ventricular dysfunction have a significant risk of recurrence of the disease and hospital mortality, and therefore they are recommended to limit pregnancy planning. Women with PPCM and systolic dysfunction should be under the dynamic supervision of a cardiologist throughout pregnancy and at least 1 year after childbirth [30].

CONCLUSION

The values of natriuretic peptide are used for the diagnosis of PPCM, but it should be borne in mind that its level is slightly increased during physiological pregnancy. A more significant new diagnostic criterion today is placental growth factor. The value of the sFlt-1 level has also been proven, which decreases rapidly after childbirth in healthy women, but remains above the normal range in women with PPCM and correlates with the NYHA functional class and the presence of side effects. PAI-1 is also actively discussed as a new marker of PPCM, which positively correlates with the level of miR-146a, a marker of PPCM, the expression of which by activation of NF- κ B induces 16 kDa-PRL, but does not correlate with NT-proBNP, the only clinical marker that

группе и 19 % во 2-й ($p = 0.06$). Кроме того, авторы установили, что частота преждевременных родов была выше во 2-й группе (37 % против 11 % в 1-й группе). Беременность по медицинским показаниям чаще прерывалась у женщин во 2-й группе (25 %) по сравнению с 1-й группой (4 %) [42].

При наступлении повторной беременности женщины, у которых наблюдается стойкая дисфункция ЛЖ, имеют более высокий риск возникновения осложнений, по сравнению с теми, у кого функция ЛЖ восстановилась (выраженное клиническое проявление СН, меньше ФВ ЛЖ и более высокая материнская смертность) [43]. Хотя последующая беременность у женщин с полным выздоровлением ассоциируется с лучшим ее исходом, практически у всех пациенток с ППКМ есть риск рецидива сердечной недостаточности и смерти [1]. По данным исследований, проведенных учеными из Германии, Шотландии и Южной Африки, больные ППКМ с наличием систолической дисфункции миокарда левого желудочка имеют значительный риск рецидива заболевания и госпитальной летальности, в связи с чем им рекомендуется ограничить планирование беременности. Женщины с ППКМ и систолической дисфункцией должны находиться под динамичным наблюдением кардиолога на протяжении всей беременности и не менее 1 года после родов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для диагностики ППКМ используют значения натрийуретического пептида, но следует иметь в виду, что его уровень незначительно повышен и при физиологической беременности. Более значимым новым диагностическим критерием на сегодняшний день является фактор роста плаценты (PlGF). Также доказано значение уровня SFlt-1, который быстро снижается после родов у здоровых женщин, но остается выше нормального диапазона у женщин с ППКМ и коррелирует с функциональным классом ХСН (по NYHA) и наличием побочных эффектов. PAI-1 также активно обсуждается в качестве нового маркера ППКМ, который положительно коррелирует с уровнем miR-146a, маркером ППКМ, экспрессию которого путем активации NF-κB индуцирует 16 kDa-PRL, но не коррелирует с NT-proBNP, единственным клиническим маркером, который повышается при ППКМ; кроме этого, PAI-1 не коррелирует с тяжестью ХСН и не информативен для прогноза. Для быстрой и надежной диагностики ППКМ необходимы более

increases in PPCM; in addition, PAI-1 does not correlate with the severity of CHF and is not informative for prognosis. More accurate biomarkers are needed for a fast and reliable diagnosis of PPCM, but they have not yet been properly identified. Currently, the diagnostic value of interferon-gamma, ADMA and miR-146a is being studied. An important diagnostic aspect is the use of echo imaging at an early stage of pregnancy. The use of MRI reveals irreversible myocardial damage characterized by late gadolinium enhancement.

Since few studies on therapy have been conducted to date, the same protocols are usually used for the treatment of CHF with reduced LVEF, or experts recommendations are followed. The discovery of a potentially common mechanism of oxidative stress and endothelial dysfunction has led to a new treatment algorithm, called the BOARD concept (bromocriptine, oral CHF therapy, anticoagulants, vasodilators and diuretics), in which, in addition to standard CHF therapy, the use of bromocriptine and anticoagulants is included.

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

точные биомаркеры, но они еще не определены должным образом. В настоящее время изучается диагностическое значение интерферона-гамма, АДМА и miR-146a. Важным в диагностическом плане является использование ЭхоКГ на раннем этапе беременности. Использование МРТ выявляет необратимое повреждение миокарда, характеризующееся поздним повышением уровня гадолиния.

Поскольку к настоящему времени проведено мало исследований по терапии, обычно используются те же протоколы, что и для лечения ХСН со сниженной ФВ, или следуют рекомендациям экспертов. Открытие потенциально общего механизма оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции привело к новому алгоритму лечения, специфичному для заболевания, названному концепцией BOARD (бромокриптин, пероральная терапия ХСН, антикоагулянты, вазодилататоры и диуретики), в которой в дополнение к стандартной терапии ХСН добавлено применение бромокриптина и антикоагулянтов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D. et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2018. Vol. 20 (6). P. 951–962. doi: 10.1002/ejhf.1178.
2. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (9). P. 1131–1141. doi: 10.1002/ejhf.780.
3. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Masuko D. et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (12). P. 1723–1728. doi: 10.1002/ejhf.808.
4. Kolte D., Khera S., Aronow W.S. et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3 (3): e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.
5. Arany Z., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy // *Circulation.* 2016. Vol. 133 (14). P. 1397–1409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
6. Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy // *Nature.* 2012. Vol. 485 (7398). P. 333–338. doi: 10.1038/nature11040.
7. Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. Vol. 18 (9). P. 1096–1105. doi: 10.1002/ejhf.586.
8. Bauersachs J. Poor outcomes in poor patients?: Peripartum cardiomyopathy — not just black and white // *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2 (11). P. 1261–1262. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3605.
9. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation // *Circulation.* 2005. Vol. 111 (16). P. 2050–2055. doi: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E.
10. Puri A., Sethi R., Singh B. et al. Peripartum cardiomyopathy presenting with ventricular tachycardia: a rare presentation // *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009. Vol. 9 (3). P. 186–189.
11. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66 (8). P. 905–914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
12. Irizarry O.C., Levine L.D., Lewey J. et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between african american and non-african american women // *JAMA Cardiol.*

REFERENCES

1. Sliwa K., Petrie M.C., Hilfiker-Kleiner D. et al. (2018). Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 20 (6), 951–962. doi: 10.1002/ejhf.1178.
2. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. (2017). Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (9), 1131–1141. doi: 10.1002/ejhf.780.
3. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Masuko D. et al. (2017). Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (12), 1723–1728. doi: 10.1002/ejhf.808.
4. Kolte D., Khera S., Aronow W.S. et al. (2014). Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J. Am. Heart Assoc.*, 3 (3), e001056. doi: 10.1161/JAHA.114.001056.
5. Arany Z., Elkayam U. (2016). Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 133 (14), 1397–1409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
6. Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. (2012). Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*, 485 (7398), 333–338. doi: 10.1038/nature11040.
7. Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. (2016). Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 18 (9), 1096–1105. doi: 10.1002/ejhf.586.
8. Bauersachs J. (2017). Poor outcomes in poor patients?: Peripartum cardiomyopathy — not just black and white. *JAMA Cardiol.*, 2 (11), 1261–1262. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3605.
9. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H. et al. (2005). Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*, 111 (16), 2050–2055. doi: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E.
10. Puri A., Sethi R., Singh B. et al. (2009). Peripartum cardiomyopathy presenting with ventricular tachycardia: a rare presentation. *Indian Pacing Electrophysiol J.*, 9 (3), 186–189.
11. McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R. et al. (2015). Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66 (8), 905–914. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
12. Irizarry O.C., Levine L.D., Lewey J. et al. (2017). Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between african american and non-african american women. *JAMA Cardiol.*, 2 (11), 1256–1260. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3574.

2017. Vol. 2 (11). P. 1256–1260. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3574.
13. Bauersachs J., König T., van der Meer P. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European society of cardiology study group on peripartum cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2019. Vol. 21 (7). P. 827–843. doi: 10.1002/ejhf.1493.
14. Ricke-Hoch M., Hoes M.F., Pfeffer T.J. et al. In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116 (11). P. 1875–1886. doi: 10.1093/cvr/cvz300.
15. Bajou K., Herkenne S., Thijssen V.L. et al. PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20 (7). P. 741–747. doi: 10.1038/nm.3552.
16. Lata I., Gupta R., Sahu S., Singh H. Emergency management of decompensated peripartum cardiomyopathy // *J. Emerg. Trauma Shock.* 2009. Vol. 2 (2). P. 124–128. doi: 10.4103/0974-2700.50748.
17. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies // *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6 (6). P. 478–494. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478.
18. Schelbert E.B., Elkayam U., Cooper L.T. et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6 (4): e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472.
19. Pierce T., Hovnanian M., Hedgire S., Ghoshhajra B. Imaging of cardiovascular disease in pregnancy and the peripartum period // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 19 (12): 94. doi: 10.1007/s11936-017-0593-8.
20. Ricci F., De Innocentiis C., Verrengia E. et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7: 4. doi: 10.3389/fcvm.2020.00004.
21. Tebbe U., Bramlage K., John F. et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? // *BMC Res. Notes.* 2016. Vol. 9 (1). P. 459. doi: 10.1186/s13104-016-2263-4.
22. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 128 (16). P. 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
23. Ersbøll A.S., Johansen M., Damm P. et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome // *Eur. J. Heart Fail.* 2017. Vol. 19 (12). P. 1712–1720. doi: 10.1002/ejhf.882.
24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39 (34). P. 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
25. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (35), 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.
13. Bauersachs J., König T., van der Meer P. et al. (2019). Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European society of cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.*, 21 (7), 827–843. doi: 10.1002/ejhf.1493.
14. Ricke-Hoch M., Hoes M.F., Pfeffer T.J. et al. (2020). In peripartum cardiomyopathy plasminogen activator inhibitor-1 is a potential new biomarker with controversial roles. *Cardiovasc. Res.*, 116 (11), 1875–1886. doi: 10.1093/cvr/cvz300.
15. Bajou K., Herkenne S., Thijssen V.L. et al. (2014). PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin. *Nat. Med.*, 20 (7), 741–747. doi: 10.1038/nm.3552.
16. Lata I., Gupta R., Sahu S., Singh H. (2009). Emergency management of decompensated peripartum cardiomyopathy. *J. Emerg. Trauma Shock*, 2 (2), 124–128. doi: 10.4103/0974-2700.50748.
17. Sisakian H. (2014). Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J. Cardiol.*, 6 (6), 478–494. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478.
18. Schelbert E.B., Elkayam U., Cooper L.T. et al. (2017). Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.*, 6 (4), e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472.
19. Pierce T., Hovnanian M., Hedgire S., Ghoshhajra B. (2017). Imaging of cardiovascular disease in pregnancy and the peripartum period. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 19 (12), 94. doi: 10.1007/s11936-017-0593-8.
20. Ricci F., De Innocentiis C., Verrengia E. et al. (2020). The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.*, 7, 4. doi: 10.3389/fcvm.2020.00004.
21. Tebbe U., Bramlage K., John F. et al. (2016). Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res. Notes*, 9 (1), 459. doi: 10.1186/s13104-016-2263-4.
22. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 128 (16), 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
23. Ersbøll A.S., Johansen M., Damm P. et al. (2017). Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur. J. Heart Fail.*, 19 (12), 1712–1720. doi: 10.1002/ejhf.882.
24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.*, 39 (34), 3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
25. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Berliner D. et al. (2017). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur. Heart J.*, 38 (35), 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.

- Heart J. 2017. Vol. 38 (35). P. 2671–2679. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.
26. Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K. et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study // *Circulation*. 2010. Vol. 121 (13). P. 1465–1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.
27. Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy // *Basic Res. Cardiol.* 2013. Vol. 108 (4): 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.
28. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update // *Curr. Heart Fail Rep.* 2018. Vol. 15 (5). P. 297–306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x.
29. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy // *Card. Fail Rev.* 2018. Vol. 4 (1). P. 46–49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2.
30. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42 (10). P. 967–984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
31. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36 (18). P. 1090–1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
32. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines // *Am. J. Crit. Care*. 2012. Vol. 21 (2). P. 89–98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
33. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393 (10166). P. 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
34. Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152 (3). P. 509–513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
35. Merken J., Brunner-La Rocca H.P., Weerts J. et al. Heart failure with recovered ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72 (13). P. 1557–1558. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.070.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Koenig T., Hilfiker-Kleiner D., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy // *Herz*. 2018. Vol. 43 (5). P. 431–437. doi: 10.1007/s00059-018-4709-z.
38. Duncker D., Haghikia A., König T. et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function — value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur. J. Heart Fail.*, 16 (12), 1331–1336. doi: 10.1002/ejhf.188.
26. Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K. et al. (2010). Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*, 121 (13), 1465–1473. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496.
27. Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. (2013). Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.*, 108 (4), 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.
28. Azibani F., Sliwa K. (2018). Peripartum cardiomyopathy: an update. *Curr. Heart Fail Rep.*, 15 (5), 297–306. doi: 10.1007/s11897-018-0404-x.
29. Koenig T., Bauersachs J., Hilfiker-Kleiner D. (2018). Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Card. Fail. Rev.*, 4 (1), 46–49. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2.
30. Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. (2021). Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.*, 42 (10), 967–984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
31. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J., Bauersachs J. (2015). Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur. Heart J.*, 36 (18), 1090–1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
32. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. (2012). American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am. J. Crit. Care*, 21 (2), 89–98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
33. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. (2019). Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*, 393 (10166), 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
34. Amos A.M., Jaber W.A., Russell S.D. (2006). Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am. Heart J.*, 152 (3), 509–513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008.
35. Merken J., Brunner-La Rocca H.P., Weerts J. et al. (2018). Heart failure with recovered ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (13), 1557–1558. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.070.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 37 (27), 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Koenig T., Hilfiker-Kleiner D., Bauersachs J. (2018). Peripartum cardiomyopathy. *Herz*, 43 (5), 431–437. doi: 10.1007/s00059-018-4709-z.
38. Duncker D., Haghikia A., König T. et al. (2014). Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function — value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur. J. Heart Fail.*, 16 (12), 1331–1336. doi: 10.1002/ejhf.188.

- the wearable cardioverter/defibrillator // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. Vol. 16 (12). P. 1331–1336. doi: 10.1002/ehf.188.
39. Haghighi A., Röntgen P., Vogel-Claussen J. et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study // *ESC Heart Fail.* 2015. Vol. 2 (4). P. 139–149. doi: 10.1002/ehf2.12059.
 40. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Kardiol. Pol.* 2019. Vol. 77 (3). P. 245–326. doi: 10.5603/KP.2019.0049.
 41. Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D., Murphy J.G. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80 (12). P. 1602–1606. doi: 10.4065/80.12.1602.
 42. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (21). P. 1567–1571. doi: 10.1056/NEJM200105243442101.
 43. Казанцева В.Д., Хидирова Л.Д., Кокулина Н.А. Современные представления о патофизиологических механизмах перипартальной кардиомиопатии // *Мед. алфавит.* 2021. Т. 17. С. 76–80. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-76-80.
 39. Haghighi A., Röntgen P., Vogel-Claussen J. et al. (2015). Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail.*, 2 (4), 139–149. doi: 10.1002/ehf2.12059.
 40. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. (2019). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol. Pol.*, 77 (3), 245–326. doi: 10.5603/KP.2019.0049.
 41. Fett J.D., Christie L.G., Carraway R.D., Murphy J.G. (2005). Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin. Proc.*, 80 (12), 1602–1606. doi: 10.4065/80.12.1602.
 42. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K. et al. (2001). Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 344 (21), 1567–1571. doi: 10.1056/NEJM200105243442101.
 43. Kazantseva V.D., Khidirova L.D., Kokoulina N.A. (2021). Current understanding of pathophysiological mechanisms of peripartum cardiomyopathy. *Med. Alphabet*, 17, 76–80. doi: 10.33667/2078-5631-2021-17-76-80.

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 «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Казанцева Валерия Дмитриевна — клинический ординатор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel G. Madonov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Lyudmila D. Khidirova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Valeria D. Kazantseva — Clinical Resident, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

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: фами-

лия, 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 предоставляются 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 ее 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.

ISSN 2542-1174



9 772542 117003