



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol.6
2022 **3**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 6, № 3 (2022)

Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

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.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

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>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии,

Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клинического и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реждо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурупий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

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

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>

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Аитов К.А., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Иванова Л.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Лукашова Л.В., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Мойсак Г.И., канд. мед. наук, врач-невролог, Федеральный центр нейрохирургии (Новосибирск)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Селятицкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Семке А.В., д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинок О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардикова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 6, No. 3 (2022)

Quarterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the “Medicine and Education in Siberia” online media that has been published since 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 the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PER-SONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

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 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>

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Aitov K.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Ivanova L.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Kuban State Medical University (Krasnodar)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Lukashova L.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Siberian State Medical University (Tomsk)

Moysak G.I., MD, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Federal Center for Neurosurgery (Novosibirsk)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopkov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Semke A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Medical Work, “Tomsk National Research Medical Center” of the Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMCC) – a structural unit of the Research Institute of Mental Health (Tomsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filinyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Kharkikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after

prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Laurenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Климова И.Ю., Овчинников А.А.** Риск суицидального поведения при депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов 7
- Харина И.А., Джупарова И.А.** Оценка доступности пероральных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа в аптечных организациях г. Новосибирска 15
- Мечерук Ч., Мимун Н., Садалах Н., Мечерук А.Е., Келеф Д., Кауди Р.** Эпидемиологические, гистопатологические и иммуногистохимические особенности опухолей яичников на севере Центрального региона Алжира 23
- Кармановская С.А., Шпагина Л.А., Дробышев В.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Паначева Л.А., Кузнецова Г.В.** Состояние периферической гемодинамики и возможности немедикаментозной коррекции микроциркуляторных изменений у пациентов с профессиональными артрозами. 42
- Байкалов Г.И., Леонов Н.П., Мадонов П.Г., Ершов К.И., Князев Р.А., Бахарева К.И., Солдатова М.С.** Экспериментальное изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на работоспособность изолированного сердца крысы 57
- Воропаева Е.Н., Чуркина М.И., Баширзаде К.А., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Максимов В.Н.** Встречаемость мутаций и потери гетерозиготности в гене *TP53* в зависимости от генотипа rs1042522 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме 72
- Величко В.В., Карташова М.Е., Круглов Д.С.** Фитохимическое и ботаническое исследование перспективного лекарственного растения *Nonea rossica* Steven 90
- Пилипенко П.И., Добреско Ю.А.** Проспективная комплексная оценка химиоиндуцированной периферической нейропатии у пациенток с раком молочной железы 102
- Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Киселева Т.В.** Сравнение эффективности распространенных схем лечения бактериального вагиноза 117
- Яхонтов Д.А., Останина Ю.О.** Ишемическая болезнь сердца у больных с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические фенотипы 129

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Сагитова Г.Р., Давыдова О.В., Антонова А.А., Ильенко Т.Л.** Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики) 143

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A.** The risk of suicidal behavior in depression in the structure of bipolar disorder complicated by plant cannabinoid addiction 7
- Kharina I.A., Dzhuparova I.A.** Assessment of the availability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk pharmacies 15
- Mecherouk C., Mimoune N., Saadallah N., Mecherouk A.E., Khelef D., Kaidi R.** Epidemiological, histopathological, and immunohistochemical profile of ovarian tumors in women in the North Center region of Algeria 23
- Karmanovskaya S.A., Shpagina L.A., Drobyshev V.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Panacheva L.A., Kuznetsova G.V.** Peripheral blood circulation and the possibility of non-drug correction of microcirculatory changes in patients with occupational osteoarthritis 42
- Baikalov G.I., Leonov N.P., Madonov P.G., Ershov K.I., Knyazev R.A., Bakhareva K.I., Soldatova M.S.** Experimental study of the immobilized subtilisins' effect on the performance of an isolated rat heart 57
- Voropaeva E.N., Churkina M.I., Bashirzade K.A., Pospelova T.I., Ageeva T.A., Maksimov V.N.** The occurrence of *TP53* gene mutations and loss of heterozygosity in diffuse large B-cell lymphoma in the dependence of rs1042522 genotype 72
- Velichko V.V., Kartashova M.E., Kruglov D.S.** Phytochemical and botanical study of a prospective medicinal plant, *Nonea rossica* Steven 90
- Pilipenko P.I., Dobresko Yu.A.** Prospective comprehensive evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer 102
- Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M., Kiseleva T.V.** Comparison of the effectiveness of common treatment regimens for bacterial vaginosis. 117
- Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O.** Clinical phenotypes of coronary artery disease patients with intermediate coronary artery stenosis 129

CLINICAL CASE

- Sagitova G.R., Davydova O.V., Antonova A.A., Ilyenko T.L.** Early manifestation of infantile Pompe disease (case report) 143

Риск суицидального поведения при депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов

И.Ю. Климова, А.А. Овчинников

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . По данным клинических наблюдений депрессивные состояния в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) наблюдаются у 23,8 % обследованных больных. В большинстве исследований показано, что в сравнении с общей популяцией стандартизированный коэффициент смертности у больных составляет около 30 %; на долю пациентов с БАР приходится 1,4 % от общего числа смертей.

Ц е л ь . Оценить степень риска суицидального поведения при депрессии в структуре БАР, осложненного употреблением растительных каннабиноидов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Для данного исследования было отобрано 58 пациентов с диагнозом «биполярное аффективное расстройство, ассоциированное с синдромом зависимости от употребления каннабиноидов» – основная группа (средний возраст 34 ± 4 года). Группу контроля составили 100 чел. с БАР без ассоциированной патологии (средний возраст 32 ± 3 года). Длительность заболевания в обеих группах – от 1 года до 5 лет. В исследовании использовались следующие методы и шкалы: клинический метод – оценка психического статуса, шкала депрессии Бека, шкала тревоги Спилбергера – Ханина, шкала оценки риска суицида (SAD PERSONS Scale). **Р е з у л ь т а т ы .** Проведенное исследование показало, что риск суицидального поведения при депрессии в структуре БАР, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов, значительно повышается, что подтверждается результатами оценки по психометрическим шкалам (через 6 мес от начала исследования в основной группе высокий риск суицида диагностирован в 8 % случаев, через 12 мес – в 11 %, очень высокий риск – в 4 % случаев). Утяжеление психического состояния подтверждалось частотой и большей продолжительностью госпитализаций в круглосуточный психиатрический стационар: в основной группе средняя продолжительность госпитализации в стационар через 6 мес от начала исследования составила около $5,3 \pm 2$ мес (67 % ($p < 0,005$)), через 12 мес от начала исследования – около $5,9 \pm 1$ мес (72 % ($p < 0,005$)). При терапии данной категории больных отмечена высокая фармакологическая резистентность (73–86 % ($p < 0,05$)).

З а к л ю ч е н и е . Употребление растительных каннабиноидов повышает риск суицидального поведения. Депрессия в структуре БАР, ассоциированная с зависимостью от растительных каннабиноидов отличалась фармакорезистентностью к проводимой терапии. Повышение уровня тревоги приводило к компульсивным суицидным попыткам, являющимся ключевым фактором риска завершённого суицида.

Ключевые слова: риск суицидального поведения, биполярное аффективное расстройство, каннабиноиды, фармакорезистентность, абстиненция, депрессия, тревога, аффективные нарушения, зависимость.

Образец цитирования: Климова И.Ю., Овчинников А.А. Риск суицидального поведения при депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):7–14. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-7-14

The risk of suicidal behavior in depression in the structure of bipolar disorder complicated by plant cannabinoid addiction

I.Yu. Klimova, A.A. Ovchinnikov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . According to clinical observations, depressive states in the structure of bipolar disorder (BD) are observed in 23,8% of the examined patients. Most studies show that compared with the general population, the standardized mortality rate in patients is about 30%; BD patients account for 1,4% of total deaths.

Поступила в редакцию 11.03.2022
Прошла рецензирование 24.03.2022
Принята к публикации 07.04.2022

Автор, ответственный за переписку
Климова Ирина Юрьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

Received 11.03.2022
Revised 24.03.2022
Accepted 07.04.2022

Corresponding author
Irina Yu. Klimova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: iri.c2012@yandex.ru

A i m . To assess the risk of suicidal behavior in depression in the structure of BD complicated by plant cannabinoid addiction.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . For this research, 58 patients with diagnosed BD associated with the syndrome of cannabinoid addiction were selected – the main group (mean age 34 ± 4 years). The control group consisted of 100 individuals with BD without associated pathology (mean age 32 ± 3 years). The duration of the disease in both groups ranged from 1 to 5 years. The following methods and scales were used in the study: clinical method – mental status assessment, the Beck Depression Inventory, the State-Trait Anxiety Inventory, the SAD PERSONS Scale – a scale for suicide risk assessment.

R e s u l t s . The study showed that the risk of suicidal behavior in depression in the structure of BD complicated by plant cannabinoid addiction increases significantly, which is confirmed by the results of assessment using psychometric scales (after 6 months since the beginning of the study in the main group, a high risk of suicide was diagnosed in 8% of cases, after 12 months – in 11%, very high risk – in 4% of cases). The deterioration of the mental state was confirmed by the frequency and longer duration of hospitalizations in a psychiatric hospital: in the main group, the average duration of hospitalization in a psychiatric hospital after 6 months since the beginning of the study was about 5.3 ± 2 months (67% ($p < 0.005$)), after 12 months – about 5.9 ± 1 months (72% ($p < 0.005$)). In the treatment of this category of patients, high drug resistance was noted (73–86% ($p < 0.05$)).

C o n c l u s i o n . The use of plant cannabinoids increases the risk of suicidal behavior. Depression in the structure of BD associated with plant cannabinoid addiction was characterized by resistance to therapy. An increase in anxiety levels led to compulsive suicide attempts which is a key risk factor for completed suicide.

Keywords: risk of suicidal behavior, bipolar disorder, cannabinoids, drug resistance, abstinence, depression, anxiety, affective disorders, addiction.

Citation example: Klimova I.Yu., Ovchinnikov A.A. The risk of suicidal behavior in depression in the structure of bipolar disorder complicated by plant cannabinoid addiction. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):7–14. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является одной из наиболее часто встречающихся форм психических заболеваний [1–6]. Распространенность БАР в популяции составляет в среднем около 3,5 % [7].

По данным клинических наблюдений депрессивные состояния в структуре биполярного аффективного расстройства наблюдаются у 23,8 % обследованных больных [8–12]. В большинстве исследований показано, что в сравнении с общей популяцией стандартизированный коэффициент смертности у больных составляет около 30 %; на долю пациентов с БАР приходится 1,4 % от общего числа смертей [13, 14].

Особой проблемой является связь БАР с наркологическими расстройствами. Подобная коморбидность привносит не только существенные искажения в клиническую картину заболевания, затрудняющего диагностику, но и влияет на терапию в контексте фармакорезистентности данного контингента пациентов, учитывая высокий суицидальный риск [14–16].

Статистические данные свидетельствуют о высокой распространенности наркологической патологии среди лиц, имеющих психические заболевания [16, 17]. Особенностью развития наркологической ситуации в настоящий момент

INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is one of the most common forms of mental illness [1–6]. The prevalence of BD in the population averages about 3.5% [7].

According to clinical observations, depressive states in the structure of bipolar disorder are noted in 23.8% of the examined patients [8–12]. Most studies show that compared with the general population, the standardized mortality rate in patients is about 30%; BD patients account for 1.4% of the total number of deaths [13, 14].

A particular problem is the association of BD with substance use disorders. Such comorbidity not only distorts significantly the clinical picture of the disease, which makes diagnosis difficult, but also affects therapy in terms of drug resistance in this group of patients, given the high suicide risk [14–16].

Statistical data indicate a high prevalence of substance use disorders among people with mental illness [16, 17]. A feature of the current substance use disorders' situation is an increase in the number of people with comorbid mental and substance use disorders [17, 18]. The main obstacle to the diagnostic search for these disorders is the phenotypic continuity, as well as the high incidence of subclinical, paucisymptomatic forms of mental illness [18].

является увеличение числа лиц с коморбидными психическими и наркологическими расстройствами [17, 18]. Основным препятствием диагностического поиска этих расстройств является фенотипическая «непрерывность», а также высокая частота встречаемости субклинических, стертых форм психической патологии [18].

В настоящее время остается малоизученным вопрос коморбидности БАР и зависимости от растительных каннабиноидов в контексте суицидального риска, что обосновывает актуальность данного клинического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить степень риска суицидального поведения при депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для данного исследования было отобрано 58 пациентов с диагнозом «биполярное аффективное расстройство (код по МКБ-10 – F31), ассоциированное с синдромом зависимости от употребления каннабиноидов» (F12) – основная группа (ОГ). В контрольную группу (КГ) вошли 100 пациентов с диагнозом «биполярное аффективное расстройство» (F31), без ассоциированной патологии. Средний возраст пациентов ОГ составил 34 ± 4 года, средний возраст пациентов КГ – 32 ± 3 года. Длительность заболевания в обеих группах – от 1 года до 5 лет.

Критериями исключения являлись: маниакальные состояния по шкале мании Янга, наличие психопродуктивной симптоматики, психомоторное возбуждение, отказ от участия в исследовании, клиническая картина острой интоксикации каннабиноидами, интоксикация другими психоактивными веществами (ПАВ), тяжелые сопутствующие соматические заболевания. Каждому пациенту предоставлялась стандартная форма информированного согласия на участие в научном исследовании с разъяснением целей, задач и используемых методов.

Использовались следующие методы и шкалы: клинический метод – оценка психического статуса, шкала депрессии Бека, шкала тревоги Спилбергера – Ханина, шкала оценки риска суицида (SAD PERSONS Scale). С целью оценки клинико-динамических особенностей БАР исследование проводилось трижды с интервалом 6 мес.

At present, the issue of comorbidity of BD and plant cannabinoid addiction in terms of suicide risk remains poorly understood, which justifies the relevance of this clinical study.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the risk of suicidal behavior in depression in the structure of bipolar disorder complicated by plant cannabinoid addiction.

MATERIALS AND METHODS

For this study, 58 patients were recruited with a diagnosis of BD (ICD-10 code – F31) associated with disorders due to use of cannabinoids (F12) – the main group (MG). The control group (CG) included 100 patients diagnosed with BD (F31) that had no comorbidities. The mean age of MG patients was 34 ± 4 years; the mean age of CG patients was 32 ± 3 years. The duration of the disease in both groups ranged from 1 to 5 years.

The exclusion criteria were: manic states on the Young Mania Rating Scale, the presence of positive symptoms, psychomotor agitation, refusal to participate in the study, the clinical picture of acute intoxication by cannabinoid, intoxication by other psychoactive substances (PAS), severe concomitant somatic diseases. Each patient was provided with a standard informed consent form for participation in a scientific study with an explanation of the goals, objectives and methods used.

The following methods and scales were used: the clinical method – mental status assessment, the Beck Depression Inventory, the State-Trait Anxiety Inventory, the SAD PERSONS Scale for assessing of suicide risk. In order to assess the clinical and dynamic features of BD, the study was conducted three times at 6-months intervals.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the assessment on the Beck Depression Inventory showed that in the group of patients with BD complicated by plant cannabinoid addiction, depressive symptoms deteriorated over time: if at the beginning of the study the absence of depressive symptoms was diagnosed in 82% of patients, then after 12 months the number of patients who did not with signs of depression decreased by more than two times (37%). In addition, there was a deterioration of depressive symptoms. At baseline depressive symptoms were represented by signs of mild depression and amounted to 18%, after 6 months the number of patients with mild depressive symptoms increased to 34%,

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки по шкале депрессии Бека показали, что в группе пациентов с БАР, осложненным зависимостью от растительных каннабиноидов, с течением времени отмечалось утяжеление депрессивной симптоматики: если в начале исследования отсутствие депрессивной симптоматики диагностировано у 82 % пациентов, то через 12 мес количество пациентов, не имеющих признаков депрессии, сократилось более чем в два раза (37 %). Кроме того, было отмечено утяжеление депрессивной симптоматики. На момент исследования депрессивная симптоматика была представлена признаками легкой депрессии и составила 18 %, через 6 мес количество пациентов с легкой депрессивной симптоматикой возросло до 34%, умеренная депрессивная симптоматика обнаруживалась у 9% пациентов данной группы. Через 12 мес в данной группе пациентов легкая депрессия диагностирована у 40 % пациентов, умеренная депрессия – у 16 %, выраженная депрессия – у 7 % пациентов (табл. 1). Результаты оценки по шкале депрессии Бека в контрольной группе на протяжении всего периода исследования не показали существенных различий и были представлены в основном легкой депрессивной симптоматикой (см. табл. 1).

При оценке уровня тревожности пациентов основной группы по шкале Спилбергера – Ханина (реактивная тревога) было отмечено увеличение уровня тревоги с течением времени: если на момент исследования отсутствие тревож-

moderate depressive symptoms were found in 9% of patients in this group. After 12 months in this group of patients, mild depression was diagnosed in 40% of patients, moderate depression in 16%, major depression in 7% of patients (Table 1). The results of the assessment on the Beck Depression Inventory in the control group throughout the entire study period did not show significant differences and were mainly represented by mild depressive symptoms (see Table 1).

When assessing the level of anxiety of patients in the main group according to the State-Trait Anxiety Inventory, an increase in the level of anxiety over time was noted: if at baseline the absence of anxiety symptoms was in 84% of patients, then after 12 months there were no signs of anxiety symptoms in 52% patients. The anxiety level increased: at baseline the minimal anxiety symptoms amounted to 12%, after 12 months it was already 25%; in addition, at an interval of 12 months, moderate anxiety symptoms increased up to 14%, and severe anxiety symptoms – up to 9%, which was not observed in this group previously. In the CG, anxiety symptoms were practically absent throughout the study (Table 2).

When assessing the risk of suicide according to the SAD PERSONS Scale, at baseline in the MG, a low risk of suicide was diagnosed in 93% of patients, after 6 months – in 80%, after 12 months – only in 66% of patients. There was also an increase in the risk of suicide from medium to very high at an interval of 6 and 12 months, respectively. This circumstance illustrates the close relationship between drug

Таблица 1. Результаты оценки выраженности депрессии по шкале депрессии Бека (%)
Table 1. The results of the assessment of depressive state according to the Beck Depression Inventory (%)

Показатель Indicator	Начало исследования At baseline		Через 6 мес After 6 months		Через 12 мес After 12 months	
	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group
Отсутствие депрессивной симптоматики No depressive symptoms	82*	77*	57*	80*	37*	78**
Легкая депрессия Mild depression	18**	23**	34*	20**	40*	22*
Умеренная депрессия Moderate depression	0	0	9**	0	16**	0
Выраженная депрессия Major depression	0	0	0	0	7*	0

* $p < 0.005$.

** $p < 0.05$.

ной симптоматики отмечалось у 84 % пациентов, то через 12 мес признаки тревожной симптоматики отсутствовали у 52 % пациентов. Уровень тревоги нарастал: на момент исследования низкий уровень тревоги составил 12 %, через 12 мес – уже 25 %; кроме того, с интервалом 12 мес отмечен рост умеренной тревожности до 14 % и высокий уровень тревоги – до 9 %, чего не наблюдалось в данной группе ранее. В КГ тревожная симптоматика практически отсутствовала на протяжении всего исследования (табл. 2).

При оценке риска суицида по шкале SAD PERSONS Scale на момент исследования в ОГ низкий риск суицида диагностирован у 93 % пациентов, через 6 мес – у 80 %, через 12 мес – лишь у 66 % пациентов. Также было отмечено нарастание уровня риска суицида от среднего до очень высокого с интервалом 6 и 12 мес соответственно. Данное обстоятельство иллюстрирует тесную взаимосвязь фармакорезистентности, ассоциированной с употреблением растительных каннабиноидов, и суицидального риска. На начало исследования в основной группе отсутствовали пациенты с высоким и очень высоким риском суицида. Через 6 мес высокий риск суицида отмечался у 8 % пациентов в основной группе, через 12 мес – у 11 %, очень высокий риск суицида – у 4 % пациентов данной группы. В контрольной группе на протяжении всего периода исследования риск суицида был минимальным (табл. 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что риск суицидального поведения

resistance associated with the use of plant cannabinoids and suicide risk. At baseline there were no patients with high and very high risk of suicide in the main group. After 6 months, a high risk of suicide was observed in 8% of patients in the main group, after 12 months – in 11%, a very high risk of suicide – in 4% of patients in this group. In the control group, the risk of suicide was minimal throughout the study (Table 3).

Thus, the study showed that the risk of suicidal behavior in depression in the structure of BD, complicated by plant cannabinoid addiction, significantly increases, which is confirmed by the results of assessment according to psychometric scales (after 6 months since the beginning of the study, a high risk of suicide was diagnosed in 8% of cases, after 12 months – in 11% of cases, very high risk – in 4% of cases). The aggravation of the mental state of patients with depression in the structure of BD was confirmed by the assessment of results on the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory, which demonstrates a significant contribution of the forced withdrawal in the absence of the possibility of using PAS in a psychiatric hospital. In addition, the aggravation of the mental state was confirmed by the frequency and longer duration of hospitalizations in a psychiatric hospital: in the MG, the average length of hospital stay after 6 months since the beginning of the study was about 5.3 ± 2 months (67%, $p < 0.005$), after 12 months – about 5.9 ± 1 month (72%, $p < 0.005$). In the treatment of this category of patients, high drug resistance was noted (73–86%, $p < 0.05$).

Таблица 2. Результаты оценки уровня тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (%)
Table 2. The results of assessment of anxiety symptoms according to the State-Trait Anxiety Inventory (%)

Показатель Indicator	Начало исследования At baseline		Через 6 мес After 6 months		Через 12 мес After 12 months	
	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основная группа Main group	Конт- рольная группа Control group
Отсутствие тревожной симптоматики No anxiety symptoms	84*	89	76	87	52	87
Низкая тревожность Minimal anxiety symptoms	12**	11	16	13	25	13
Умеренная тревожность Moderate anxiety symptoms	4	0	8	0	14	0
Высокая тревожность Severe anxiety symptoms	0	0	0	0	9	0

* $p < 0.005$.

** $p < 0.05$.

Таблица 3. Результаты оценки риска суицида по SAD PERSONS Scale (%)
Table 3. Results of the suicide risk assessment according to SAD PERSONS Scale (%)

Риск суицида Suicide risk	Начало исследования At baseline		Через 6 мес After 6 months		Через 12 мес After 12 months	
	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Низкий / Low	93*	96*	80**	95**	66**	95*
Средний / Medium	7**	4*	12*	5*	19*	5*
Высокий / High	0	0	8*	0	11**	0
Очень высокий Very high	0	0	0	0	4*	0

* $p < 0.005$.

** $p < 0.05$.

при депрессии в структуре БАП, осложненного зависимостью от растительных каннабиноидов, значительно повышается, что подтверждается результатами оценки по психометрическим шкалам (через 6 мес от начала исследования высокий риск суицида диагностирован в 8 % случаев, через 12 мес – в 11% случаев, очень высокий риск – в 4 % случаев). Утяжеление психического состояния пациентов при депрессии в структуре БАП подтвердилось по результатам оценки по шкале депрессии Бека и шкале тревоги Спилбергера – Ханина, что демонстрирует существенный вклад «вынужденной» абстиненции в отсутствие возможности употребления ПАВ в условиях профильного стационара. Кроме того, утяжеление психического состояния подтверждалось частотой и большей продолжительностью госпитализаций в круглосуточный психиатрический стационар: в ОГ средняя продолжительность госпитализации в стационар через 6 мес от начала исследования составила около 5.3 ± 2 мес (67 %, $p < 0.005$), через 12 мес – около 5.9 ± 1 мес (72 %, $p < 0.005$). При терапии данной категории больных отмечена высокая фармакологическая резистентность (73–86 %, $p < 0.05$).

В контрольной группе отмечалась положительная динамика депрессивного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что употребление растительных каннабиноидов повышает риск суицидального поведения. Депрессия в структуре биполярного аффективного расстройства, ассоциированная с зависимостью от растительных каннабиноидов, отличалась фармакорезистентностью к проводимой терапии,

In the control group, there was a positive dynamics of the depressive state.

CONCLUSION

The study has shown that the use of plant cannabinoids increases the risk of suicidal behavior. Depression in the structure of bipolar affective disorder associated with plant cannabinoid addiction had a drug resistance to therapy, which led to an increase in the length of hospital stay. Drug resistance and forced abstinence in a psychiatric hospital provoked an increase in the anxiety level, which was confirmed by the assessment of results on the State-Trait Anxiety Inventory. Thus, increased levels of anxiety led to compulsive suicide attempts, which is a key risk factor for completed suicide.

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

что приводило к удлинению сроков нахождения пациентов в условиях круглосуточного стационара. Фармакорезистентность и «вынужденная» абстиненция в условиях круглосуточного стационара провоцировали повышение уровня тревоги, что подтверждалось результатом оценки по шкале тревоги Спилбергера – Ханина. Таким образом, повышение уровня тревоги приводило к компульсивным суицидным попыткам, являющимся ключевым фактором риска завершеного суицида.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилиева Т.В., Мазо Г.Э. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? // *Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2020;3:3–10. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-3-3-10.
2. Петрова Н.Н., Ашенбреннер Ю.В. Биполярное аффективное расстройство первого типа и психосоциальное функционирование больных // *Социальная и клин. психиатрия*. 2018;28(1):10–14.
3. Потанин С.С., Морозова М.А. Оправдано ли назначение антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины? // *Психиатрия*. 2020;18(2):51–60. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-51-60.
4. Baez S., Pinasco C., Roca M. et al. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder // *Neuropsychologia*. 2019;126:159–169. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.012.
5. Chakroun M., Zgueb Y., Khaled D.B. et al. What are the characteristics of patients with bipolar disorder type I who attempt suicide? // *Pan Afr. Med. J.* 2020;37:116. (In French)
6. Барденштейн Л.М., Осипова Н.Н., Славгородский Я.М. и др. Биполярное аффективное расстройство II типа // *Рос. мед. журн.* 2018;24(3):157–162. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162.
7. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Иванова С.А., Бохан Н.А. Суицидальное поведение больных биполярным аффективным расстройством при коморбидных психических заболеваниях // *Суицидология*. 2018;9(3):86–92. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-86-92.
8. Захарова К.В., Аведисова А.С., Самогаева И.С., Аркуша И.А., Лузин Р.В. Влияние апатии на депрессию в позднем возрасте // *Неврологический вестн.* 2018;50(4):88–89.
9. Колягин В.В. Биполярное аффективное расстройство: пособие для врачей: в 2 ч. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. Ч. 2. 48 с.
10. Bauer I.E., Soares J.C., Selek S., Meyer T.D. The link between refractoriness and neuroprogression in treatment-resistant bipolar disorder // *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. 2017;31:10–26. DOI: 10.1159/000470803.
11. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
12. Dols A., Beekman A. Older age bipolar disorder // *Psychiatric Clin. North Amer.* 2018;41(1):95–110. DOI: 10.1016/j.psc.2017.10.008.
13. Eyler L.T., Aebi M.E., Daly R.E. et al. Understanding aging in bipolar disorder by integrating archival clinical research datasets // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;27(10):1122–1134. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.04.003.
14. Goldstein B.I., Baune B.T., Bond D.J. et al. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for

REFERENCES

1. Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kaysanov E.D., Zhilyeva T.V., Mazo G.E. New approach to mental disorders systematic: starting point or point of view? *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;3:3–10. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-3-3-10. (In Russ.)
2. Petrova N.N., Ashenbrenner Yu.V. Bipolar disorder type I and patients' psychosocial functioning. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(1):10–14. (In Russ.)
3. Potanin S.S., Morozova M.A. Is the prescription of antidepressants for bipolar depression justified from the point of view of evidence-based medicine? *Psykhiatriya*. 2020;18(2):51–60. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-51-60. (In Russ.)
4. Baez S., Pinasco C., Roca M. et al. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia*. 2019;126:159–169. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.012.
5. Chakroun M., Zgueb Y., Khaled D.B. et al. What are the characteristics of patients with bipolar disorder type I who attempt suicide? *Pan Afr. Med. J.* 2020;37:116. (In French)
6. Bardenshteyn L.M., Osipova N.N., Slavgorodskiy Ya.M. et al. The bipolar affective disorder type II // *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018;24(3):157–162. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162. (In Russ.)
7. Vasileva S.N., Simutkin G.G., Schastnyy E.D., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Suicidal behavior of patients suffering from bipolar affective disorder and comorbid mental diseases // *Suicidology*. 2018;9(3):86–92. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-86-92. (In Russ.)
8. Zakharova K.V., Avedisova A.S., Samotaeva I.S., Arkusha I.A., Luzin R.V. Influence of apathy on late-life depression // *Neurology Bulletin*. 2018;50(4):88–89. (In Russ.)
9. Kolyagin V.V. (2015). Bipolar Affective Disorder. Guide for Doctors: In 2 parts. Irkutsk. Pt. 2. 48 p. (In Russ.)
10. Bauer I.E., Soares J.C., Selek S., Meyer T.D. The link between refractoriness and neuroprogression in treatment-resistant bipolar disorder. *Mod. Trends Pharmacopsychiatry*. 2017;31:10–26. DOI: 10.1159/000470803.
11. Mosolov S.N. (2008). *Bipolar Disorder: Diagnosis and Therapy*. Moscow: MEDpress-inform, 384 p. (In Russ.)
12. Dols A., Beekman A. Older age bipolar disorder. *Psychiatric Clin. North Amer.* 2018;41(1):95–110. DOI: 10.1016/j.psc.2017.10.008.
13. Eyler L.T., Aebi M.E., Daly R.E. et al. Understanding aging in bipolar disorder by integrating archival clinical research datasets. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;27(10):1122–1134. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.04.003.
14. Goldstein B.I., Baune B.T., Bond D.J. et al. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar Disord.* 2020;22(5):440–460. DOI: 10.1111/bdi.12921.

- Bipolar Disorders // Bipolar Disord. 2020;22(5):440–460. DOI: 10.1111/bdi.12921.
15. Karabulut S., Taçdemir I, Akcan U. et al. Inflammation and neurodegeneration in patients with early-stage and chronic bipolar disorder // *Türk Psikiyatri Derg.* 2019;30(2):75–81. (In Turkish)
 16. Sajatovic M., Eyler L.T., Rej S. et al. The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database (GAGE-BD) project: Understanding older-age bipolar disorder by combining multiple datasets // *Bipolar Disord.* 2019;21(7):642–649. DOI: 10.1111/bdi.12795.
 17. Smilowitz S., Afftab A., Aebi M. et al. Age-related differences in medication adherence, symptoms, and stigma in poorly adherent adults with bipolar disorder // *J. Geriatr. Psychiatry and Neurol.* 2020;33(5):250–255. DOI: 10.1177/0891988719874116.
 18. Young R.C., Mulsant B.H., Sajatovic M. et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2017;174(11):1086–1093.
 19. Karabulut S., Taçdemir İ, Akcan U. et al. Inflammation and neurodegeneration in patients with early-stage and chronic bipolar disorder. *Türk Psikiyatri Derg.* 2019;30(2):75–81. (In Turkish)
 20. Sajatovic M., Eyler L.T., Rej S. et al. The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database (GAGE-BD) project: Understanding older-age bipolar disorder by combining multiple datasets. *Bipolar Disord.* 2019;21(7):642–649. DOI: 10.1111/bdi.12795.
 21. Smilowitz S., Afftab A., Aebi M. et al. Age-related differences in medication adherence, symptoms, and stigma in poorly adherent adults with bipolar disorder. *J. Geriatr. Psychiatry and Neurol.* 2020;33(5):250–255. DOI: 10.1177/0891988719874116.
 22. Young R.C., Mulsant B.H., Sajatovic M. et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2017;174(11):1086–1093.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Ирина Юрьевна – ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. SPIN-код: 5189-8069.

Овчинников Анатолий Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1468-1620. SPIN-код: 2228-5923.

ABOUT THE AUTHORS

Irina Yu. Klimova – Assistant, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. SPIN-code: 5189-8069.

Anatoliy A. Ovchinnikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1468-1620. SPIN-code: 2228-5923.

Оценка доступности пероральных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа в аптечных организациях г. Новосибирска

И.А. Харина, И.А. Джупарова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Доступность в аптечных организациях лекарственных препаратов (ЛП) для лечения сахарного диабета требует особого внимания и является важным показателем качества фармацевтической помощи, оказываемой больным сахарным диабетом в амбулаторных условиях.

Ц е л ь . Оценка доступности пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) в аптечных организациях г. Новосибирска.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Объектами исследования послужили актуальные базы данных аптечных организаций г. Новосибирска, данные Государственного реестра лекарственных средств. Оценивалась физическая и экономическая доступность ЛП для лечения СД2. В ходе исследования применялся контент-анализ, статистический метод, метод сравнения.

Р е з у л ь т а т ы . Физическая доступность большинства ЛП для лечения СД2 (42.74 %) оценивается как низкая. Среди ЛП с низкой физической доступностью наибольшую долю занимают комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь (31.91 %). Более половины рассматриваемых ЛП (51.28 %) были экономически недоступными. Наименее экономически доступными оказались ЛП, относящиеся к группе комбинаций гипогликемических препаратов для приема внутрь (35 % от общего количества экономически недоступных ЛП) и к группе средств, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в почках (11.67 % от общего количества экономически недоступных ЛП).

З а к л ю ч е н и е . Полученные результаты, выявившие недостаточную физическую и экономическую доступность пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа, могут являться основанием для дальнейших исследований в направлении оптимизации фармацевтической помощи пациентам с сахарным диабетом.

Ключевые слова: физическая доступность, экономическая доступность, сахарный диабет, аптечные организации, гипогликемические лекарственные препараты.

Образец цитирования: Харина И.А., Джупарова И.А. Оценка доступности пероральных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа в аптечных организациях г. Новосибирска // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):15–22. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-15-22

Assessment of the availability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk pharmacies

I.A. Kharina, I.A. Dzhuparova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The availability of drugs for the treatment of diabetes mellitus in pharmacies requires special attention and is an important indicator of the quality of pharmaceutical care provided to patients with diabetes mellitus on an outpatient basis.

Поступила в редакцию 09.12.2021
Прошла рецензирование 20.12.2021
Принята к публикации 20.01.2022

Автор, ответственный за переписку
Харина Инна Андреевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefmft@yandex.ru

Received 09.12.2021
Revised 20.12.2021
Accepted 20.01.2022

Corresponding author
Inna A. Kharina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefmft@yandex.ru

A i m . To assess the availability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Novosibirsk pharmacies.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The objects of the study were current databases of Novosibirsk pharmacies, data from the State Register of Medicines. The retail availability and affordability of drugs for the treatment of T2DM were assessed. We used the content analysis, statistical method, and comparison method.

R e s u l t s . The retail availability of the majority of drugs for the treatment of T2DM was low. Among the drugs with low availability, the largest part is occupied by combinations of oral hypoglycemic drugs (31.91%). More than half the drugs were unaffordable. The least affordable medications were combinations of oral hypoglycemic drugs (35% of the amount of unaffordable medicinal products) and renal glucose reabsorption inhibitors (11.67% of the total amount of unaffordable drugs).

C o n c l u s i o n . The results obtained, which revealed the insufficient retail availability and affordability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus, may serve as a basis for further research to improve pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

Keywords: retail availability, affordability, diabetes mellitus, pharmacy organizations, hypoglycemic drugs.

Citation example: Kharina I.A., Dzhuparova I.A. Assessment of the availability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk pharmacies. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):15–22. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-15-22

ВВЕДЕНИЕ

Согласно федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» одним из основных принципов охраны здоровья является доступность и качество медицинской помощи. Важнейшее условие соблюдения данного принципа – повышение доступности лекарственных препаратов (ЛП) для населения, с учетом территориальных особенностей заболеваемости.

Многочисленными исследованиями отечественных ученых установлено, что государственные гарантии не в полной мере покрывают потребности всех категорий граждан в ЛП при оказании медицинской помощи, в первую очередь в амбулаторных условиях [1–3]. В целом степень удовлетворенности населения РФ доступностью и качеством лекарственной помощи еще до пандемии не превышала 60–65 % [4]. В условиях ограниченности ресурсов здравоохранения и растущей потребности населения в оказании качественной фармацевтической помощи показатели физической и экономической доступности ЛП имеют важное социально-экономическое значение.

В РФ, как и во всем мире, остро стоит проблема растущего уровня заболеваемости сахарным диабетом [1, 3]. Больные сахарным диабетом оказались в числе наиболее уязвимых пациентов в условиях сложившейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации в связи с высоким риском развития осложнений и летальных исходов, недостаточным и несвоевременным оказанием медицинской и фармацевтической помощи. Вместе с тем борьба системы здравоохранения с

INTRODUCTION

According to the Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 “On the fundamentals of health protection in the Russian Federation”, one of the basic principles of health protection is the availability and quality of medical care. The most important condition for compliance with this principle is to increase the availability of drugs for the population, taking into account the territorial characteristics of morbidity.

Numerous studies of domestic scientists have revealed that state guarantees do not fully cover the needs of all categories of citizens in drugs with health care delivery, primarily in outpatient settings [1–3]. In general, the degree of satisfaction of the population of the Russian Federation with the availability and quality of drug provision even before the pandemic did not exceed 60–65% [4]. Given the limited resources of health care and the growing need of the population to provide high-quality pharmaceutical care, indicators of retail availability and affordability of drugs are of great socio-economic importance.

In the Russian Federation, as well as throughout the world, the problem of the growing incidence of diabetes mellitus is acute [1, 3]. Patients with diabetes mellitus were among the most vulnerable patients in the current unfavorable epidemiological situation due to the high risk of complications and fatal outcomes, insufficient and untimely provision of medical and pharmaceutical care. At the same time, the struggle of the health care system against the spread of coronavirus infection required a significant diversion of resources from other diseases, and therefore patients with diabetes mellitus often have to purchase drugs at their own expense. Also, among the

распространением коронавирусной инфекции потребовала существенного отвращения ресурсов от других заболеваний, в связи с чем больные сахарным диабетом часто вынуждены приобретать ЛП за свой счет. Также среди ЛП, рекомендованных Минздравом к применению у пациентов с сахарным диабетом, не все включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) [5], что делает невозможным их получение бесплатно, в рамках льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан.

В связи с вышесказанным доступность в аптечных организациях ЛП для лечения сахарного диабета требует особого внимания и является важным показателем качества фармацевтической помощи, оказываемой больным сахарным диабетом в амбулаторных условиях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку доступности пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа в аптечных организациях г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили актуальные базы данных аптечных организаций г. Новосибирска, данные Государственного реестра лекарственных средств (ЛС).

В ходе исследования применялся контент-анализ, статистический метод, метод сравнения.

Анализ научной литературы показал, что доступность ЛП как один из важнейших критериев оценки качества фармацевтической помощи должна рассматриваться в следующих аспектах [2, 6]:

- физическая доступность (фактическое наличие качественных, эффективных и безопасных ЛП в аптечных организациях в достаточных количествах и в любое время);
- экономическая доступность (возможность пациентов приобрести ЛП в соответствии с терапевтическими показаниями по текущим рыночным ценам);
- информационная доступность (право искать и получать информацию о ЛП).

Количественная оценка доступности ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа проводилась по нижеследующему алгоритму.

1. Отбор ЛП для оценки.

Для формирования перечня исследуемых ЛП были учтены следующие критерии:

- Все ЛП должны быть рекомендованы Минздравом РФ для лечения сахарного диабета 2-го типа у взрослых (всего в рекомендации Минздрава РФ включено 41 международное непатентованное наименование (МНН)).

drugs recommended by the Ministry of Health for use in patients with diabetes mellitus, not all are included in the List of Vital and Essential Drugs (VED) [5], which makes it impossible to obtain them free of charge, as part of pharmaceutical benefits for certain categories of citizens.

In connection with the foregoing, the availability of drugs for the treatment of diabetes mellitus in pharmacies requires special attention and is an important indicator of the quality of pharmaceutical care provided to patients with diabetes mellitus on an outpatient basis.

AIM OF THE RESEARCH

To assess the availability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus in pharmacies of Novosibirsk.

MATERIALS AND METHODS

The objects of the study were the current databases of Novosibirsk pharmacies, data from the State Register of Medicines.

In the course of the study, the content analysis, statistical method, and comparison method were used.

The analysis of scientific literature has shown that the availability of drugs as one of the most important criteria for assessing the quality of pharmaceutical care should be considered in the following aspects [2, 6]:

- retail availability (presence of high-quality, effective and safe medicines in pharmacies in sufficient quantities and at any time);
- affordability (the ability of patients to purchase drugs in accordance with therapeutic indications at current market prices);
- informational accessibility (the right to seek and receive information about medicines).

Quantitative assessment of the availability of drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus was carried out according to the following algorithm.

1. Selection of drugs for evaluation.

The following criteria were taken into account to form the list of studied drugs:

- All drugs should be recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults (in total, 41 International Nonproprietary Names (INN) are included in the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation).

- All drugs must be entered in the State Register of Drugs.

- All drugs must be in oral dosage forms: tablets; film-coated tablets; prolonged-release tablets; modi-

• Все ЛП должны быть внесены в Государственный реестр ЛС.

• Все ЛП должны быть в формах, предназначенных для перорального применения: таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением; таблетки с модифицированным высвобождением; таблетки, покрытые пленочной оболочкой (п/о), с модифицированным высвобождением.

2. Определение субъектов розничной торговли, участвующих в исследовании.

Для исследования были использованы данные 506 аптечных организаций, расположенных на территории г. Новосибирска. Из них 26 (5.14 %) относились к филиалам МП «Новосибирская аптечная сеть» (аптеки и аптечные пункты, обслуживающие население).

3. Оценка физической доступности.

Для того чтобы оценить физическую доступность количественно, использовался средний коэффициент физической доступности ($K_{\text{фд(ср)}}$), представляющий собой долю аптечных организаций, имеющих в наличии исследуемые ЛП в различных формах выпуска на момент исследования (01.12.2021 г.):

$$K_{\text{фд(ср)x}} = A_x / A_{\text{общ}},$$

где x – исследуемый ЛП;

A_x – количество аптечных организаций, имеющих исследуемый ЛП x в ассортименте;

$A_{\text{общ}}$ – общее количество аптечных организаций г. Новосибирска, предоставляющих данные для исследования.

4. Оценка экономической доступности.

Определяющее воздействие на доступность ЛП оказывает уровень доходов граждан, который напрямую связан с возможностью реализации их трудовой функции и приводит к нарушению принципа равенства возможностей граждан в получении необходимой медицинской и лекарственной помощи по показателю экономической доступности. Если ЛП недоступен по стоимости, пациенты либо не могут приобрести его вообще, либо приобретают в недостаточном для полноценного лечения количестве.

В настоящее время низкая платежеспособность населения приводит к снижению потребления ЛП на душу населения. Особого внимания при этом заслуживают пациенты, приобретающие ЛП за свой счет, среди которых часто оказываются больные сахарным диабетом 2-го типа.

По рекомендациям ВОЗ экономическая доступность ЛП определяется числом рабочих дней, которые должен работать человек с минимальным заработком (установленным в закон-

ried-release tablets; film-coated tablets with modified release.

2. Definition of retailers participating in the study.

Data from 506 pharmacies located on the territory of Novosibirsk were used for the study. Of these, 26 (5.14%) belonged to the branches of the Novosibirsk Pharmacy Chain (pharmacies and drug dispensing outlets).

3. Retail availability assessment.

In order to evaluate the retail availability, the average retail availability coefficient ($K_{\text{r.av}}$) was used, which is the proportion of pharmacies that have the studied drugs available in various forms of release at the time of the study (01.12.2021):

$$K_{\text{r.av}} = A_x / A_{\text{gen}},$$

where x – the studied drug;

A_x – the number of pharmacies that have the drug x in the assortment;

A_{gen} – the total number of pharmacies in Novosibirsk providing data for the study.

4. Affordability assessment.

The determining impact on the availability of drug is exerted by the level of income of citizens, which is directly related to the possibility of realizing their labor function and leads to a violation of the principle of equality of opportunities for citizens in receiving the necessary medical and pharmaceutical care in terms of affordability. If a drug is not affordable, patients either cannot purchase it at all, or they purchase it in deficiency for an effective treatment.

Currently, the low solvency of the population leads to a decrease in the consumption of drugs per capita. At the same time, patients who purchase drugs at their own expense deserve special attention, among which there are often patients with type 2 diabetes mellitus.

According to WHO recommendations, the affordability of the drugs is determined by the number of working days that a person with the minimum wage (established by law) must work to purchase a drug necessary to treat a disease based on standard medication regimens. For patients requiring protracted treatment or taking drugs on a regular basis, a drug is considered affordable if one-day minimum wage is enough to buy it in the amount of a monthly requirement [6].

The assessment of the affordability of drugs for the type 2 diabetes mellitus treatment was carried out by calculating the coefficient of affordability – K_{af}

$$K_{\text{af}} = \text{MR}_x / \text{MDW},$$

where MR_x – the average monthly requirement for the drug x , rubles;

MDW – the minimum daily wage established in the Russian Federation, rubles (at the time of the study it was 420.56 rubles).

ном порядке) для приобретения ЛП, необходимого для лечения заболевания на основе стандартных схем терапии. Для пациентов, требующих длительного курсового лечения или принимающих ЛП постоянно, доступным считается ЛП, если однодневного минимального заработка (МРОТ) достаточно для его покупки в объеме месячной потребности [6].

Оценка экономической доступности ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа проводилась путем расчета коэффициента экономической доступности $K_{эд}$:

$$K_{эд} = МПх / МДЗ,$$

где МПх – средняя месячная потребность в исследуемом ЛП х, руб.;

МДЗ – минимальный дневной заработок, установленный в РФ, руб. (на момент исследования составлял 420.56 руб.).

Таким образом, коэффициент экономической доступности $K_{эд}$ представляет собой число рабочих дней, которые должен работать человек, приобретающий ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа за свой счет, чтобы получить ЛП в количестве месячной потребности.

Месячная потребность в ЛП рассчитывалась, исходя из рекомендаций Минздрава по применению ЛП пациентами, страдающими сахарным диабетом 2-го типа (средние суточные дозы), и средних розничных цен ЛП в аптечных организациях г. Новосибирска. Средние розничные цены на ЛП были рассчитаны, исходя из сведений актуальных прайс-листов аптечных организаций г. Новосибирска.

Оценка результатов проходила с учетом обратной зависимости: чем выше $K_{эд}$, тем ниже экономическая доступность ЛП.

5. Оценка результатов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в результате выборки в перечень исследуемых ЛП вошло 31 МНН. В Государственном реестре ЛС было выявлено 110 торговых наименований ЛП, из них 61 (55.45 %) – отечественного производства. Весь перечень исследуемых ЛП составил 290 позиций, включая различные дозировки и формы выпуска. К ЖНВЛП, согласно Распоряжению Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р, относятся ЛП 15 МНН и 68 торговых наименований (61.82 %).

Из ЛП 110 торговых наименований, взятых из Государственного реестра ЛС для исследования, фактически в ассортименте аптечных организаций оказались в наличии ЛП 72 торговых наименований (65.45 %), составившие в различных дозировках и формах выпуска 117 позиций.

Thus, the coefficient of affordability (K_{af}) is the number of working days that a person who purchases a drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus at his own expense must work in order to receive a drug in the amount of monthly requirement.

The monthly requirement for drugs was calculated based on the recommendations of the Ministry of Health for patients with type 2 diabetes mellitus (average daily doses) and the average retail prices of drugs in pharmacies of Novosibirsk. The average retail prices for drugs were calculated based on the information of the current price lists of Novosibirsk pharmacies.

The evaluation of the results was carried out taking into account the inverse relationship: the higher the K_{af} – the lower the affordability of drugs.

5. Study results evaluation.

RESULTS AND DISCUSSION

In total, 31 INNs were included in the list of studied drug products. In the State Register of Medicines, 110 trade names of drugs were identified, of which 61 (55.45%) are domestic. The entire list of studied drugs included 290 positions, including various strength and dosage forms. The VED list, according to Decree of the Government of the Russian Federation No. 2406-r dated October 12, 2019, include 15 INN and 68 trade names (61.82%).

Out of 110 drugs of trade names from the State Register of Drugs for research virtually in the assortment of pharmacies there were 72 trade names (65.45%) of drugs, which amounted to 117 positions in various strength and dosage forms.

The results of calculating of the retail availability based on the average retail availability coefficient are presented in Table 1. According to the results of the study, the least retail available drugs are: Diabetalong, prolonged-release tablets (prolong. tab.) 30 mg N 60, Diaglinide, tab. 2 mg N 30, Glucophage, film-coated tab. 1000 mg N 60. $K_{r,av}$ for them does not exceed 0.01. Among the drugs with low retail availability, the largest part is consisted by combinations of oral hypoglycemic drugs (31.91%).

The results of assessing the affordability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus are presented in Table 2. The most affordable drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus at the time of the assessment were those from the group of sulfonylurea derivatives (K_{af} does not exceed 0.5). The least affordable medication products were combinations of oral hypoglycemic drugs (35% of the total number of unaffordable drugs).

Maximum K_{af} (least affordability) corresponds to drugs that belong to other hypoglycemic agents (glu-

Таблица 1. Распределение пероральных ЛПД для лечения сахарного диабета 2-го типа по среднему коэффициенту физической доступности в г. Новосибирске
Table 1. Distribution of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus according to the average retail availability coefficient in Novosibirsk

$K_{\text{фд(ср)}}$ $K_{\text{r.av}}$	Физическая доступность Retail availability	Количество позиций Number of positions	Примеры ЛПД Drug examples
≥ 0.5	Высокая High	23	Манинил 3.5 таб. 3.5 мг N 120 / Maninil 3.5 tab. 3.5 mg N 120 Глидиаб МВ таб. модиф. 30 мг N 60 / Glydiab MR mod.-rel. tab. 30 mg N 60 Диабетон МВ таб. модиф. 60 мг N 30 / Diabeton MR modif. tab. 60 mg N 30 Амарил таб. 4 мг N 30 / Amaryl tab. 4 mg N 30 Глимепирид таб. 2 мг N 30 / Glimepiride tab. 2 mg N 30 Форсига таб. п/о 10 мг N 30 / Forxiga film-coated tab. 10 mg N 30 Джардинс таб. п/о 25 мг N 30 / Jardiance film-coated tab. 25 mg N 30 Сиофор 1000 таб. п/о 1000 мг N 60 Siofor 1000 film-coated tab. 1000 mg N 60 Янувия таб. п/о 100 мг N 28 / Januvia film-coated tab. 100 mg N 28 Галвус таб. 50 мг N 28 / Galvus tab. 50 mg N 28 Випидия таб. п/о 25 мг N 28 / Vipidia film-coated tab. 25 mg N 28 Глибомет таб. п/о 2.5 мг + 400 мг N 40 Glibomet film-coated tab. 2.5 mg + 400 mg N 40 Глюкованс таб. п/о 5 мг + 500 мг N 60 Glucovance film-coated tab. 5 mg + 500 mg N 60 Галвус Мет таб. п/о 50 мг + 1000 мг N 30 Galvus Met film-coated tab. 50 mg + 1000 mg N 30
0.2–0.5	Средняя Medium	44	Манинил 1.75 таб. 3.5 мг N 120 / Maninil 1.75 tab. 3.5 mg N 120 Голда МВ таб. модиф. 60 мг N 30 / Golda MB tab. modif. 60 mg N 30 Амарил таб. 1 мг N 30 / Amaryl tab. 1 mg N 30 Глюренорм таб. 30 мг N 60 / Glurenorm tab. 30 mg N 60 Джардинс таб. п/о 10 мг N 30 / Jardiance film-coated tab. 10 mg N 30 Метформин Канон таб. п/о 500 мг N 60 Metformin Canon film-coated tab. 500 mg N 60 Тражента таб. п/о 5 мг N 30 / Trajenta film-coated tab. 5 mg N 30 Випидия таб. п/о 12.5 мг N 28 / Vipidia film-coated tab. 12.5 mg N 28 Эводин таб. п/о 5 мг N 28 / Evodin film-coated tab. 5 mg N 28 Глюкованс таб. п/о 2.5 мг + 500 мг N 60 Glucovance film-coated tab. 2.5 mg + 500 mg N 60 Галвус Мет таб. п/о 50 мг + 850 мг N 30 Galvus Met film-coated tab. 50 mg + 850 mg N 30 Янумет таб. п/о 1000 мг + 500 мг N 56 Janumet film-coated tab. 1000 mg + 500 mg N 56
≤ 0.2	Низкая Low	50	Статиглин таб. 3.5 мг N. 120 / Statiglin tab. 3.5 mg N 120 Диабеталонг таб. пролонг. 30 мг N. 60 / Diabetalong tab. prolong. 30 mg N 60 Инстолит таб. 3 мг N 30 / Instolit tab. 3 mg N 30 Диagliнид таб. 2 мг N 30 / Diaglinide tab. 2 mg N 30 Инвокана таб. п/о 300 мг N 30 / Invokana film-coated tab. 300 mg N 30 Велметия таб. п/о 850 мг + 50 мг N 56 Velmetia film-coated tab. 850 mg + 50 mg N 56 Випдомет таб. п/о 12.5 мг + 500 мг N 56 Vipdomet film-coated tab. 12.5 mg + 500 mg N 56 Синджарди таб. п/о 1000 мг + 5 мг N 60 Synjardy film-coated tab. 1000 mg + 5 mg N 60 Сигдуо Лонг таб. модиф. 5 мг + 1000 мг N 60 Xigduo XR tab. modif. 5 mg + 1000 mg N 60

Примечание. $K_{\text{фд(ср)}}$ – коэффициент физической доступности (средний); таб. – таблетки; модиф. – модифицированное высвобождение; п/о – покрытые пленочной оболочкой; пролонг. – пролонгированное высвобождение.
 Note. $K_{\text{r.av}}$ – the average retail availability coefficient; tab. – tablets; modif. – modified-release; prolong. – prolonged-release.

Таблица 2. Распределение пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа по коэффициенту экономической доступности в г. Новосибирске**Table 2.** Distribution of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellit in deficiency according to the coefficient of affordability in Novosibirsk

$K_{\text{эд}}$ $K_{\text{аф}}$	Экономическая доступность Affordability	Количество позиций Number of positions	Примеры ЛП Drug examples
< 1	Доступны Affordable	57	Манинил 5 таб. 3.5 мг N 120 / Maninil 5 tab. 3.5 mg N 120 Глидиаб МВ таб. модиф. 30 мг N 60 / Glydiab MR tab. modif. 30 mg N 60 Сиофор 1000 таб. п/о 1000 мг N 60 Siofor 1000 film-coated tab. 1000 mg N 60 Глибенфаж таб. п/о 500 мг N 30 / Glibenfazh film-coated tab. 500 mg N 30 ЛП с МНН метформин отечественного производства Domestic drugs with INN, metformin
≥ 1	Недоступны Unaffordable	60	Синджарди таб. п/о 1000 мг + 5 мг N 60 Synjardy film-coated tab. 1000 mg + 5 mg N 60 Сигдуо Лонг модиф. 5 мг + 1000 мг N 60 Xigduo XR tab. modif. 5 mg + 1000 mg N 60 Випдомет таб. п/о 12.5 мг + 500 мг N 56 Vipdomet film-coated tab. 12.5 mg + 500 mg N 56 Стиглатра таб. п/о 5 мг N 30 / Stiglatra film-coated tab. 5 mg N 30 Джардинс таб. п/о 10 мг N 30 / Jardiance film-coated tab. 10 mg N 30 Инвокана таб. п/о 300 мг N 30 / Invokana film-coated tab. 300 mg N 30

Примечание. ЛП – лекарственные препараты; $K_{\text{эд}}$ – коэффициент экономической доступности; модиф. – модифицированное высвобождение; п/о – покрытые пленочной оболочкой.

Note. $K_{\text{аф}}$ – coefficient of affordability; tab. – tablets; modif. – modified-release.

Результаты расчета физической доступности на основе среднего коэффициента физической доступности представлены в табл. 1. По результатам исследования наименее доступными препаратами являются: Диабеталонг (таблетки с пролонгированным высвобождением (таб. пролонг.) 30 мг N 60), Диаглинид (таб. 2 мг N 30), Глюкофаж (таб. п/о 1000 мг N 60). $K_{\text{фд(ср)}}$ для них не превышает 0.01. Среди ЛП с низкой физической доступностью наибольшую долю занимают комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь (31.91 %).

Результаты оценки экономической доступности пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа представлены в табл. 2. Наиболее экономически доступными ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа на момент оценки являлись ЛП из группы производных сульфонилмочевины ($K_{\text{эд}}$ не превышает 0.5). Наименее экономически доступными оказались ЛП, относящиеся к группе комбинаций гипогликемических препаратов для приема внутрь (35 % от общего количества экономически недоступных ЛП).

Максимальный $K_{\text{эд}}$ (наименьшая экономическая доступность) соответствует ЛП, относящимся к прочим гипогликемическим средствам (средствам, ингибирующим реабсорбцию глюкозы в почках): Инвокана таб. п/о 300 мг N 30 ($K_{\text{эд}} = 15.10$), Джардинс таб. п/о 10 мг N 30 ($K_{\text{эд}} = 13.96$), Стиглатра таб. п/о 5 мг N 30 ($K_{\text{эд}} = 12.18$) и др. Всего на эту

группу (комбинации гипогликемических препаратов (ингибиторы реабсорбции): Инвокана, film-coated tab. 300 mg N 30 ($K_{\text{аф}} = 15.10$), Jardiance, film-coated tab. 10 mg N 30 ($K_{\text{аф}} = 13.96$), Stiglatra, film-coated tab. 5 mg N 30 ($K_{\text{аф}} = 12.18$), etc. In total, this drug group accounts for 11.67% of positions from the total number of unaffordable medicines.

The results of the study showed that of the drugs recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for use in type 2 diabetes mellitus in adults, there are no drugs with INN semaglutide, pioglitazone, rosiglitazone, linagliptin + empagliflozin, saxagliptin + dapagliflozin in Novosibirsk pharmacies. Drugs with the active pharmaceutical ingredient of sitagliptin are represented by only one name (Januvia, film-coated tab. 25 mg N 28).

The retail availability of the majority (42.74%) of drugs is assessed as low, while more than half of the studied drugs were classified as unaffordable (51.28%).

CONCLUSION

Insufficient retail availability and affordability of oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus was revealed, which may be the basis for further research in order to improve pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

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

группу ЛП приходится 11.67 % позиций от общего количества экономически недоступных ЛП.

Результаты проведенного исследования показали, что из ЛП, рекомендованных Минздравом РФ к применению при сахарном диабете 2-го типа у взрослых, в аптечных организациях г. Новосибирска отсутствуют препараты с МНН семаглутид, пиоглитазон, росиглитазон, линаглиптин + эмпаглифлозин, саксаглиптин + дапаглифлозин. ЛП с действующим веществом ситаглиптин представлены лишь одним наименованием (Янувия таб. п/о 25 мг N 28).

Физическая доступность большинства (42.74 %) ЛП оценивается как низкая, при этом

более чем половина рассматриваемых ЛП в ходе исследования были классифицированы как экономически недоступные (51.28 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена недостаточная физическая и экономическая доступность пероральных ЛП для лечения сахарного диабета 2-го типа, что может являться основанием для дальнейших исследований в целях оптимизации фармацевтической помощи пациентам с сахарным диабетом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джупарова И.А. Теоретические и методические основы построения фармакогеографической модели модернизации системы управления лекарственным обеспечением больных социально значимыми заболеваниями на региональном уровне: дис. ... д-ра фармацевт. наук. Новосибирск, 2013. 466 с.
2. Рейхтман Т.В. Совершенствование государственных механизмов управления доступностью лекарственной помощи: дис. ... д-ра фармацевт. наук. М., 2018. 372 с.
3. Семенова А.Д. Разработка организационных технологий фармацевтической помощи амбулаторным больным (на примере сахарного диабета): дис. ... канд. фармацевт. наук. Пермь, 2014. 263 с.
4. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Косенко В.В., Крупнова И.В. Обеспечение качества и доступности лекарственной помощи в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2015;1:6–16.
5. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 01.12.2021).
6. Самко Г.Н. Разработка объектно-ориентированных технологий повышения доступности и прозрачности фармацевтической системы в Приднестровской Молдавской Республике: дис. ... канд. фармацевт. наук. М., 2018. 197 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Харина Инна Андреевна – аспирант, преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Джупарова Ирина Алексеевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

REFERENCES

1. Dzhuparova I.A. (2013). *Theoretical and methodological foundations for the development of a pharmacological and geographical model for the modernization of the drug management system for patients with major diseases at the regional level*. Dr. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Novosibirsk. 466 p. (In Russ.)
2. Reichtman T.V. (2018). *Improving state mechanisms for managing the availability of drug care*. Dr. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Moscow. 372 p. (In Russ.)
3. Semionova A.D. (2014). *Development of organizational technologies of pharmaceutical care for outpatients (on the example of diabetes mellitus)*. Cand. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Perm. 263 p. (In Russ.)
4. Murashko M.A., Pakhomenko D.V., Kosenko V.V., Krupnova I.V. Ensuring the quality of medicines for medical use in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;1:6–16.
5. On approval of the List of Vital and Essential Drugs, as well as the lists of drugs for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care: Order of the Government of the Russian Federation of 12.10.2019 No. 2406-r. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (accessed 01.12.2021).
6. Samko G.N. (2018). *Development of object-oriented technologies of increasing the availability and transparency of the pharmaceutical system in the Pridnestrovian Moldavian Republic*. Cand. Sci. (Pharmaceut.) Thesis. Moscow. 197 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Inna A. Kharina – Post-graduate Student, Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Irina A. Dzhuparova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Эпидемиологические, гистопатологические и иммуногистохимические особенности опухолей яичников на севере Центрального региона Алжира

Ч. Мечерук¹, Н. Мимун^{2,3}, Н. Садалах⁴, А.Е. Мечерук⁵, Д. Келеф², Р. Каиди³

¹Университет им. Саада Дахлаба Дахлаба, кафедра биологии, Блида 1, Блида, Алжир

²Национальная высшая школа ветеринарии, лаборатория здоровья и репродукции животных, г. Алжир, Алжир

³Институт ветеринарии, Университет Блида 1, Блида, Алжир

⁴Больница им. Хусейна Дея, отделение патологической анатомии и цитологии, г. Алжир, Алжир

⁵Государственная больница Коубы, отделение общей хирургии, г. Алжир, Алжир

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Опухоли яичников (ОЯ) являются ведущей причиной смертности при гинекологическом раке.
Ц е л ь . Изучение эпидемиологических, гистологических и иммуногистохимических особенностей ОЯ на севере Центрального региона Алжира.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Был проведен эпидемиологический и патологоморфологический анализ случаев ОЯ, диагностированных в течение 32 мес – с января 2018 г. по август 2020 г. в г. Алжире (Алжир). Все случаи были подтверждены в ходе гистологического исследования, которое проводили в отделении патологической анатомии и цитологии больницы им. Хусейна Дея. Всего было зарегистрировано 110 случаев ОЯ, однако 26 случаев (23.63 %), представленных функциональными кистами, и 7 случаев (6.36 %) пограничных эпителиальных опухолей были исключены из исследования, поскольку анализировались только диагностически однозначные ОЯ (злокачественные или доброкачественные). Изучали эпидемиологические данные: возраст пациенток, распределение опухолей по годам исследования; устанавливали гистологические особенности, локализацию опухолей, проводили их макроскопическую оценку.

Р е з у л ь т а т ы . Средний возраст пациенток с ОЯ составил 39.99 года (диапазон: 16–88 лет). Чаще всего ОЯ выявлялись в группе женщин 15–30 лет (29 случаев). Среди всех ОЯ 79 % были доброкачественными. Эпителиальные опухоли были самыми распространенными – 69 % случаев. Среди доброкачественных эпителиальных опухолей большую часть составляли серозные цистаденомы (70.45 %). В структуре злокачественных опухолей преобладали цистаденокарциномы – 80 %. Среди герминогенных опухолей наиболее распространенной была зрелая тератома (85.71 %). Среди опухолей из стромы полового тяжа доминировала фибротеккома (55.55 %) – опухоли этого типа чаще развивались в группе женщин 46–60 лет.

З а к л ю ч е н и е . Авторы полагают, что более широкое изучение ОЯ с привлечением различных структур здравоохранения и расширением числа оцениваемых критериев будет способствовать лучшему пониманию механизмов развития данной патологии и, следовательно, определению наиболее эффективных стратегий лечения.

Ключевые слова: яичник, опухоль, доброкачественная, злокачественная, макроскопия, гистопатология, эпидемиология.

Образец цитирования: Мечерук Ч., Мимун Н., Садалах Н., Мечерук А.Е., Келеф Д., Каиди Р. Эпидемиологические, гистопатологические и иммуногистохимические особенности опухолей яичников на севере Центрального региона Алжира // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):23–41. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-23-41

Поступила в редакцию 25.12.2021
Прошла рецензирование 21.01.2022
Принята к публикации 10.02.2022

Автор, ответственный за переписку
Мимун Нура: Лаборатория здоровья и репродукции животных, Национальная высшая школа ветеринарии, г. Алжир 16004, Алжир.
E-mail: nora.mimoune@gmail.com

Received 25.12.2021
Revised 21.01.2022
Accepted 10.02.2022

Corresponding author
Mimoune Nora: Laboratory of Animal Health and Production, National High School of Veterinary Medicine, Algiers 16004, Algeria.
E-mail: nora.mimoune@gmail.com

Epidemiological, histopathological, and immunohistochemical profile of ovarian tumors in women in the North-Central Algeria

C. Mecherouk¹, N. Mimoune^{2,3}, N. Saadallah⁴, A.E. Mecherouk⁵, D. Khelef², R. Kaidi³

¹Saad Dahleb University, Department of Biology, Blida 1, Blida, Algeria

²National High School of Veterinary Medicine, Laboratory of Animal Health and Production, Algiers, Algeria

³Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1, Blida, Algeria

⁴Hussein Dey Hospital, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Algiers, Algeria

⁵Public Hospital Establishment of Kouba, Department of General Surgery, Algiers, Algeria

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Ovarian tumors (OT) are the leading cause of death from gynecological cancer.

A i m . Studying of epidemiological, histopathological, and immunohistochemical profile of OT in the North-Central region of Algeria.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An epidemiological and histopathological analysis of OT that were diagnosed over a period of 32 months from January 2018 to August 2020 in Algiers was carried out. It grouped all the histologically confirmed cases in the Pathological Anatomy and Cytology Department of the Hussein Dey Hospital during the study period. Through this work, we collected 110 cases of OT. Among this total, 26 cases (23.63%) were represented by functional cysts and 7 cases (6.36%) by borderline epithelial tumors excluded from our work. Only OT (benign and malignant) were studied. On the epidemiological level, we were interested in the age factors and distribution by year of study, and on the anatomopathological level, we dealt with the topography, macroscopic and histological aspects of these tumors.

R e s u l t s . An average age of the patients with OT was 39.99 years, with extremes of 16 years and 88 years, and the most affected age was that of 15–30 years with 29 cases. Both ovaries were affected in 4.47% of cases. The study revealed that 79% of OT were benign, and epithelial tumors were more frequent (69% of cases). In this type, serous cystadenoma was most common among benign epithelial tumors (70.45%), and cystadenocarcinoma was most dominant among malignant epithelial tumors (80%). Mature teratoma represented 85.71% of germ cell tumors in our series, and fibrothecoma represented 55.55% of sex cord-stromal tumors cases. The latter predominated in older patients (46–60 years).

C o n c l u s i o n . The authors recommend to broaden this study over several hospital structures with the inclusion of other parameters for a better understanding and determining the criteria of this disease.

Keywords: Ovary, tumor, benign, malignant, macroscopy, histopathology, epidemiology.

Citation example: Mecherouk C., Mimoune N., Saadallah N., Mecherouk A.E., Khelef D., Kaidi R. Epidemiological, histopathological, and immunohistochemical profile of ovarian tumors in women in the North-Central Algeria. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):23–41. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-23-41

ВВЕДЕНИЕ

Гинекологический рак является ведущей причиной онкологической смертности в мире. В настоящее время у значительной части женщин молодого возраста диагностирован тот или иной вид опухоли репродуктивных органов. И для всех этих женщин очень важно сохранить способность к деторождению [1].

Опухоли яичников (ОЯ) определяются как любые первичные или вторичные, злокачественные или доброкачественные, кистозные, солидные или пролиферирующие новообразования, рост которых напрямую не связан с гормональной дисфункцией. Подобное определение не учитывает лютеому беременности, единичные или множественные кисты и кисты желтого тела [2].

INTRODUCTION

Gynecological cancers are the leading causes of cancer death in women around the world. In modern societies, a significant number of these cancers affect a high proportion of women of young age. These women wish to preserve their fertility for a future chance to procreate [1].

Ovarian tumors (OT) are defined as any primary or secondary benign or malignant, cystic, solid or vegetative proliferating process, the growth of which is not directly linked to hormonal dysfunction. This definition excludes stromal hyperplasias, luteoma of pregnancy, single or multiple follicular cysts, and corpus luteum cysts [2]. These tumors are common and occur at any age. The distribution of the different forms of OT is very dependent on age. Likewise, the

ОЯ встречаются довольно часто и в любом возрасте. Распространенность же различных форм ОЯ во многом определяется возрастом. Так, доля злокачественных ОЯ увеличивается с возрастом: 45.80 % – после наступления менопаузы, менее 10 % – до 40 лет [3]. Частота ОЯ, особенно злокачественных, постоянно растет. Более 225 000 новых случаев рака яичников (РЯ) диагностируется в мире ежегодно. В 2020 г. от РЯ умерло 272 252 чел., диагностировано около 313 959 новых случаев [4]. Заболеваемость выше в США и странах Северной Европы, ниже – в странах Африки и Азии. РЯ – основная причина смертности среди больных гинекологическим раком [5]. Несмотря на то, что достаточно хорошо изучены патогенез РЯ, включая пусковые факторы, а также механизм образования и метастазирования, некоторые аспекты стоят на пути к полному пониманию этой сложной патологии [6].

ОЯ представляют собой достаточно сложную диагностическую проблему вследствие особенностей анатомии яичников и отсутствия специфичных симптомов при развитии в них новообразования. Это объясняет низкую эффективность скрининга и сложность ранней диагностики этого вида опухолей. Кроме того, определенные трудности представляет анатомо-патологическая интерпретация ОЯ вследствие многообразия их гистологических вариантов (эпителиальные ОЯ, опухоли стромы полового тяжа яичников, герминогенные ОЯ), а также развития опухолей с ограниченным потенциалом злокачественности (пограничные ОЯ) [7].

В Алжире ежегодно около 2000 женщин заболевает РЯ, особенно часто по достижении возраста 40–60 лет [8]. Кроме того, 5-летняя выживаемость больных при тяжелых формах рака довольно низкая, по причине невысокой доступности лечения, а также в неполном объеме оказанной медицинской помощи [9]. В связи со сказанным целью настоящей работы было рассмотрение сложившейся в Алжире ситуации на основании эпидемиологического анализа и клинического исследования, проведенного в лечебном учреждении, работающем с этой категорией пациентов. Принимались во внимание распространенность ОЯ, факторы риска, ассоциированные с данной патологией, в особенности результаты гистопатологического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпидемиологических, гистологических и иммуногистохимических особенностей ОЯ на севере Центрального региона Алжира.

proportion of malignant tumors increases with age: 45.80% are malignant after menopause, less than 10% before the age of 40 [3]. The frequency of OT, especially cancers of the ovary is increasing. More than 225 000 new cases of ovarian cancer (OC) are diagnosed worldwide each year. In 2020, an estimated 207 252 OC patients died from this cancer worldwide, and there were approximately 313 959 newly diagnosed cases [4]. Incidence rates are higher in the United States and Northern Europe and lower in Africa and Asia. It is the leading cause of death from gynecological cancer [5]. Although the pathogenesis of OC is well recognized, including the nature of initiating agents and mechanisms of primary and metastatic tumor development, some issues still hamper a full understanding of the complexity of this disease [6].

OT pose several diagnostic problems, given the deep anatomical situation of the ovary and the absence of specific symptoms. This explains its inaccessibility to screening and early diagnosis. Added to this are the difficulties of anatomopathological interpretation due to the multitude of histological varieties (epithelial OT, ovarian sex cord-stromal tumors, and germ cell OT), as well as the existence of tumors with limited malignancy (borderline) [7].

In Algeria, nearly 2000 Algerian women suffer from OC each year with an increased frequency around their forties and sixties [8]. In addition, the 5-year survival rate is low for severe tumors due to difficulty in accessing cancer care and an incomplete care framework [9]. In this context, this work was concerned in identifying the situation of OT via an epidemiological survey and a clinical study carried out at the level of a hospital structure in Algiers. It included the frequency of OT, the risk factors associated with this pathology, as well as the results of the clinical investigation (histopathology in particular).

AIM OF THE RESEARCH

Studying of epidemiological, histopathological, and immunohistochemical profile of OT in the North-Central region of Algeria.

MATERIALS AND METHODS

Study area. The study took place in the Department of Pathological Anatomy and Cytology of the Nafissa Hammoud-Hussein Dey University Hospital Center (Parnet), Algiers, Algeria.

Type of study. This is a retrospective descriptive and analytical study of OT diagnosed in the Parnet Hospital.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. Исследование проводилось на базе отделения патологической анатомии и цитологии Университетской больницы Нафиссы Хаммуд-Хуссейна Дея, бывшая больница Парне (г. Алжир, Алжир).

Тип исследования. Ретроспективное описательное исследование случаев ОЯ, диагностированных в указанной выше больнице.

Период. Работа велась с января 2018 по август 2020 г.

Когорта исследования. Все случаи ОЯ, диагностированные в больнице в указанный период.

Исследуемые показатели:

а) социодемографические – возраст и год постановки диагноза;

б) анатомо-гистологические – тип образца, размер и локализация опухоли, макроскопия, гистологический тип опухоли, природа опухоли (злокачественная или доброкачественная).

Сбор данных. Использовались данные протоколов исследования образцов тканей и биопсийного материала отделения патологической анатомии и цитологии, информационные листки пациенток и патолого-анатомические заключения. Исследование было выполнено в соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской Декларации. Все женщины, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Гистологическое исследование:

З а б о р о б р а з ц о в: проводился предельно аккуратно, чтобы не нарушить структурную организацию ткани. Полученный образец сразу же погружали в достаточный объем фиксирующей жидкости.

Ф и к с а ц и я: задачей этого этапа было максимальное сохранение прижизненной структуры биологического материала, прекращение всякой митотической и ферментативной активности, а также уплотнение тканей образца. остановка посмертных процессов в ткани.

Чаще всего в качестве фиксатора использовали формалин или жидкость Буэна (5 % воды, 10 % уксусной кислоты, 25 % формалина и 75 % пикриновой кислоты). Длительность фиксации варьировалась в зависимости от размера образцов.

Д е г и д р а т а ц и я: цель этого этапа заключалась в удалении внутриклеточной жидкости, необходимом для получения качественных срезов с сохранной исходной структурой клетки даже в случае разрушения плазматической мембраны (при внезапном выходе жидко-

Study period. The work was performed during a period from January 2018 to August 2020.

Study population. It consists of all cases of OT diagnosed in the hospital.

Studied parameters:

a. Sociodemographic variables: age and year of diagnosis.

b. Anatomic-histological variables: the nature of the sample, the size and location of the tumor, the macroscopic aspects, histological type, and the nature of the tumor (benign, malignant).

Collection method. Data was collected from the records of specimens and biopsies from the Pathological Anatomy and Cytology service, information sheets and anatomopathological reports. The study was performed according to the ethical recommendations of the Helsinki Declaration and informed consent was obtained from all participating women.

Histological study:

S a m p l i n g: sampling should be done as delicately as possible so as not to degrade the tissue organization. Once obtained, this sample should immediately be immersed in a large volume of fixing liquid.

F i x a t i o n: the purpose of fixing is to keep structures in a state as close as possible in their living state, with cessation of all mitotic and enzymatic activities. As well as the hardening of the anatomical piece. The most commonly used fixing liquids are formalin or Bouin's fluid (mixture of 5% water, 10% acetic acid, 25% formalin and 75% picric acid). The duration of fixation varies according to the volume of the samples.

D e h y d r a t i o n: the aim of this step is to eliminate intracellular water, in order to be able to make a fine cut subsequently without losing the initial cellular structure at the time of rupture of the plasma membrane (sudden water outflow). Passage of the sample through alcohol baths of increasing concentrations (from 50° diluted alcohol to 100° absolute alcohol). This step prepares the inclusion, since the paraffin is hydrophobic.

I m p r e g n a t i o n: by passing the sample through an intermediate liquid to remove traces of absolute alcohol. Xylene or toluene, an intermediate solvent favorable to membrane exchanges between alcohol ↔ toluene on the one hand and toluene ↔ paraffin on the other hand, is used in this impregnation step.

E m b e d d i n g: its purpose is to allow fine (2 to 5 μm thick) and regular sections to be made. The embedding medium used is paraffin (opaque white resin). The sample bathed in molten paraffin

сти). Затем образец проводили через спирты возрастающей концентрации (от 50 до 100%, абсолютного, этилового спирта).

Пропитка: для удаления остатков спирта в качестве промежуточной жидкости использовали ксилол или толуол, последний эффективен как для удаления спирта, так и для последующего смешивания с заливочной средой.

Заливка: целью этого этапа было получение качественных стандартных срезов. В качестве заливки использовали парафин (белый непрозрачный). Парафин нагревали при температуре 56 °C в течение 4 ч.

Изготовление блоков: после 4 ч нагрева жидкий парафин выливали в небольшую металлическую форму (Лейкарта), а затем замораживали. Так получали твердые парафиновые блоки, внутри которых находились жестко закрепленные образцы ткани с заполненным твердым парафином межклеточным пространством.

Приготовление гистологических срезов: с помощью микротомы получали серии срезов толщиной 2–5 мкм в форме ленты. Этот процесс проходил в три этапа:

1) распределение – фрагменты ленты срезов помещали на предметные стекла, предварительно обработанные заранее подготовленной смесью белка с водой;

2) фиксация – предметные стекла помещали на поверхность, нагретую до 40 °C, на 15 мин;

3) сушка препарата – предметные стекла сушили в вертикальном положении, обернув бумагой с абсорбирующими свойствами.

Депарафинирование: заключалось, как следует из названия, в удалении парафина, который изначально использовался для заливки образцов. Предметные стекла помещали на нагретую до 45–60 °C поверхность на 15 мин, что позволяло расплавить и затем удалить оставшийся парафин.

Классификация. ОЯ классифицировались в соответствии со стандартом Всемирной организации здравоохранения [10], стадирование проводилось по классификации FIGO 2014 [11].

Иммуногистохимическое исследование. В некоторых случаях РЯ проводилось иммуногистохимическое исследование для определения типа рака с использованием панели антител, которую составляли следующие маркеры: WT1, P53, P16, цитокератины (CK20, CK7), гормональные рецепторы (эстрогены, прогестерон). Реакция с каждым антителом выполнялась как минимум на 3 срезах каждого яичника. Стрептавидин-

(heated at 56°C for 4 h in an oven) and which then infiltrates all the cells.

Block ing: after 4 h of embedding, the liquid paraffin is poured into a small metal mold Leuckart bars. After cooling (in a freezer overnight), we then have a block of hard paraffin, inside which the sample obtained is rigid due to the presence of solid paraffin in the intracellular space of each cell making up the tissue.

Making histological sections: passing the paraffin block through a microtome allows sections of 2 to 5 µm to be made, arranged in regular series in the form of a ribbon. The making of histological sections then comprises three steps:

1) spreading – segments of paraffin tape on a glass slide containing a spreading liquid such as albuminous water;

2) bonding – the glass slides are placed on a hot plate, set at a temperature of 40°C, for 15 min;

3) drying of the preparation: by tilting the slides and drying them with absorbent blotting paper.

Deparaffinization: deparaffinization consists, as its name suggests, in removing the paraffin, that is to say the embedding medium. The slides are placed on a hot plate (45 to 60°C) for 15 min in order to obtain liquefaction and therefore the elimination of the peripheral paraffin.

Classification. OT were classified according to the World Health Organization (WHO) recommendations [10] and were staged following the 2014 FIGO Staging Classification [11].

Immunohistochemical study. In certain cases of OC, the immunohistochemical staining is essential in order to be able to type the tumor by requesting a panel of antibodies, the main useful markers are: WT1, P53, P16, cytokeratins (CK20, CK7), hormonal receptors (estrogen, progesterone). Each antibody was assayed in at least three sections of each ovary. A streptavidin-biotin immunoperoxidase method was carried out as previously described [12, 13].

Statistical analysis. The data were analyzed by the descriptive statistical analysis method using the XL STAT (2016) version 23.2.1145.0 software with a significance level *p* at 5%. The differences in the percentages of different parameters were evaluated by the Chi-square test.

RESULTS

During our study, we collected 110 cases of OT diagnosed in the Parnet Hospital over a 32-month period from January 2018 to August 2020. Amongst these tumors, 26 cases (23.63%) are represented by functional cysts and 7 cases (6.36%) of borderline

биотиновый метод применялся в соответствии с техникой, описанной ранее [12, 13].

Статистический анализ. Полученные данные были проанализированы с помощью методов дескриптивной статистики с использованием программы XL STAT (2016), версия 23.2.1145.0. Уровень значимости принимался равным 5 %. Различия в процентном отношении показателей оценивались с помощью критерия хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время исследования, охватившего период 32 месяцев (с января 2018 по август 2020 г.). в больнице им. Хусейна Дея было диагностировано 110 случаев ОЯ – из них 26 случаев (23.63 %) функциональных кист яичников и 7 случаев (6.36 %) пограничных эпителиальных ОЯ были исключены из исследования.

Эпидемиология

Распределение диагностированных случаев ОЯ по годам проведения исследования представлено на рис. 1. Установлено статистически значимое различие в доле случаев ОЯ в 2018, 2019 и 2020 гг. Как мы видим из рис. 1, большая часть ОЯ приходилась на 2018 г.

Что касается возраста исследуемой когорты, то чаще всего ОЯ диагностировались у пациенток 15–30 лет, их доля составила 37.66 % (рис. 2). Средний возраст больных – 39.9 года (диапазон: от 16 до 88 лет) ($p < 0.05$).

Данные патоморфологического исследования

Распределение случаев ОЯ по локализации, способу получения образцов ткани, размеру и природе

Распределение ОЯ по локализации и типу опухоли представлено в табл. 1. В нашем исследо-

epithelial tumors excluded from our study, only OT (benign and malignant) were studied.

Epidemiology

The proportion of tumors diagnosed in the past three years is shown in Fig. 1. This study showed that there is a significant difference in the frequency of cases diagnosed over the past 3 years ($p < 0.05$). The highest frequency was recorded in 2018 with 51 cases (46%).

In our study, the most represented age group is that of 15–30 years with 37.66% of the cases (Fig. 2). The mean age was 39.99 years with extremes of 16 years and 88 years ($p < 0.05$).

Pathological data

Distribution of cases according to the localization, the nature of the samples, size and the nature of tumors

The distribution of ovarian tumors according to the affected ovary is shown in Table 1. In our work, the bilateral cases are found in 4.47% of cases. The right ovary was more affected by OT (46.26%) for benign tumors than the left one ($p < 0.05$).

Fig. 3 presents the distribution of the cases according to the nature of the samples. The study shows that adnexectomy accounts for 71% of our samples. Hysterectomy associated with adnexectomy makes 26%; and finally, biopsy is represented by 3% of cases ($p < 0.05$).

The results relating to the size of OT are shown in Table 2. Data indicate that the mean tumor size was 9.87 cm and 16.73 cm for benign and malignant tumors, respectively ($p < 0.05$).

The results relating to the distribution of tumors according to the type are shown in Fig. 4. Out of a total of 77 ovarian tumors, our results show that there is a predominance of benign tumors with 56 cases or 79% ($p < 0.05$).

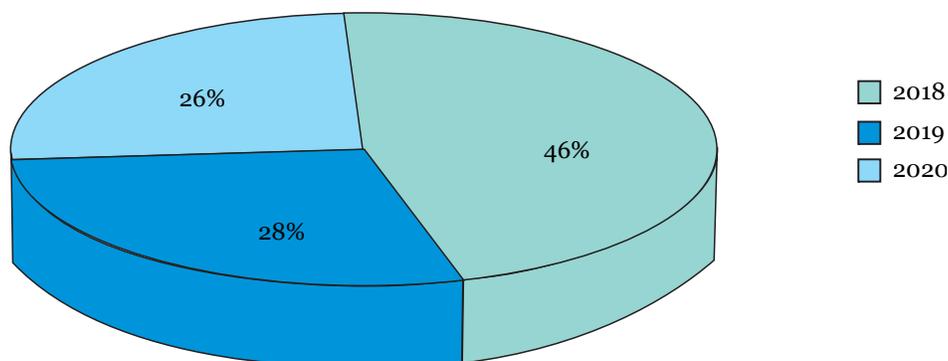


Рис. 1. Распределение опухолей по годам, в которые проводилось исследование
Fig. 1. Distribution of tumors by years

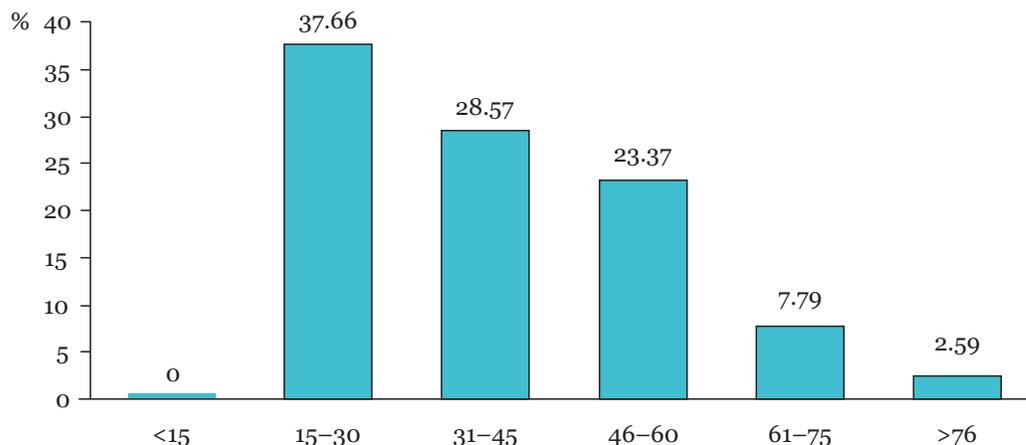


Рис. 2. Распределение случаев ОЯ по возрастным группам
Fig. 2. Distribution of cases by age group (%)

Таблица 1. Локализация ОЯ, n (%)

Table 1. Distribution of cases by localization, n (%)

Локализация опухоли Tumor localization	Доброкачественная опухоль Benign tumor	Злокачественная опухоль Malignant tumor
Билатеральная / Bilateral	2 (2.98)	1 (1.49)
Унилатеральная / Unilateral:		
правый яичник / right ovary	31 (46.26)	7 (10.44)
левый яичник / left ovary	25 (32.47)	8 (11.94)

вании поражение одного яичника выявлено в 4.47 % случаев. Доброкачественная опухоль правого яичника диагностировалась достоверно чаще (46.26 %), чем левого ($p < 0.05$).

На рис. 3 представлено распределение случаев ОЯ по типу вмешательств или процедуры, в ходе которых был получен образец ткани для исследования. Как мы видим, большая часть образцов ткани (71 %) получена в ходе аднексэктомии, 26 % образцов – при комбинации гисте-

Histological type

The results relating to the proportion of histological types of tumors are shown in Fig. 5. In our study, we note a predominance of epithelial tumors with a frequency of 69%, followed by germ cell tumors and sex cord-stromal tumors with 18% and 12% of cases, respectively. Metastases are rare and represent 1% of cases in our series ($p < 0.05$).

Epithelial tumors. Fig. 6, 7 shows the distribution of benign and malignant epithelial tumors. As we see,

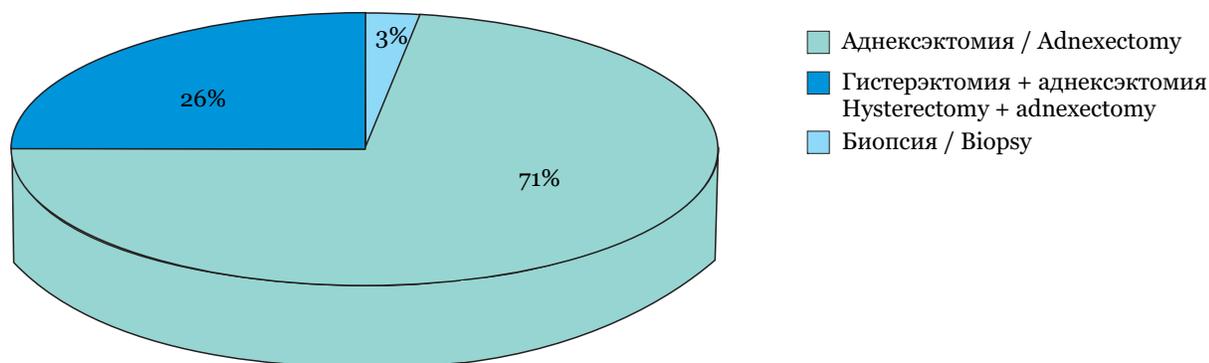


Рис. 3. Распределение случаев ОЯ по типу вмешательств или процедур, в ходе которых были получен образец ткани для исследования
Fig. 3. Distribution of cases according to the nature of the samples

Таблица 2. Распределение случаев ОЯ с учетом размера опухоли, см
Table 2. Distribution of cases according to the tumor size, cm

Размер опухоли Size of tumor	Доброкачественные опухоли Benign tumors			Злокачественные опухоли Malignant tumors		
	Э / E	Г / G	ОСПТ / OSCST	Э / E	Г / G	ОСПТ / OSCST
Средний / Average	21	21.5	12.7	20.5	11.5	11.25
Максимальный / Maximum	31	28	18	35	18	18
Минимальный / Minimum	2	3	1.7	6	5	4.5

Примечание. Э – эпителиальные опухоли; Г – герминогенные опухоли; ОСПТ – опухоли из стромы полового тяжа. E – epithelial tumors; G – germ cell tumors; OSCST – ovarian sex cord-stromal tumors.

рэктомии и аднексэктомии и меньшая часть (3 %) – это биопсийные образцы ($p < 0.05$).

Распределение ОЯ по размеру представлено в табл. 2. На основании этих данных определен средний размер доброкачественных и злокачественных опухолей – 9.87 и 16.73 см соответственно ($p < 0.05$).

Доля злокачественных и доброкачественных опухолей в структуре ОЯ представлена на рис. 4. Как видно из рисунка, среди ОЯ преобладают доброкачественные опухоли – 56 случаев (79 %) ($p < 0.05$).

Гистологический тип

Гистологические типы исследуемых ОЯ представлены на рис. 5. Как видно из рисунка, преобладают эпителиальные опухоли, затем следуют герминогенные опухоли и опухоли из стромы полового тяжа – 18 и 12 % соответственно. Метастазы встречались очень редко – 1 % в структуре всех ОЯ ($p < 0.05$).

Эпителиальные опухоли. На рис. 6, 7 представлено распределение доброкачественных и злокачественных опухолей в структуре эпителиальных ОЯ. Серозные цистаденомы (75 %) являются наиболее значительной группой доброкачественных цистаденом. Серозная цистаденома является наиболее частой и составляет 70.45% доброкачественных эпителиальных опухолей, в то время как опухоль Бреннера встречается реже всего (2.27%) ($p < 0.05$). Наши данные указывают на то, что папиллярная серозная цистаденокарцинома (рис. 8) и муцинозная цистаденокарцинома являются наиболее частыми злокачественными эпителиальными опухолями с частотой 40%, соответственно ($p < 0.05$).

serous cystadenoma is the most frequent and makes 70.45% of benign epithelial tumors, while Brenner's tumor is the least encountered (2.27%) ($p < 0.05$). Our data indicate that papillary serous cystadenocarcinoma (Fig. 8) and mucinous cystadenocarcinoma are the most frequent malignant epithelial tumors with a frequency of 40%, respectively ($p < 0.05$).

Subtypes of benign and malignant germ cell tumors. Fig. 9 shows the distribution of germ cell tumor subtypes. The figure indicates that mature teratoma is the most frequent germ cell tumor (85.71%). Immature teratoma and dysgerminoma are detected in the same percentage of cases (7.14%) ($p < 0.05$).

Subtypes of sex cord-stromal tumors. Fig. 10 shows the distribution of tumors that belong to the group of sex cord-stromal tumors. The results show that fibrothecoma is the most frequent tumor and represents half of the tumors of the mesenchyme and of sex cords followed by granulosa cell tumors with a frequency of 33.33% ($p < 0.05$) (Fig. 11, 12).

Nature of tumors according to age

Table 3 shows the nature of tumors depending on the age group. We found that 28.57% of benign tumors were observed in women aged 16 to 30 years, and that 9.09% of malignant tumors were found in the same section. A single case of ovarian metastasis

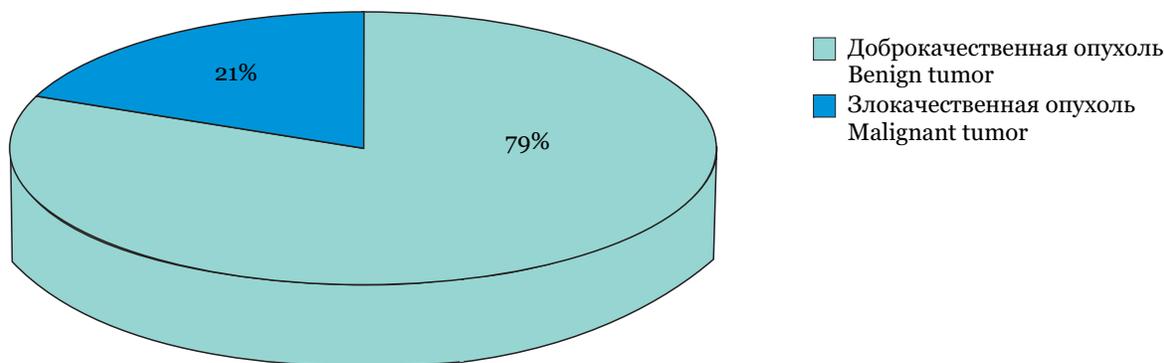


Рис. 4. Распределение ОЯ по типу – злокачественные или доброкачественные
Fig. 4. Distribution according to the tumor type

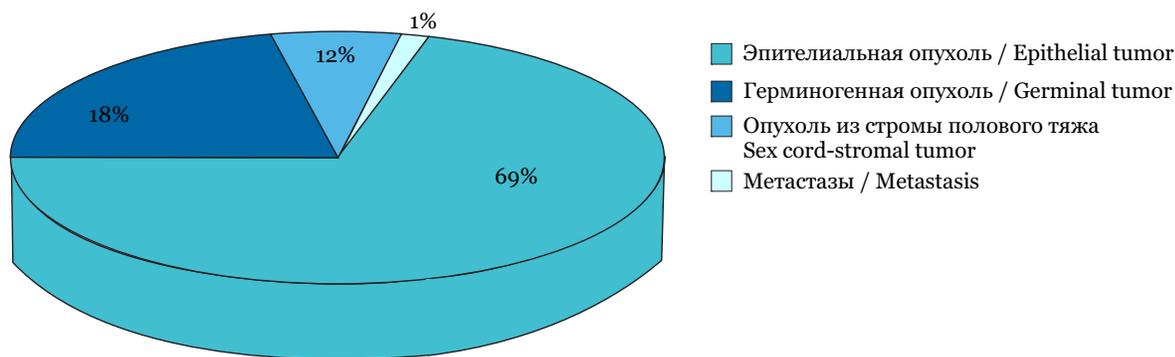


Рис. 5. Распределение ОЯ по гистологическому типу???
Fig. 5. Distribution of cases according to histological type???

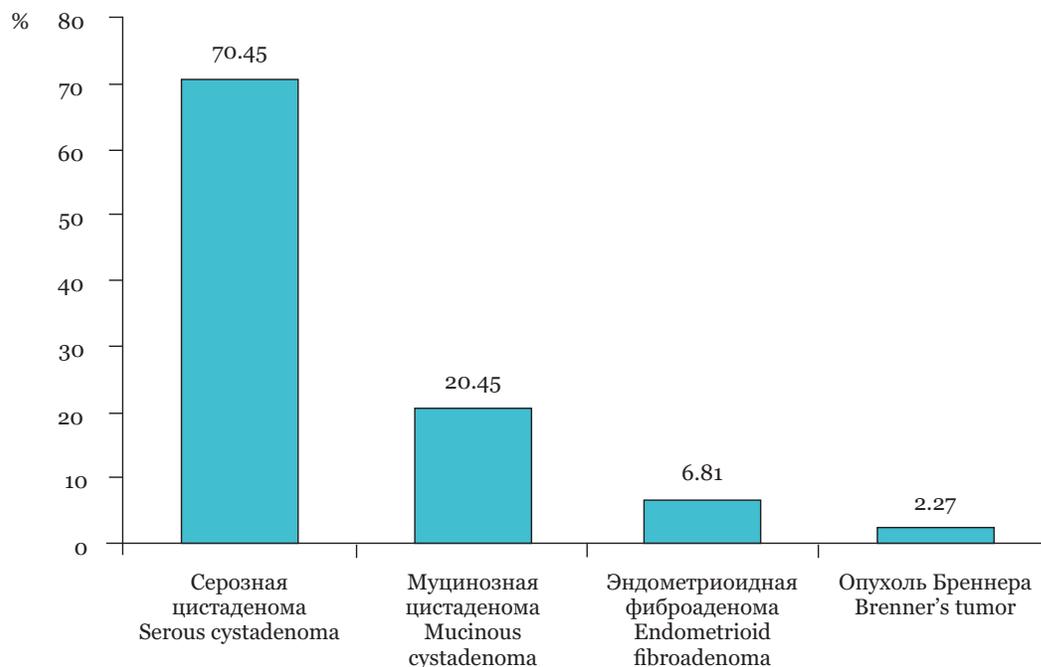


Рис. 6. Распределение доброкачественных опухолей в структуре эпителиальных опухолей
Fig. 6. Distribution of benign epithelial tumors

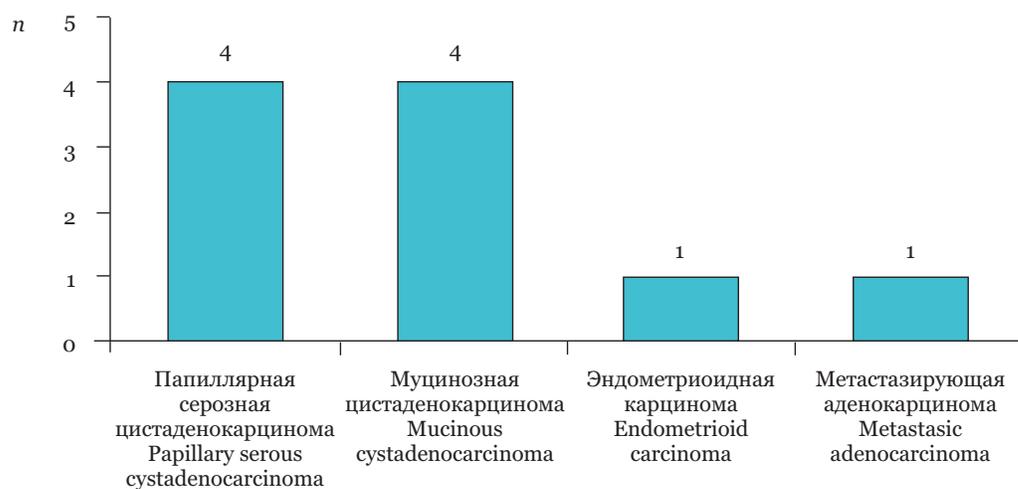


Рис. 7. Распределение злокачественных опухолей в структуре эпителиальных опухолей
Fig. 7. Distribution of malignant epithelial tumors

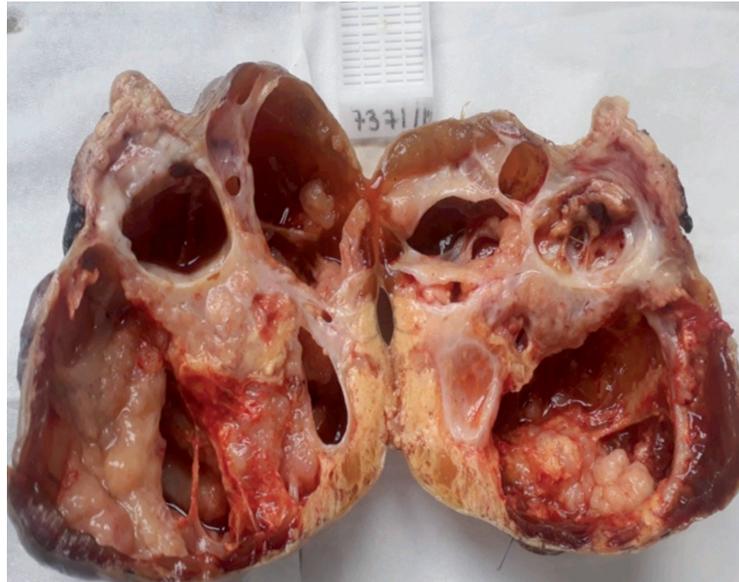


Рис. 8. Низкодифференцированная серозная цистаденокарцинома
Fig. 8. High-grade serous cystadenocarcinoma

ственных эпителиальных ОЯ, самая малочисленная группа – опухоли Бреннера (2.27 %).

Среди злокачественных ОЯ наиболее распространенными были муцинозные цистаденокарциномы и папиллярные серозные цистаденокарциномы (рис. 8) – по 40 % соответственно ($p < 0.05$).

(metastatic adenocarcinoma) was diagnosed in an elderly patient, 84 years old ($p < 0.05$).

Histological types according to age

Table 4 shows the distribution of histological types according to the age group. In this study, 25.97% of germ cell tumors were recorded in patients

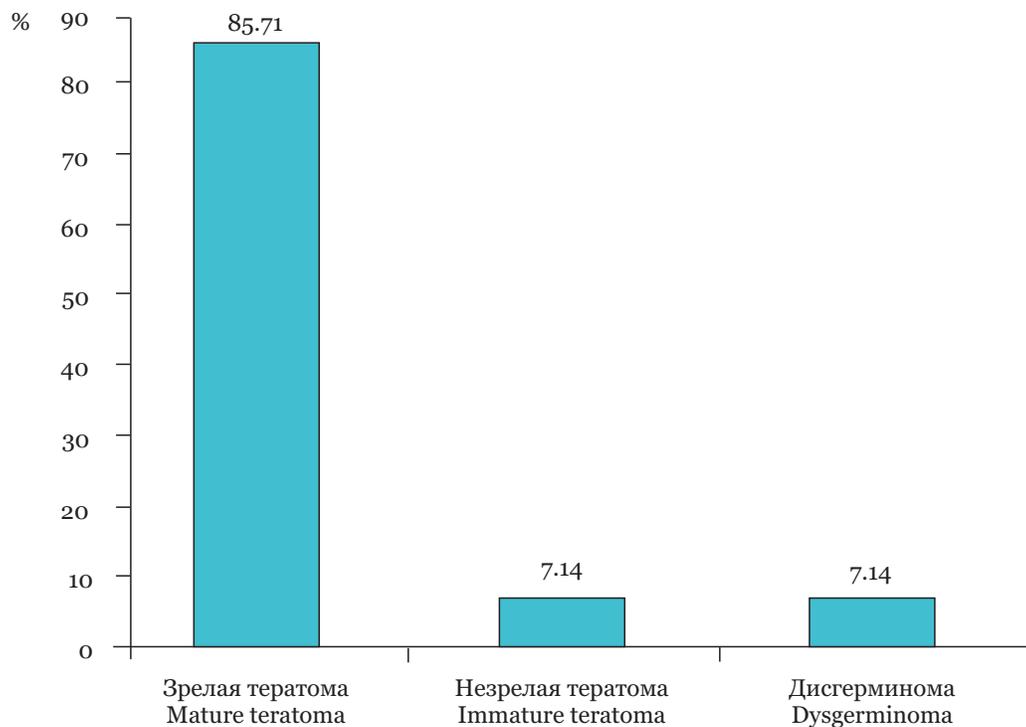


Рис. 9. Структура герминогенных опухолей
Fig. 9. Distribution of germ cell tumors according to their subtypes

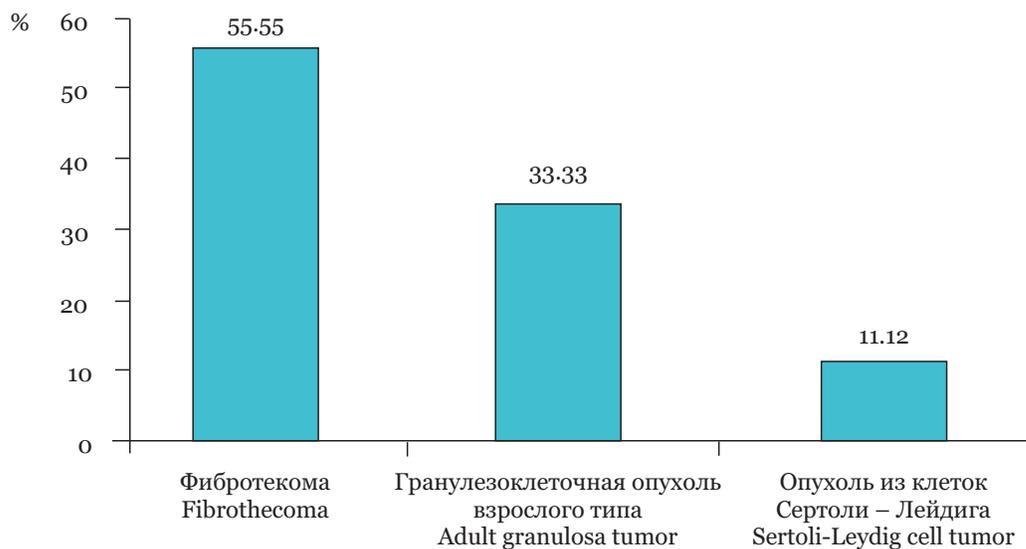


Рис. 10. Структура опухолей из стромы полового тяжа
Fig. 10. Distribution of sex cord-stromal tumors according to their subtypes

Герминогенные опухоли. На рис. 9 представлена структура ОЯ этого типа. Как видно из рисунка, чаще всего встречалась зрелая тератома (85.71 %), незрелая тератома и дисгерминома – по 7.14 % ($p < 0.05$).

Опухоли из стромы полового тяжа. На рис. 10 представлена структура опухолей этого типа. Как видно из рисунка, самыми распространенными были фибротекома – больше половины всех случаев и гранулезоклеточная опухоль взрослого типа (33.33 %) ($p < 0.05$) (рис. 11, 12).

aged 16 to 30 years; 7.79% of epithelial tumors in the same age group, and 5.19% of sex-cord stromal tumors in the age group 46 to 60 years ($p < 0.05$).

Microscopic findings

Fig. 13–24 show the microscopic appearance of some of the ovarian tumors noted in this study.

DISCUSSION

In the present work, a significant difference was noted between the numbers of cases diagnosed over

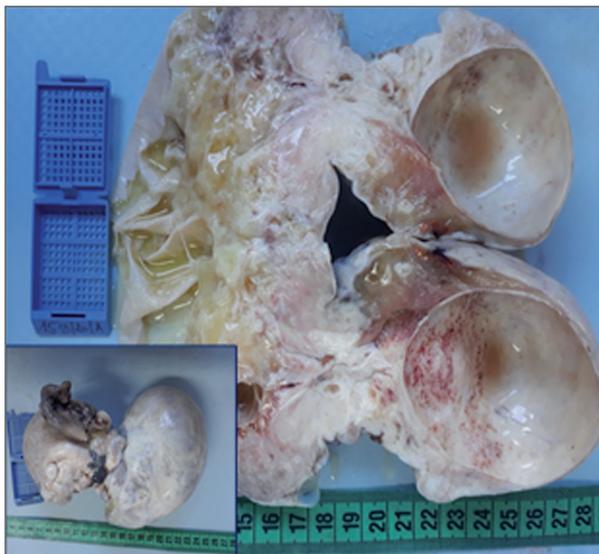


Рис. 11. Фибротекома: макроперепарат на разрезе, ткани беловатые, кистозно измененные
Fig. 11. Full section slice, whitish and cystic aspect: fibrothecoma



Рис. 12. Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа
Fig. 12. Adult granulosa cell tumor

Таблица 3. Распределение ОЯ по типу – злокачественная или доброкачественная в возрастных группах, *n* (%)
Table 3. Distribution of the type of tumors according to the age groups, *n* (%)

Возраст, лет Age range, years	Итого по возрастному периоду Subtotal for age range	Доброкачественная опухоль Benign tumor	Злокачественная опухоль Malignant tumor
<15	0 (0/00)	0 (0.00)	0 (0.00)
16–30	29 (37.66)	22 (28.57)	7 (9.09)
31–45	22 (28.56)	18 (23.38)	4 (5.19)
46–60	18 (23.38)	10 (12.99)	8 (10.39)
61–75	6 (7.79)	5 (6.49)	1 (1.30)
>75	2 (2.60)	1 (1.30)	1 (1.30)
Всего / Total	77	56	21

Свойства опухоли и возраст пациенток

В табл. 3 представлены данные по распределению опухолей по типам (злокачественная или доброкачественная) в возрастных группах. Наше исследование показало, что чаще всего ОЯ диагностируются в группе пациенток 16–30 лет: 28.57 % доброкачественных опухолей и 9.09 % злокачественных. Единственный в исследуемой когорте случай метастазирования (метастазирующая аденокарцинома) выявлен у пожилой женщины 84 лет ($p < 0.05$).

Гистологический тип опухолей и возраст

В табл. 4 представлено распределение гистологических типов опухолей в возрастных группах = в зависимости от возраста. Наше исследование показало, что наибольшее количество эпителиальных (25.97 %) и герминогенных (7.79 %) опухолей выявлено в группе пациенток 16–30 лет; большая часть опухолей из стромы полового тяжа (5.19 %) – в группе женщин 46–60 лет ($p < 0.05$).

the past 3 years. The highest frequency was recorded in 2018. It is important to note that the frequencies encountered in our country are close to those found in the Maghreb countries but they are only half of the frequencies observed in Europe and the USA [7]. This can be explained by the divergence of cultures, lifestyles and other epidemiological factors (notably the climate).

According our data, patients with OC had a mean age of 39.99 years with ranges of 16 and 88 years. This average is close to that reported by Zilfi [7] in Morocco (39.2 years). In Mali, an age of 34 was reported by Traoré [14], lower than that recorded in Cameroon (42 years old) [15]. The proportion of this disease is related to high sexual activity, which results in excessive hormonal ovarian stimulation. Studies have reported that women most affected are those in the post-pubertal and premenopausal periods. However, the proportion of malignant tumors increases with age: 45.80% of OT are malignant after menopause, less than 10% before age 40 [3]. In fact, age advancement is an aggravating factor in the occurrence of cancer since over time genomic changes increase and accumulate [16].

Таблица 4. Распределение гистологических типов опухолей по возрастным группам, *n* (%)
Table 4. Distribution of histological types according to age group, *n* (%)

Возраст, лет Age range, years	Итого по возрастному периоду Subtotal for age range	Эпителиальные Epithelial	Герминогенные Germ-cell	Опухоль из стромы полового тяжа Sex cord-stromal tumor
<15	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
16–30	29 (37.66)	20 (25.97)	6 (7.79)	3 (3.90)
31–45	23 (29.87)	17 (22.08)	4 (5.195)	2 (2.60)
46–60	17 (22.08)	9 (11.69)	4 (5.195)	4 (5.195)
61–75	6 (7.79)	6 (7.79)	0 (0.00)	0 (0.00)
>75	2 (2.60)	2 (2.6)	0 (0.00)	0 (0.00)
Всего / Total	77	54	14	9

Данные микроскопического исследования

На рис. 13–24 представлены некоторые результаты микроскопического исследования образцов ОЯ.

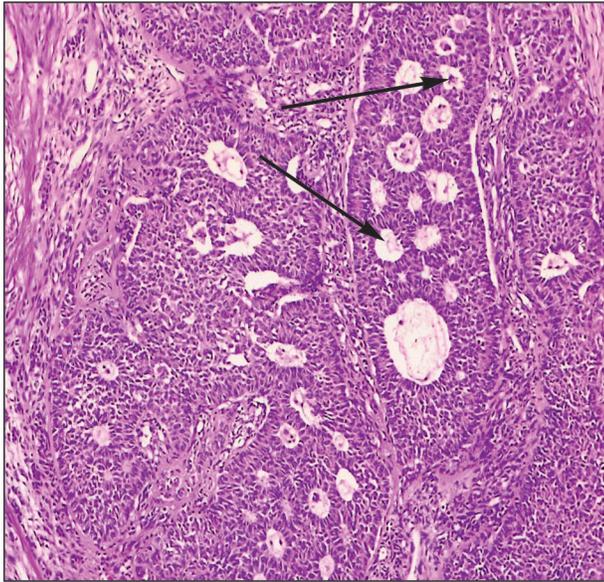


Рис. 13. Зрелая гранулезоклеточная солидная опухоль, представлена плотная ткань и микрофолликулы (стрелками показаны тельца Колл – Экснера). Увеличение (ув.) $\times 10$

Fig. 13. Adult-type granulosa cell tumor; solid and microfollicular appearance (arrows point at Call-Exner bodies). Magnification (magn.) $\times 10$

Our results show that the right ovary is more affected than the left ovary. This result is similar to that reported by several authors [15, 17, 18]. Adnexectomy represented 71% of the cases in our study. In Morocco, Zilfi found that the samples were lumpec-

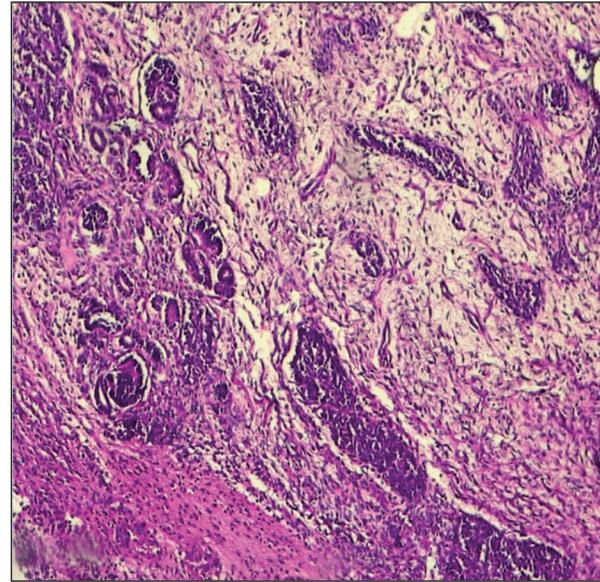


Рис. 14. Незрелая тератома: нейробластная структура и невральные трубочки. Ув. $\times 10$

Fig. 14. Immature teratoma: neuroblastic rosette and neural tubules. Magn. $\times 10$

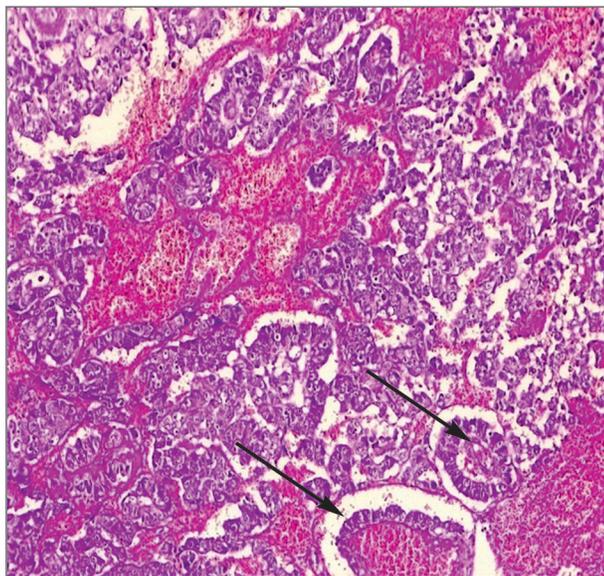


Рис. 15. Опухоль желточного мешка (стрелками показаны тельца Шиллера – Дюваля). Ув. $\times 10$

Fig. 15. Vitelline tumor (arrows point at Schiller-Duval bodies). Magn. $\times 10$

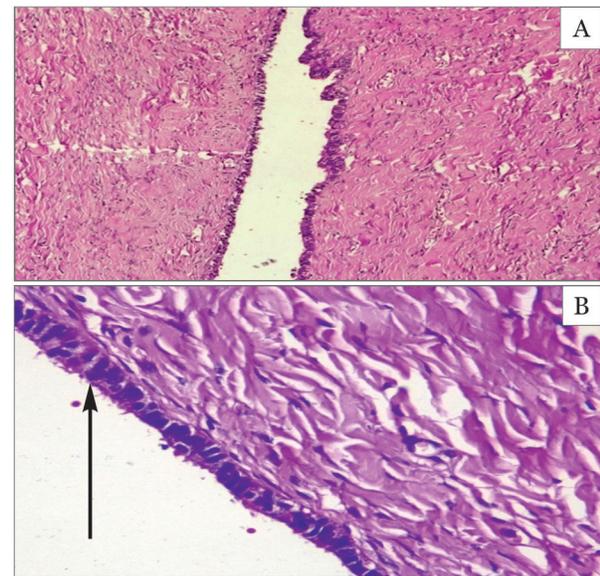


Рис. 16. Стенки фиброзно-кистозного образования выстлана кубическим эпителием (А) (ув. $\times 10$) имеются реснички (стрелка) (В) (ув. $\times 40$)

Fig. 16. A Fibrous cystic wall lined with cubical cells (A) (magn. $\times 10$) and presence of eyelashes (arrow) (B) (magn. $\times 40$)

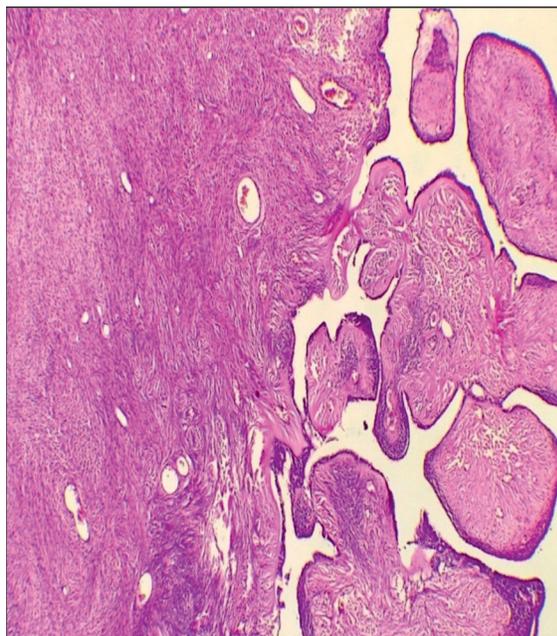


Рис. 17. Участок паренхимы яичника с простыми сосочками - серозная цистаденофиброма . Ув. ×10

Fig. 17. Ovarian parenchyma site of serous cystadenofibroma with simple papillae. Magn. ×10

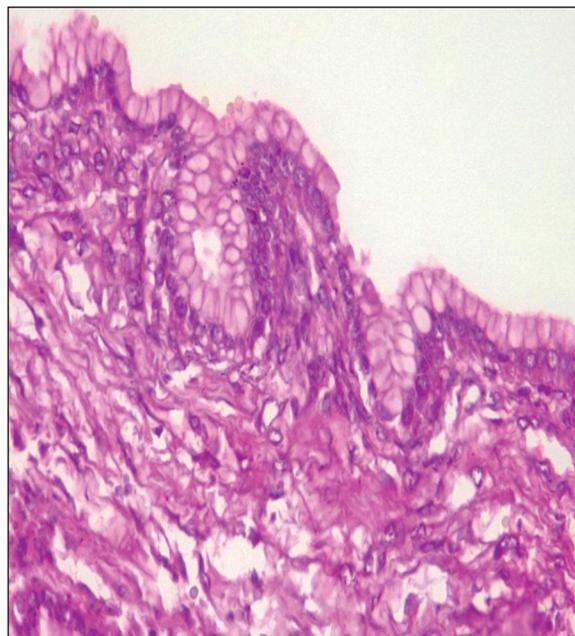


Рис. 18. Эндоцервикальная муцинозная цистаденома. Ув. ×40

Fig. 18. Endocervical mucinous cystadenoma. Magn. ×40

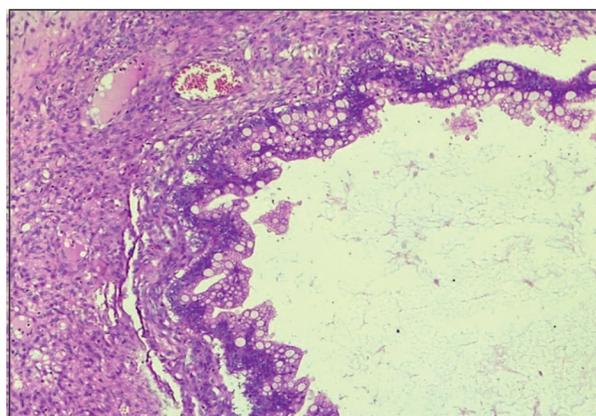


Рис. 19. Овариальная паренхима отграничена муцин-секретирующим эпителием кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40

Fig. 19. Ovarian parenchyma bordered by a mucin-secreting intestinal-type epithelium. Hematoxylin and eosin staining. Magn. ×40

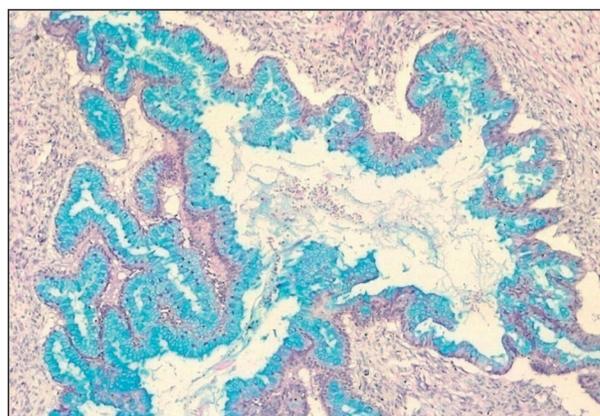


Рис. 20. Муцинсекретирующий эпителий кишечного типа. Муцин окрашен альциановым синим. Ув. ×10

Fig. 20. Intestinal mucosecreting epithelium. Mucin staining in Alcian blue. Magn. ×10

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе отмечена существенная разница в количестве случаев РЯ, диагностированных в каждом из тех 3 лет, что продолжалось исследование. Наибольшее количество пришлось на 2018 г. Необходимо отметить, что выявленная нами заболеваемость оказалась характерной для других стран Магриба, но составляла

tomies in 57.7% of cases [7]. In fact, the most effective solution to reduce the risk of OC in patients at very high risk is prophylactic adnexectomy. It is proposed from the age of 40 in women mutated for the *BRCA1* gene and 50 years in women mutated for the *BRCA2* gene [3].

The frequency of benign tumors exceeds those of Zilfi in Morocco and Traoré in Mali who found

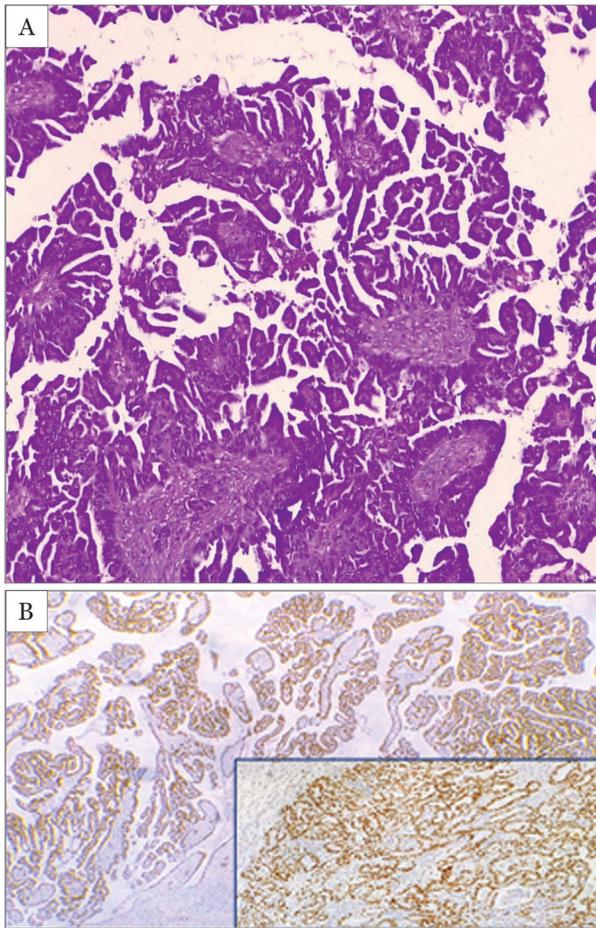


Рис. 21. Цистаденокарцинома: А – папиллярная серозная. Окраска гематоксилином; В – серозная папиллярная. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ тест): положительная реакция на анти-WT1 в ядрах . Ув. $\times 10$

Fig. 21. Cystadenocarcinoma: A – papillary serous. Hematoxylin and eosin staining; B – serous papillary. Immunohistochemistry: nuclear positivity to anti-WT1 antibodies. Magn. $\times 10$

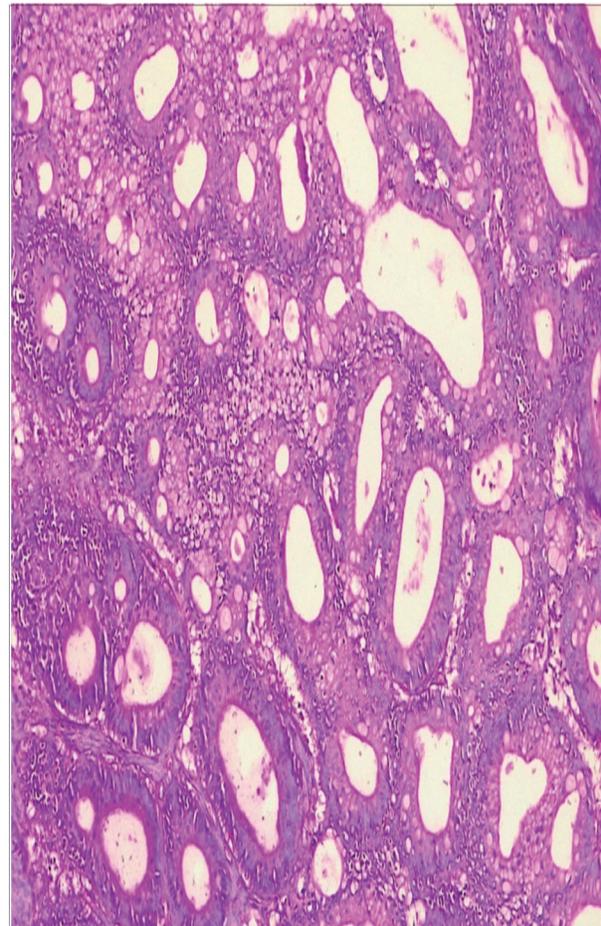


Рис. 22. Муцинозная цистаденокарцинома. Ув. $\times 10$
Fig. 22. Mucinous cystadenocarcinoma. Magn. $\times 10$

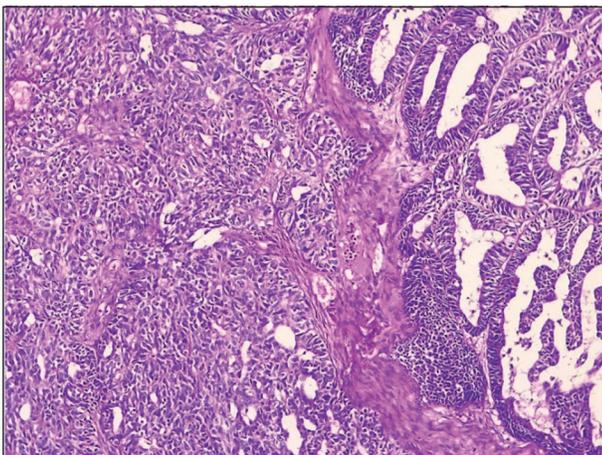


Рис. 23. Эндометриоидная аденокарцинома 2 степени Ув. $\times 10$

Fig. 23. Grade 2 endometrioid-type adenocarcinoma. Magn. $\times 10$

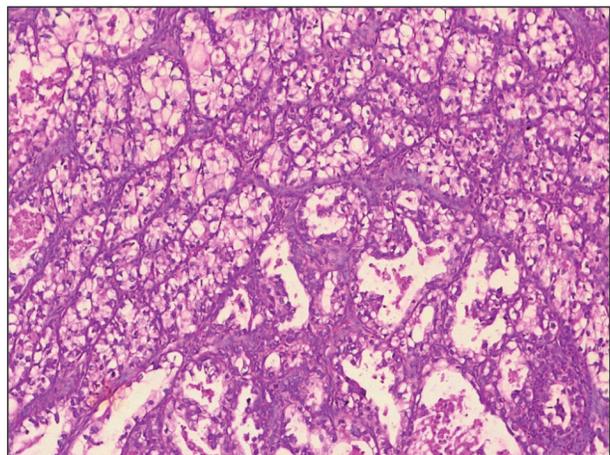


Рис. 24. Светлоклеточная карцинома. Ув. $\times 20$
Fig. 24. Clear cell carcinoma. Magn. $\times 20$

лишь половину от заболеваемости РЯ в Европе и США [7]. Это объясняется, на наш взгляд, различиями в культурном аспекте, образе жизни и других эпидемиологических факторах (особенно в климате).

Согласно результатам нашего исследования, средний возраст больных РЯ составил 39.99 года (диапазон: 16–88 лет). Этот показатель близок к среднему возрасту больных РЯ в Марокко – 39.2 года [7]. В Мали он составил 34 года [14], это ниже, чем в Камеруне – 42 года [15]. Подобная заболеваемость связана с высокой сексуальной активностью, характерной для данной возрастной группы и способствующей чрезмерной гормональной стимуляции яичников.

Проведенные исследования показывают, что наиболее подвержены РЯ женщины в постпубертатном периоде и менопаузе. Между тем доля злокачественных опухолей увеличивается с возрастом: 45.80 % случаев ОЯ зарегистрировано у женщин с наступившей менопаузой, менее 10 % – в возрасте, не превышающем 40.3 года [3]. Таким образом, возраст является фактором риска развития ОЯ, поскольку с возрастом число сбоев в геноме увеличивается, и они накапливаются [16].

Наше исследование показало, что правый яичник чаще, чем левый, оказывается подвержен опухолевому процессу, что согласуется с данными других авторов [15, 17, 18]. В нашем исследовании доля аднексэктомии в общей структуре проведенных оперативных вмешательств составила 71 % [7]. В Марокко образцы ткани для проведения исследования в 57.7 % случаев были получены в ходе секторальной резекции молочной железы [7]. Следует признать, что превентивная аднексэктомия является эффективным способом снижения риска развития ОЯ у пациентов с высоким риском. К группе высокого риска развития ОЯ относят женщин в возрасте 40 лет с мутациями в гене *BRCA1* и в возрасте 50 лет с мутациями в гене *BRCA2* [3].

Доля доброкачественных опухолей выше аналогичного показателя, зарегистрированного Zilfi в Марокко [7] и Траорé в Мали [14] – 72 и 71.10 % соответственно. Подтверждают это и данные [18]: ОЯ – достаточно распространенная патология и чаще всего доброкачественного течения, лишь треть или четверть всех случаев – злокачественные опухоли [18].

В нашем исследовании большую часть ОЯ составили эпителиальные опухоли, представленные в основном серозными цистаденомами в группе доброкачественных опухолей и цистаденокарциномами в группе злокачественных

respective frequencies of 72% and 71.10% [7, 14]. Indeed, OT are relatively common and most often benign. Only a third or a quarter are malignant [18].

In this present work, epithelial tumors were more frequent, and represented predominantly by serous cystadenoma in the group of benign epithelial tumors, and cystadenocarcinoma in that of malignant epithelial tumors. These results are consistent with the literature data [14, 15, 17]. Generally, epithelial tumors are characterized by a proliferation of cells whose morphology resembles that of the tubal epithelium. They represent 40 to 50% of OT. They can be benign (70%), malignant (20%) or borderline (10%) [18].

Sex-cord stromal tumors (granulosa cell tumor, Sertoli-Leydig cell tumor) accounted for 5.19% and were observed in older subjects (46–60 years). This result is consistent with that reported by Haroon et al. [19] (7%). These latter authors have reported that approximately 6% of OT derive from the stroma and/or the sex cords. These tumors are generally secreting since most can synthesize hormones.

We found 7.79% of germ cell tumors (dysgerminoma, mature teratoma and immature teratoma) in younger subjects (16–30 years old). This result is superior to that reported by Bast et al. (4% of cases) [20]. According to the literature, these tumors represent the second group of OT after epithelial tumors, i.e. 20% of all ovarian tumors. The benign forms, represented almost entirely by the benign mature cystic teratoma of the dermoid cyst type which is the most frequent germ cell tumor (10 to 20%). One=1 to 3% of dermoid cysts are affected by the malignant transformation of one or more of their components. In children and adolescents, more than 60% of OT are germ cells. In a third of cases, they are malignant, representing two-thirds of ovarian cancers before age 21 [17].

The divergence of results reported in different studies can be explained by geographic variations and reduced size of our sample.

In our study, the pathological examination remains the fundamental examination to confirm the benignity or malignancy of tumor, to dictate the subsequent therapeutic attitude, and to assess the prognosis.

CONCLUSION

Ovarian tumors constitute a public health problem in Algeria. These tumors mainly develop in the epithelial lining, with serous cystadenoma as the most common histological subtype. They can occur at any age and are characterized by an anatomopathological polymorphism making difficult to dis-

новообразований, что согласуется с литературными данными [14, 15, 17]. В большинстве случаев эпителиальные опухоли характеризуются пролиферацией клеток, морфологически сходных с эпителием маточных труб. Эпителиальные опухоли составляют от 40–50 % всех ОЯ. Большая часть из них – доброкачественные опухоли (70 %), 20 % – злокачественные и 10 % – пограничные [18].

Опухоли из стромы полового тяжа (гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли – Лейдига) чаще всего развивались в группе женщин 46–60 лет – 5.19 % случаев, что согласуется с данными Haroon et al. – 7 % [19]. Эти авторы сообщили, что приблизительно 6 % ОЯ развиваются из стромы и / или собственно полового тяжа. Эти опухоли в большинстве своем секретирующие, так как клеточный рост в них обусловлен синтезом гормонов.

Мы обнаружили, что у более молодых женщин (16–30 лет) в 7.79% встречаются герминогенные опухоли (дисгерминомы, зрелые и незрелые тератомы). Этот показатель превосходит приведённый Bast et al. – 4% [20]. Согласно литературным данным, данные опухоли составляют вторую по распространенности группу ОЯ (после эпителиальных) – 20 % от общего числа ОЯ. Доброкачественные формы герминогенных ОЯ представлены в основном зрелыми кистозными тератомами (дермоидными кистами), которые являются наиболее распространенным видом герминогенных ОЯ (10–20 %). В 1 – 3 % дермоидных кист один или более компонентов опухоли претерпевает злокачественную трансформацию. В детском и подростковом возрасте более 60 % всех ОЯ являются герминогенными. В 1/3 случаев они являются злокачественными, что составляет 2/3 всех случаев РЯ в возрастной группе до 21 года [17].

Некоторые расхождения с данными других исследователей могут быть объяснены географическими факторами и небольшим объемом выборки в нашем случае.

В нашей работе патоморфологическое исследование являлось основным при подтверждении злокачественности или доброкачественности опухоли и обуславливало дальнейшую терапевтическую тактику, а также определяло прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли яичников являются серьезной проблемой здравоохранения в Алжире. Такие опухоли чаще всего развиваются в эпители-

tinguish between benign, malignant or borderline tumor. The diagnostic strategy for ovarian tumors is based on clinical and paraclinical examination, which guides the diagnosis, but confirmation is obtained by histology. Knowing the histological type enables a better therapeutic strategy and an assessment of the prognosis. The setting up of cancer control programs will allow early diagnosis. At the end of our work, the general recommendation to present is to spread this study over several hospital structures nationwide with the inclusion of other epidemiological, diagnostic and therapeutic parameters for a better understanding and determining the criteria of this disease.

Authors' contributions

Conceiving, designing the study and data collection: Nadia Saadallah, Choayb Mecherouk, Nora Mimoune, Abd Enadjim Mecherouk.

Statistical analysis: Nora Mimoune.

Final preparation: Djamel Khelef, Rachid Kaidi

Acknowledgment. The authors thank the women who participated in this study and all the workers in the Department of Pathological Anatomy of the Nafissa Hamoud-Hussein Day Hospital for their kind support and contribution.

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

альном слое, а их наиболее распространенный гистологический подтип – серозная цистоденома.

ОЯ встречаются в любом возрасте и отличаются полиморфизмом, что затрудняет их дифференцирование (злокачественные, доброкачественные, пограничные). Диагностическая стратегия основывается на данных клинических и параклинических исследований, однако подтвердить диагноз позволяет гистологическое исследование. Представление о гистологическом типе опухоли позволяет выбрать наиболее эффективную тактику лечения и по возможности точно сформулировать прогноз заболевания. Разработка и внедрение программ по борьбе с раком создаст условия для ранней диагностики этой патологии. Надеемся, что наше исследование, как и другие исследования, проводимые по данной теме, будет способствовать лучшему пониманию природы и определению диагностических критериев опухолей яичников.

Вклад авторов

Идея и дизайн исследования: Надия Садалах, Хояб Мечерук, Нура Мимун, Абд Энаджим Мечерук.

Статистический анализ: Нура Мимун.

Подготовка окончательной версии: Джамель Келеф, Рашид Каиди.

Благодарности. Авторы благодарят женщин, принявших участие в настоящем исследовании, и всех работников патолого-анатомического отделения больницы им. Хусейна Дея за помощь в проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers // *Gynecologic Oncology*. 2019;155(3):522–529. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.12.
2. Osmers R. Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutic implications // *Ultrasound obstetric gynecol*. 1996;8(4):217–222. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1996.08040217.x.
3. Querleu D. Tumeurs de l'ovaire: classification et histopathologie // *EMC Gynécologie*. 1993;680-A-10:6.
4. Al-Dossary A., Tawfik E.A., Isichei A.C. et al. Engineered EV-mimetic nanoparticles as therapeutic delivery vehicles for high-grade serous ovarian cancer // *Cancers*. 2021;13(12):3075. DOI: 10.3390/cancers13123075.
5. Gentry-Maharaj A., Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2012;26(2):243–256. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.11.006.
6. Książek K. Molecular Biology of Ovarian Cancer: From Mechanisms of Intraperitoneal Metastasis to Therapeutic Opportunities // *Cancers*. 2021;13(7):1661. DOI: 10.3390/cancers13071661.
7. Zilfi W. Les tumeurs de l'ovaire : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse de médecine Maroc. Université CADI AYYAD, 2012. 94 p.
8. Toufouti A., Adjimi D. Cancer de l'ovaire (Epidémiologie). Mémoire de master soutenu publiquement à l'Université de Constantine. 2014.
9. Hamdi Charif M., Bidoli E., Birri S. et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria // *J. Cancer. Res. Ther*. 2015;3(19):100–104.
10. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. IARC: Lyon, France, 2020. Vol. 4.
11. Berek J.S., Kehoe S.T., Kumar L., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018;143(2):59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614.
12. Salvetti N.R., Stangaferro M.L., Palomar M.M. et al. Cell proliferation and survival mechanisms underlying the abnormal persistence of follicular cysts in bovines with cystic ovarian disease induced by ACTH // *Animal Rep. Sci*. 2010;122(1-2):98–110.
13. Mimoune N., Benaissa M.H., Baazizi R. et al. Histological and immune-histochemical evaluation of ovarian cysts in cattle // *Ruminant Sci*. 2020;9(1):1–6.
14. Traoré H. Tumeurs de l'ovaire: aspects épidémiologiques et anatomopathologiques dans le service de Cytologie et d'Anatomie pathologiques au Mali. Thèse de Médecine USTTB. 2019. P. 20.

REFERENCES

1. Taylan E., Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol*. 2019;155(3):522–529. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.09.12.
2. Osmers R. Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutic implications. *Ultrasound Obstetric Gynecol*. 1996;8(4):217–222. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1996.08040217.x.
3. Querleu D. Tumeurs de l'ovaire: classification et histopathologie. *EMC Gynécologie*. 1993;680-A-10:6.
4. Al-Dossary A.A., Tawfik E.A. Isichei A.C. et al. Engineered EV-mimetic nanoparticles as therapeutic delivery vehicles for high-grade serous ovarian cancer. *Cancers*. 2021;13(12):3075. DOI: 10.3390/cancers13123075.
5. Gentry-Maharaj A., Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2012;26(2):243–256. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.11.006.
6. Książek K. Molecular biology of ovarian cancer: from mechanisms of intraperitoneal metastasis to therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1661. DOI: 10.3390/cancers13071661.
7. Zilfi W. (2012). *Les tumeurs de l'ovaire : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques*. Thèse de médecine Maroc. Université Cadi Ayyad. 94 p.
8. Toufouti A., Adjimi D. (2014). Cancer de l'ovaire (Epidémiologie). Mémoire de master soutenu publiquement à l'Université de Constantine.
9. Hamdi Charif M., Bidoli E., Birri S. et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria. *J. Cancer. Res. Ther*. 2015;3(19):100–104. DOI : 10.14312/2052-4994.2015-14.
10. *WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020)*. IARC: Lyon, France. Vol. 4.
11. Berek J.S., Kehoe S.T., Kumar L., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018;143(2):59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614.
12. Salvetti N.R., Stangaferro M.L., Palomar M.M. et al. Cell proliferation and survival mechanisms underlying the abnormal persistence of follicular cysts in bovines with cystic ovarian disease induced by ACTH. *Anim. Reprod. Sci*. 2010;122(1-2):98–110.
13. Mimoune N., Benaissa M.H., Baazizi R. et al. Histological and immune-histochemical evaluation of ovarian cysts in cattle. *Ruminant Sci*. 2020;9(1):1–6.
14. Traoré H. (2019). *Tumeurs de l'ovaire: aspects épidémiologiques et anatomopathologiques dans le service de Cytologie et d'Anatomie pathologiques au Mali*. Thèse de Médecine USTTB. P. 20.

15. Ndamba Engbang J.P., Koh V.M., Tchente C.N., Fewou A. Aspects histo-épidémiologiques des cancers génitaux de la femme dans la région du Littoral, Cameroun // *Pan African Med. J.* 2015;21(116) :16. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.116.6755. (In French.)
16. El-Harrak M. Education thérapeutique des patients atteints de cancer. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Univ. Mohamed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. Maroc., 2016. P. 39.
17. Javed I., Aurangzaib A., Azra N., Afshan S. Pattern of ovarian pathologies // *J. Rawalpindi Med. Coll.* 2013;17(1):113–115.
18. Bagayogo M. Tumeurs ovariennes : Aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et Thérapeutiques dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Gabriel TOURE. Thèse de Médecine. USTT-B-16-M., 2019. 89 p.
19. Haroon S., Zia A., Idrees R. et al. Clinicopathological spectrum of ovarian sex cord-stromal tumors; 20 years' retrospective study in a developing country // *J. Ovarian Res.* 2013;6:87. DOI: 10.1186/1757-2215-6-87.
20. Bast R.C., Hennessy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: New opportunities for translation // *Nature Rev. Cancer.* 2009;9(6):415–428. DOI: 10.1038/nrc2644.
15. Ndamba Engbang J.P., Koh V.M., Tchente C.N., Fewou A. Aspects histo-épidémiologiques des cancers génitaux de la femme dans la région du Littoral, Cameroun. *Pan Af. Med. J.* 2015;21(116) :16. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.116.6755. (In French.)
16. El-Harrak M. (2016). *Education thérapeutique des patients atteints de cancer*. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Univ. Mohamed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. Maroc. P. 39.
17. Javed I., Aurangzaib A., Azra N., Afshan S. Pattern of ovarian pathologies. *J Rawalpindi Med. Coll.* 2013;17(1):113–115.
18. Bagayogo M. (2019). *Tumeurs ovariennes: Aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et Thérapeutiques dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Gabriel TOURE*. Thèse de Médecine. USTT-B-16-M. 89 p.
19. Haroon S., Zia A., Idrees R. et al. Clinicopathological spectrum of ovarian sex cord-stromal tumors; 20 years' retrospective study in a developing country. *J. Ovarian Res.* 2013;6:87. DOI: 10.1186/1757-2215-6-87.
20. Bast R.C. jr., Hennessy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: New opportunities for translation. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9(6):415–428. DOI: 10.1038/nrc2644.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мечерук Хаяб – DVM, MS, Институт ветеринарии, Университет им. Саада Дахлеба, Блида 1, г. Блида, Алжир.

Мимун Нура – PhD, HDR, доцент, старший преподаватель Национальной высшей школы ветеринарии г. Алжир, Алжир; научный сотрудник лаборатории биотехнологий репродукции животных Института ветеринарии, Университет Блида 1, г. Блида, Алжир.

Садалах Надия – доцент, отделение патологической анатомии и цитологии, больница им. Хусейна Дея, г. Алжир, Алжир.

Мечерук Абд Енаджим – хирург отделения общей хирургии, государственная больница Коубы, г. Алжир, Алжир.

Хелеф Джамель – PhD, HDR, профессор Национальной высшей школы ветеринарии, г. Алжир, Алжир.

Каиди Рашид – PhD, HDR, профессор Института ветеринарии, Университет Блида 1, г. Блида, Алжир.

ABOUT THE AUTHORS

Choayb Mecherouk – DVM, MS, Veterinary Institute, Saad Dahleb University Blida 1, Blida, Algeria.

Nora Mimoune – PhD, HDR, Senior Lecturer, Associate Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria); Permanent Researcher, Laboratory of Animal Health and Production, National High School of Veterinary Medicine, Algiers, Algeria.

Nadia Saadallah – Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Hussein Dey Hospital, Algiers, Algeria.

Abd Enadjim Mecherouk – Doctor Specialist in Surgery, Department of General Surgery, Public Hospital Establishment of Kouba, Algiers, Algeria.

Djamel Khelef – PhD, HDR, Full Professor, National High School of Veterinary Medicine (Algiers, Algeria).

Rachid Kaidi – PhD, HDR, Full Professor, Institute of Veterinary Sciences, University of Blida 1, Blida, Algeria.

Состояние периферической гемодинамики и возможности немедикаментозной коррекции микроциркуляторных изменений у пациентов с профессиональными артрозами

С.А. Кармановская, Л.А. Шпагина, В.А. Дробышев, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Л.А. Паначева, Г.В. Кузнецова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Низкоинтенсивная электроимпульсная стимуляция пораженных суставов активизирует микроциркуляцию и трофику тканей, выход в сосудистое русло опиоидных нейропептидов, что определяет использование чрескожной электронейростимуляции в качестве эффективного и малозатратного метода реабилитации профессиональных гонартрозов.

Ц е л ь . Изучить состояние артерий нижних конечностей у пациентов с профессиональными гонартрозами (ПГА) и обосновать применение динамической электронейростимуляции (ДЭНС) для коррекции микроциркуляторных нарушений.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Обследовано 55 мужчин с ПГА (средний возраст 49.3 ± 3.6 года, средний стаж работы 22.3 ± 3.6 года) – основная группа. Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин, работающих в допустимых условиях труда. Проведены ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей и лазерная доплеровская флоуметрия. Для оценки немедикаментозной коррекции микроциркуляторных изменений пациенты основной группы были рандомизированы в две группы: 1-я (35 чел.) получала стандартный комплекс лечения в комбинации с ДЭНС в течение 14 дней. Пациенты 2-й группы (20 чел.) получали только стандартную терапию.

Р е з у л ь т а т ы . При доплерографии в заднеберцовых артериях у пациентов с ПГА было выявлено повышение, относительно контрольных показателей, систоло-диастолического индекса на 11.48 %, индекса резистентности – на 6.9 %, индекса пульсации – на 8.8 %, а также увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа в 1.46 раза. У пациентов с ПГА выявлено снижение показателя микроциркуляции, относительно показателей контрольной группы, в 1.3 раза, амплитуды вазомоторных (Av) и пульсовых (Ap) колебаний – в 1.6 и 2.4 раза соответственно. При проведении дыхательной и окклюзионной проб у пациентов с ПГА выявлено, в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы, увеличение показателя резерва капиллярного кровотока (РКК) в 1.2 и 1.3 раза соответственно, показателя «биологического нуля» – в 1.4 раза и уменьшение времени полувосстановления кровотока в 1.2 раза. У пациентов после лечения с применением ДЭНС показатель микроциркуляции увеличился в 1.2 раза от исходных значений, показатели амплитуды медленных Av и Ap колебаний выросли в 1.2 и 1.9 раза соответственно, РКК в дыхательной пробе снизился в 1.3 раза, а в окклюзионной увеличился в 1.16 раза, чего не отмечалось в группе стандартной терапии.

З а к л ю ч е н и е . У пациентов с ПГА выявляется значимое ремоделирование подколенных и заднеберцовых артерий, нарушение процессов микроциркуляции при одновременном снижении реактивности сосудистой стенки и застойных явлениях в венозных микрососудах. Оптимизация комплексного лечения гонартрозов низкоинтенсивной электроимпульсной стимуляцией оказывает положительное влияние на состояние микроциркуляции, способствуя увеличению перфузии тканей и уменьшению застойных явлений в венах.

Ключевые слова: профессиональный гонартроз, линейная скорость кровотока, ремоделирование сосудов, динамическая электронейростимуляция, показатель микроциркуляции, пульсовые колебания, амплитуда вазомоторных колебаний, резерв капиллярного кровотока, заднеберцовые артерии.

Образец цитирования: Кармановская С.А., Шпагина Л.А., Дробышев В.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Паначева Л.А., Кузнецова Г.В. Состояние периферической гемодинамики и возможности немедикаментозной коррекции микроциркуляторных изменений у пациентов с профессиональными артрозами // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):42–56. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-42-56

Поступила в редакцию 24.02.2022
Прошла рецензирование 28.02.2022
Принята к публикации 14.03.2022

Автор, ответственный за переписку
Дробышев Виктор Анатольевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: doctorvik@yandex.ru

Received 24.02.2022
Revised 28.02.2022
Accepted 14.03.2022

Corresponding author
Victor A. Drobyshev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny pros., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: doctorvik@yandex.ru

Peripheral blood circulation and the possibility of non-drug correction of microcirculatory changes in patients with occupational osteoarthritis

S.A. Karmanovskaya, L.A. Shpagina, V.A. Drobyshev, O.S. Kotova, I.S. Shpagin, L.A. Panacheva, G.V. Kuznetsova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Low-intensity pulsed electric stimulation of the affected joints activates microcirculation and trophism, release of opioid neuropeptides into the vascular bed, which determines the use of transcutaneous electric nerve stimulation as an effective and low-cost method for the rehabilitation of occupational knee osteoarthritis.

A i m . To study the state of the arteries of the lower extremities in patients with occupational knee osteoarthritis (OKO) and substantiate the use of dynamic electric nerve stimulation (DENS) for the correction of microcirculatory disorders.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 55 men with occupational OKO (mean age 49.3 ± 3.6 years, mean work experience 22.3 ± 3.6 years) – the main group. The control group consisted of 20 apparently healthy men working in allowable job conditions. Doppler ultrasound of vessels of the lower extremities and laser Doppler flowmetry were performed. To assess the non-drug correction of microcirculatory changes, the patients of the main group were randomized into two groups: the 1st group (35 individuals) received a conventional treatment in combination with DENS for 14 days. Patients of the 2nd group (20 individuals) received only conventional therapy.

R e s u l t s . Doppler ultrasound for the posterior tibial arteries in patients with OKO showed an increase in the systolic-diastolic ratio by 11.48% from the baseline values, the resistivity index – by 6.9%, the pulsatility index – by 8.8%, and an increase in intima-media thickness by 1.46 times as well. In patients with OKO, a decrease in the microcirculation indicator by 1.3 times was revealed, relative to the indicators of the control group; the amplitude of vasomotor (Av) and pulsatile (Ap) oscillations – by 1.6 and 2.4 times, respectively. When performing the breath-holding and occlusion tests in patients with OKO and the control group, an increase in capillary blood flow reserve (CBFR) by 1.2 and 1.3 times, respectively, was revealed; as well as the biological zero values – by 1.4 times and a decrease in the half time of blood flow recovery – by 1.2 times. In patients after treatment with DENS, the microcirculation indicator increased by 1.2 times compared to the baseline values, the amplitudes of slow Av and Ap oscillations increased by 1.2 and 1.9 times, respectively, BFR in the breath-holding test decreased by 1.3 times, and in the occlusion test increased by 1.16 times, which was not observed in the 2nd group.

C o n c l u s i o n . In patients with OKO, the significant remodeling of the popliteal and posterior tibial arteries, impaired microcirculation processes with a simultaneous decrease in the vascular reactivity and congestion in venous microvessels are revealed. Optimization of the comprehensive treatment of knee osteoarthritis by low-intensity pulsed electric stimulation has a positive effect on microcirculation, contributing to an increase in tissue perfusion and a decrease in venular congestion.

Keywords: occupational knee osteoarthritis, blood flow velocity, vascular remodeling, dynamic electric nerve stimulation, indicator of microcirculation, pulsatile oscillations, amplitude of vasomotor oscillations, capillary blood flow reserve, posterior tibial arteries.

Citation example: Karmanovskaya S.A., Shpagina L.A., Drobyshev V.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Panacheva L.A., Kuznetsova G.V. Peripheral blood circulation and the possibility of non-drug correction of microcirculatory changes in patients with occupational osteoarthritis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):42–56. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-42-56

ВВЕДЕНИЕ

Профессионально обусловленные заболевания костно-суставной системы, связанные с воздействием комплекса физических факторов и функционального перенапряжения, отличаются своеобразием патологического симптомокомплекса, полисиндромностью и наличием неспецифических симптомов, что создает определенные диагностические трудности [1–5]. При профессиональном гонартрозе (ПГА) выявлены соче-

INTRODUCTION

Occupationally conditioned diseases of osteoarticular system associated with the impact of a complex of physical factors and functional overstrain are distinguished by the peculiarity of the pathological set of symptoms, multisyndromal character, and presence of non-specific symptoms, which creates certain diagnostic difficulties [1–5]. In occupational knee osteoarthritis (OKO), the combined changes in bone and cartilage metabolism were revealed with a

танные изменения костного и хрящевого метаболизма с преобладанием деградации хрящевой ткани при низкой интерференции воспаления, в генезе которых ведущую роль играют микроциркуляторные нарушения, изменения нейрогуморальной регуляции, липидного и костного метаболизма со снижением энергетического обеспечения органов и тканей, хронической гипоксии [6–10].

Международное общество по изучению остеоартроза опубликовало ряд клинических рекомендаций по лечению остеоартроза (ОА) коленных и тазобедренных суставов, включающих в себя как медикаментозные, так и немедикаментозные способы лечения с указанием обязательных и условно-обязательных методов [11–17].

При сопоставлении звеньев патогенеза ОА и механизма действия чрескожной электростимуляции, в том числе нового направления – динамической электростимуляции (ДЭНС), были получены сведения об оптимизации функционирования антиноцицептивных и трофических процессов в патологически измененных тканях за счет местных, сегментарно-рефлекторных процессов и общих реакций [18–23]. Динамическая электростимуляция области пораженного сустава приводит к локальным изменениям микроциркуляции и трофики тканей за счет местных (механизм аксон-рефлекса) и сегментарно-рефлекторных реакций, что вызывает выход в сосудистое русло и синтез эндогенных опиатов [24]. Происходящее одновременно с пассивным сокращением мышц расширение периферических сосудов приводит к усилению артериального притока, венозного оттока и лимфообращения [25].

В литературе недостаточно работ, посвященных исследованию эффективности комплексной медицинской реабилитации, включающей чрескожную электростимуляцию, для коррекции гемодинамических изменений у пациентов с профессиональными артрозами опорных суставов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние периферического кровообращения у пациентов с профессиональными гонартрозами и обосновать применение ДЭНС для коррекции микроциркуляторных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях специализированного отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач – д-р мед. наук, профессор

predominance of cartilage tissue degradation with low inflammation interference, in the genesis of which a leading role is played by microcirculatory disorders, changes in neurohumoral regulation, lipid and bone metabolism with a decrease in the energy supply of organs and tissues, chronic hypoxia [6–10].

The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) has published a number of clinical guidelines for the treatment of osteoarthritis (OA) of the knee and hip joint, including both drug and non-drug treatment, and indicating mandatory and conditionally mandatory methods [11–17].

When comparing the components of the OA pathogenesis and the mechanism of transcutaneous electric nerve stimulation, including a new direction – dynamic electric neurostimulation (DENS), the data were obtained on optimization of antinociceptive and trophic processes in abnormally changed tissues due to local, segmental reflex processes and bodily reactions [18–23]. Dynamic electric stimulation of the affected joint area leads to local changes in microcirculation and tissue trophism due to local (axon reflex mechanism) and segmental reflex reactions, which causes the release into the vascular bed and the synthesis of endogenous vasodilators [24]. Peripheral vasodilatation that occurs simultaneously with passive muscle contraction leads to an increase in arterial flow, venous outflow, and lymph circulation [25].

There are not enough works in the literature devoted to the study of the effectiveness of comprehensive medical rehabilitation, including transcutaneous electric nerve stimulation, for the correction of changes of blood circulation in patients with occupational osteoarthritis of the weight bearing joints.

AIM OF THE RESEARCH

To study the state of peripheral blood circulation in patients with occupational knee osteoarthritis and justify the use of DENS for the correction of microcirculatory disorders.

MATERIALS AND METHODS

55 men (main group) with knee osteoarthritis (occupational pathology), 46–53 years old (mean age 49.3 ± 3.6 years), mean work experience 22.3 ± 3.6 years, from workers of the following specialties: aircraft machine fitter – 30 men (54.5%), aircraft repairman – 25 men (45.5%) were examined in the specialized Department of Occupational Pathology of the City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk (Chief Physician – Dr. Sci. (Med.), Professor L.A. Shpagina). The control group was represented by 20 apparently healthy men with normal body

Л.А. Шпагина) обследовано 55 мужчин (основная группа), с гонартрозом (профессиональная патология), 46–53 лет (средний возраст 49.3 ± 3.6 года), средний стаж работы 22.3 ± 3.6 года, из рабочих следующих специальностей: слесарь-сборщик двигателей и агрегатов – 30 чел. (54.5 %), слесарь по ремонту летательных аппаратов – 25 чел. (45.5 %). Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми мужчинами с нормальной массой тела, без отягощенной наследственности, работающими в допустимых условиях труда (2-й класс).

В исследование не включались пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, клинически значимыми вариантами периферического атеросклероза и эндартериитом, ожирением, диффузными заболеваниями соединительной ткани, анемиями, врожденными и приобретенными эндокринными заболеваниями, нарушениями развития костно-суставного аппарата, травматическими повреждениями и их последствиями, воспалительными заболеваниями костно-суставной системы. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения.

Наиболее часто больные предъявляли жалобы на тугоподвижность в коленных суставах, боль в коленных суставах при нагрузке и в покое: так, боли при определенных движениях отмечались в 92.4 % случаев, ночные боли – в 64.2 %, блокадные боли – в 60.3 % случаев соответственно. У больных ПГА наиболее часто имел место симптомокомплекс (боль при определенных движениях, ночные и блокадные боли), характерный для патологического процесса в периартикулярных структурах, внутрикостной гиперемии и гипертензии, ущемления свободных внутрисуставных тел.

При обследовании пациентов применялись следующие методы исследования: клинические, лучевые (стандартная рентгенография, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование коленных суставов, ультразвуковое доплерографическое исследование периферических сосудов нижних конечностей), функциональные (лазерная доплеровская флоуметрия).

Ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) периферических артерий проводили на аппарате Logiq 400 (США) линейным датчиком 7.5 МГц в

weight, not hereditary tainted, working in allowable job conditions (grade 2).

The study did not include patients with diseases of the cardiovascular system, including arterial hypertension, coronary heart disease, clinically significant variants of peripheral atherosclerosis and endarteritis, obesity, diffuse connective tissue diseases, anemia, congenital and acquired endocrine diseases, disorders of development of the osteoarticular apparatus, traumatic injuries and their consequences, inflammatory diseases of the osteoarticular system. Informed consent was obtained from all patients to participate in the study, in accordance with the international ethical requirements of the World Health Organization.

Most often, patients complained of stiffness in the knee joints, pain in the knee joints on exertion and at rest: for example, pains on certain movements was noted in 92.4% of cases, night pains – in 64.2%, pains caused by locked knee – in 60.3% of cases, respectively. Patients with OKO most often had a set of symptoms (pain on certain movements, night pains and pains caused by locked knee), characteristic of a pathological process in periarticular structures, intraosseous hyperemia and hypertension, and entrapment of loose intra-articular bodies.

When examining patients, the following methods were used: clinical, radiation (radiography, X-ray computed tomography, ultrasound of the knee joints, Doppler ultrasound of the peripheral vessels of the lower extremities), functional (laser Doppler flowmetry).

The real time Doppler ultrasound (DU) of the peripheral arteries was performed on a Logiq 400 device (USA) with a 7.5 MHz linear array transducer. The structural and functional state of the femoral, popliteal, posterior tibial arteries was studied using criteria and standards for each region, an integral indicator of vascular remodeling was determined (IMT/D – the ratio of intima-media thickness to diameter of a vessel). The examination was carried out in a supine recumbent position of an individual, for the popliteal artery – in a prone position. The control volume was located at an equal distance from the vessel walls, and its value corresponded to 2/3 of the lumen of a vessel. The linear velocity of blood flow in a vessel was measured at an angle between the direction of the ultrasonic beam and the plane of the vessel's course of no more than 60°.

To assess the state of microcirculation in real time, laser Doppler flowmetry (LDF) was performed on a LAKK-01 laser analyzer of the surface capillary blood flow (Russia) [26]. Measurements were performed on a big toe from the plantar surface of the foot for 3 min, at rest. Then a Doppler image was

режиме реального времени. При УЗДГ изучалось структурно-функциональное состояние бедренных, подколенных, задних берцовых артерий с использованием критериев и нормативов применительно к каждой области исследования, определялся интегральный показатель ремоделирования сосудов (индекс ТИМ/Д – отношение толщины комплекса интима-медиа к диаметру сосуда). Исследование проводилось в горизонтальном положении больного на спине, для подколенной артерии – на животе. Контрольный объем располагался на равном удалении от стенок сосуда, а его величина соответствовала 2/3 просвета сосуда. Линейная скорость кровотока в сосуде измерялась при угле между направлением ультразвукового луча и плоскостью хода сосуда не более 60°.

Для оценки состояния микроциркуляции в реальном масштабе времени проводилась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока ЛАКК-01 (Россия) [26]. Измерения проводились на первом пальце с подошвенной поверхности стопы в течение 3 мин, в состоянии покоя. Затем доплерограмма подвергалась компьютерной обработке с вычислением среднего значения показателя микроциркуляции (ПМ), среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации. После записи исходного кровотока проводились функциональные пробы – дыхательная и окклюзионная. На основании дыхательной пробы оценивалось снижение кровотока в ответ на активацию симпатической нервной системы, окклюзионная проба определяла уровень «биологического нуля», соответствующего ПМ в отсутствие артериального притока. Резервные возможности микроциркуляторного русла изучались по увеличению кровотока во время реактивной гиперемии. Рассчитывался показатель резерва капиллярного кровотока (РКК), оценивающий отношение максимального значения ПМ во время постокклюзионной гиперемии к его исходному значению. После проведения анализа исходной доплерограммы и расчета результатов функциональных проб определялся гемодинамический тип микроциркуляции. Показатель микроциркуляции измерялся в условных единицах и был пропорционален скорости движения эритроцитов, величине гематокрита в микрососудах и количеству функционирующих капилляров в исследуемом участке кожи.

Для оценки влияния ДЭНС на параметры микроциркуляторного русла все обследованные

subjected to computer processing with the calculation of an average value of the microcirculation indicator (MI), standard deviation and coefficient of variation. After recording the initial blood flow, functional tests were performed – breath-holding and occlusion. Based on the breath-holding test, a decrease in the blood flow in response to the activation of the sympathetic nervous system was assessed, and the occlusion test determined the level of biological zero corresponding to MI in the arterial flow absence. The reserve capacity of the microvasculature was studied by increasing blood flow during reactive hyperemia. The size of capillary blood flow reserve (CBFR) was calculated, assessing the ratio of the maximum value of MI during post-occlusive hyperemia to its baseline value. After analyzing the initial Doppler image and calculating the functional tests' data the hemodynamic type of microcirculation was defined. The microcirculation indicator was measured in arbitrary units and was proportional to the erythrocyte flow velocity, value of hematocrit in microvessels, and number of functioning capillaries at the examined site of the skin.

To assess the effect of DENS on the parameters of the microcirculatory bed, all those examined with OKO were randomly divided into two groups: the 1st group (35 individuals) received a conventional treatment (non-steroidal anti-inflammatory drugs, segmental reflex massage) in combination with DENS using a DiaDENS-PKM device (registration certificate of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 29/23020701/2051-01 dated 06.12.2001, Russia), in the first half of the day, on the site of frontal projection of the joints, at a frequency of 77 Hz – to correct microcirculation disorders, improve trophism, reduce pain syndrome – for 20 min daily for 14 days. Patients of the 2nd group (20 people) received a conventional treatment without DENS.

Therapeutic and recreational activities were implemented after the patients signed an informed consent, and permission from the local ethical committee to carry out the research work was obtained.

Statistical processing was carried out using the statistical package Statistica 6.0 (2000). For normality analysis the Kolmogorov-Smirnov test was used. To determine the statistical significance of differences between dependent samples under the normal distribution law, Student's *t*-test (*t*) was used for paired observations. If the distribution of the studied samples differed from the normal one, the Wilcoxon's rank sum test was used. The Fisher's test was used to analyze qualitative variables. To determine the significance of differences between independent samples under the normal distribution law, the Stu-

с ПГА методом случайной выборки были распределены в две группы: 1-я (35 чел.) получала стандартный комплекс лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, сегментарно-рефлекторный массаж) в комбинации с ДЭНС от аппарата ДиаДЭНС-ПКМ (рег. удостоверение МЗ РФ № 29/23020701/2051-01 от 06.12.2001, Россия), в первой половине дня, на зону прямой проекции суставов, с частотой 77 Гц – для коррекции нарушений микроциркуляции, улучшения трофики, уменьшения болевого синдрома по 20 мин ежедневно в течение 14 дней. Пациенты 2-й группы (20 чел.) получали стандартный комплекс терапии без ДЭНС.

Лечебно-оздоровительные мероприятия выполнялись после подписания больными информированного согласия, на выполнение научно-исследовательских работ было получено разрешение локального этического комитета.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (2000). Для проверки на нормальность распределения признаков использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для определения статистической значимости различий зависимых выборок при нормальном законе распределения использовали критерий Стьюдента (t) для парных наблюдений. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли T -критерий Вилкоксона. Для анализа качественных признаков использовали критерий Фишера. Для определения достоверности различий независимых выборок при нормальном законе распределения использовали t -критерий Стьюдента для независимых наблюдений. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием критерия согласия χ^2 (при объеме выборки более 50 и частотах более 5) или (при невыполнении этих требований) точного критерия Йетса. Данные представляли в виде «среднего» (M) и его ошибки ($\pm m$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0.05 (p).

Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r) и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше табличных при уровне значимости $p < 0.05$. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r от 0.3 до 1.0.

dent's t -test was used for independent observations. If the distribution of the studied samples differed from the normal one, non-parametric the Mann-Whitney U -test was used. The contingency tables were analyzed using the chi-square goodness-of-fit test, χ^2 -test (with a sample size of more than 50 and frequencies of more than 5) or (if these requirements were not met) Yates' correction. Data were presented as mean (M) and its error ($\pm m$). The significance level (p) in testing statistical hypotheses in the study was taken equal to 0.05.

To analyze the correlation between two or more variables, the Spearman's correlation analysis was used: the linear correlation coefficient (r) and its significance were calculated, correlation coefficients higher than those in the tables were taken at a significance level of $p < 0.05$. The presence of a high and medium correlation relationship was considered at r from 0.3 to 1.0.

To analyze the type of dependence of several variables, the multiple regression analysis was used, on the basis of which a statistical model was created with the following characteristics: the coefficient of multiple determination (R^2) showing the degree of dependence of the variables (at $p < 0.05$, it was believed that the model adequately describes the relationship of variables), the following regression equations were constructed:

$$Y = a + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n,$$

where Y – the explained symptom;

a – the constant;

b – regression coefficients showing how much the mean value of the dependent variable varies with each unit of measurement of the independent variable;

X_1, X_n – prognostics.

RESULTS AND DISCUSSION

When studying the parameters of hemocirculation in the arterial bed of the lower extremities in patients with occupational knee osteoarthritis, the following was recorded (Table 1): no significant differences were found in the velocity indicators characterizing blood flow and vascular resistance indices in the femoral artery compared with the control group. At the same time, in patients with knee osteoarthritis, an increased intima-media thickness relative to the control values was detected, which, however, did not reach statistical significance ($p = 0.064$).

When studying the linear blood flow velocities in the popliteal artery in patients with OKO, no significant differences from those in the control group were found, but there were structural and functional

Для анализа вида зависимости нескольких признаков использовался метод множественного регрессионного анализа, на основе которого создавалась статистическая модель со следующими расчетными характеристиками: коэффициент множественной детерминации (R^2), показывающий степень зависимости признаков (при $p < 0.05$ считалось, что полученная модель адекватно описывает взаимосвязь признаков), строились уравнения регрессии следующего вида:

$$Y = a + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n,$$

где Y – объясняемый признак;

a – константа;

b – коэффициенты регрессии, показывающие насколько сильно среднее значение зависимого признака варьирует с каждой единицей измерения независимого признака;

X_1, X_n – прогностические признаки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении параметров гемодинамики в артериальном русле нижних конечностей у пациентов с профессиональным гонартрозом было зафиксировано следующее (табл. 1): в скоростных показателях, характеризующих кровотоки, и индексах сосудистого сопротивления в бедренной артерии, в сравнении с группой контроля, не было выявлено достоверных отличий. При этом у пациентов с гонартрозом выявлялось увеличение толщины комплекса интима-медиа относительно контрольных значений, не достигающее тем не менее статистической значимости ($p = 0.064$).

При изучении линейных скоростей кровотока в подколенной артерии у пациентов с ПГА достоверных отличий от показателей контрольной группы зафиксировано не было, но отмечались структурно-функциональные изменения изучаемой артерии в виде достоверного утолщения сосудистой стенки, относительно показателя толщины комплекса интима-медиа в группе контроля, в 1.23 раза ($p = 0.035$).

При исследовании заднеберцовых артерий у пациентов с ПГА, относительно контрольных показателей, было обнаружено значимое повышение систоло-диастолического индекса (V_{\max}/V_{\min}) на 11.48 % ($p = 0.044$); индекса резистентности (RI) – на 6.9 % ($p = 0.047$); пульсаторного индекса (PI) – на 8.8 % ($p = 0.041$). При изучении морфофункциональных параметров у обследованных в группе ПГА было зарегистрировано достоверное увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа, относительно

changes in the studied artery in the form of a significant vascular wall thickening, relative to intima-media thickness in the control group, by 1.23 times ($p = 0.035$).

In the study of the posterior tibial arteries in patients with OKO, a significant increase in the systolic-diastolic ratio (V_{\max}/V_{\min}) was found, exceeding the control parameters by 11.48% ($p = 0.044$); resistance index (RI) – by 6.9% ($p = 0.047$); pulsatility index (PI) – by 8.8% ($p = 0.041$). When studying the morphological and functional parameters in the OKO group, a significant increase in intima-media thickness was recorded, relative to the same value in the control group, by 1.46 times ($p = 0.023$).

During the study of the baseline parameters of microcirculation in the lower extremities using laser Doppler flowmetry, the following was found (Table 2): the microcirculation indicator in patients with OKO was 1.3 times lower than in the control group ($p = 0.036$), while the amplitude-frequency analysis of the obtained data showed a decrease in the amplitude of vasomotor oscillations (Av) by 1.6 times relative to similar indicators in the control group ($p = 0.019$). The average values of the amplitude of pulsatile oscillations (Ap) turned out to be 2.4 times lower than the control ones ($p = 0.001$), which gave reason to assume the presence of a spastic component in the mechanisms of microcirculation disorders. When performing the breath-holding test in patients with OKO, an increase in the CBFR values by 1.23 times ($p = 0.041$) was revealed in comparison with the control group, which indicated a decrease in the sensitivity of the vascular wall, both due to the initial spasm of the afferent microvessels and the venous stasis influence.

The occlusion test revealed an excess of the biological zero value in the group of patients with OKO by 1.4 times ($p = 0.033$), as well as a decrease in CBFR by 1.3 times ($p = 0.028$) and a mild decrease in the half time of blood flow recovery by 1.2 times ($p = 0.045$) in comparison with the control group, which is a characteristic sign of congestion hemodynamic type of microcirculation.

The breath-holding and occlusion tests turned out to be diagnostically significant in this group of patients: an increase in CBFR during the breath-holding test, a decrease in CBFR and an increase in biological zero value during the occlusion test indicated a low level of functioning capillaries at baseline, which contributed to stasis and congestion in venules.

It should be noted that microcirculatory changes can have a negative impact on the trophism of cartilage tissue, which receives the necessary substances via diffusion from the vessels of the subchondral

Таблица 1. Количественные показатели артериального кровотока в сосудах нижних конечностей у пациентов с профессиональным гонартрозом и в группе контроля (M ± m)**Table 1.** Quantitative indicators of arterial blood flow in the vessels of the lower extremities in patients with occupational knee osteoarthritis and in the control group (M ± m)

Показатель Indicator	Группа Group	Бедренная артерия Femoral artery	Подколенная артерия Popliteal artery	Заднеберцовая артерия Posterior tibial artery
V_{max} , см/с (cm/s)	ПГА / ОКО (n = 55)	82.68 ± 1.49	63.17 ± 1.35	52.34 ± 1.57
	Контроль / Control (n = 20)	83.66 ± 1.54	63.17 ± 1.35	49.25 ± 1.22
V_{min} , см/с (cm/s)	ПГА / ОКО (n = 55)	24.98 ± 0.59	18.94 ± 0.47	14.54 ± 0.38
	Контроль / Control (n = 20)	25.04 ± 0.51	18.94 ± 0.47	13.89 ± 0.36
V_{max}/V_{min}	ПГА / ОКО (n = 55)	3.36 ± 0.05	3.35 ± 0.06	3.98 ± 0.05*
	Контроль / Control (n = 20)	3.31 ± 0.03	3.35 ± 0.06	3.57 ± 0.04
TAMX, см/с (cm/s)	ПГА / ОКО (n = 55)	35.57 ± 0.77	27.12 ± 0.62	21.57 ± 0.51
	Контроль / Control (n = 20)	35.48 ± 0.73	27.12 ± 0.62	20.93 ± 0.55
RI	ПГА / ОКО (n = 55)	0.69 ± 0.02	0.71 ± 0.007	0.77 ± 0.05*
	Контроль / Control (n = 20)	0.70 ± 0.03	0.71 ± 0.007	0.72 ± 0.03
PI	ПГА / ОКО (n = 55)	1.67 ± 0.03	1.65 ± 0.02	1.85 ± 0.03*
	Контроль / Control (n = 20)	1.66 ± 0.03	1.65 ± 0.02	1.70 ± 0.04
ТИМ, мм IMT, mm	ПГА / ОКО (n = 55)	0.72 ± 0.03	0.79 ± 0.01*	0.94 ± 0.01*
	Контроль / Control (n = 20)	0.65 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04

П р и м е ч а н и я : ПГА – профессиональный гонартроз; V_{max} – максимальная скорость кровотока; V_{min} – минимальная скорость кровотока; TAMX – средняя по времени максимальная скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсаторный индекс; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа.

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0.05$).

Not e : OKO – occupational knee osteoarthritis; V_{max} – maximum blood flow velocity; V_{min} – minimum blood flow velocity; TAMX – time-average maximum blood flow velocity; RI – resistance index; PI – pulsatility index; IMT – intima-media thickness.

* Differences are significant in comparison with the control group ($p < 0.05$).

аналогичного значения в контрольной группе, в 1.46 раза ($p = 0.023$).

При исходном изучении параметров микроциркуляции нижних конечностей методом лазерной доплеровской флоуметрии было установлено следующее (табл. 2): показатель микроциркуляции у пациентов с ПГА оказался в 1.3 раза меньше показателей контрольной группы ($p = 0.036$), при этом амплитудно-частотный анализ полученных данных показал снижение амплитуды вазомоторных колебаний (Δv) в 1.6 раза относительно аналогичных показателей в контрольной группе ($p = 0.019$). Средние показатели амплитуды пульсовых колебаний (Δp) оказались в 2.4 раза ниже контрольных значений ($p = 0.001$),

bone and synovial fluid [27]. At the same time, the influence of even minor vascular and metabolic changes on the severity of osteoarthritis was established [28].

The results of LDF at the end of the rehabilitation course indicated an increase in MI in patients of the 1st group by 1.2 times ($p = 0.041$) compared to the baseline values and approached the control figures, while in patients of the 2nd group, the MI parameters did not change significantly (Fig. 1). After accomplishing the rehabilitation course, patients in the 1st group showed a 1.2-fold increase in the amplitude of slow vasomotor oscillations, which indicated the antispastic effect of DENS for resistive microvessels (Fig. 2). The parameters of the amplitude of pulsatile oscilla-

Таблица 2. Количественные показатели артериального кровотока в сосудах нижних конечностей у пациентов с профессиональным гонартрозом и в группе контроля ($M \pm m$)
Table 2. Quantitative indicators of arterial blood flow in the vessels of the lower extremities in patients with occupational osteoarthritis and in the control group ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group (n = 20)	Пациенты с профессиональным гонартрозом Patients with occupational osteoarthritis (n = 55)
ПМ, перф. ед. / MI, PU	5.3 ± 0.26	4.2 ± 0.08*
Ав, перф. ед. / Av, PU	1.80 ± 0.07	1.10 ± 0.13*
Ап, перф. ед. / Ap, PU	0.60 ± 0.03	0.25 ± 0.02*
РКК ДП, % / СВFR BhT, %	22.8 ± 3.0	28.2 ± 4.8*
ОП «биологический нуль», перф. ед. OT "biological zero", PU	2.5 ± 0.08	3.5 ± 0.09*
РКК ОП, % / СВFR ОТ, %	265.5 ± 56.2	200 ± 50.1*
$T_{1/2}$ ОП, с / $T_{1/2}$ ОТ, s	32.5 ± 1.2	27.4 ± 1.1*

Примечания: ПМ – показатель микроциркуляции; перф. ед. – перфузионные единицы; Ав – амплитуда вазомоторных колебаний; Ап – амплитуда пульсовых колебаний; РКК ДП – резерв капиллярного кровотока при проведении дыхательной пробы; ОП – окклюзионная проба; РКК ОП – резерв капиллярного кровотока при проведении окклюзионной пробы; $T_{1/2}$ ОП – время полувосстановления при проведении окклюзионной пробы.

* Различия достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0.05$).

Notes: MI – microcirculation indicator; PU – perfusion units; Av – amplitude of vasomotor oscillations; Ap – amplitude of pulsatile oscillations; СВFR BhT – capillary blood flow reserve during the breath-holding test; OT – occlusion test; СВFR ОТ – capillary blood flow reserve during the occlusion test; $T_{1/2}$ CT – half time of recovery during the occlusion test.

* Differences are significant in comparison with the control group ($p < 0.05$).

что давало основание предполагать наличие спастического компонента в механизмах нарушения микроциркуляции. При проведении дыхательной пробы у пациентов с ПГА выявлено увеличение показателя РКК в сравнении с контрольной группой в 1.23 раза ($p = 0.041$), что указывало на снижение реактивности сосудистой стенки, как вследствие исходного спазма приносящих микрососудов, так и влияния венозного застоя.

При проведении окклюзионной пробы выявлено превышение показателя «биологического нуля» в группе пациентов с ПГА в 1.4 раза ($p = 0.033$), а также снижение РКК в 1.3 раза ($p = 0.028$) и умеренное уменьшение времени полувосстановления кровотока в 1.2 раза ($p = 0.045$) в сравнении с контрольной группой, что является характерным признаком застойного гемодинамического типа микроциркуляции.

Диагностически значимыми в данной группе пациентов оказались дыхательная и окклюзионная пробы: увеличение РКК при проведении дыхательной пробы, снижение РКК и возрастание уровня «биологического нуля» при окклюзионной пробе указывали на исходно низкий уровень функционирующих капилляров, что способствовало застойным явлениям в венах.

Следует отметить, что микроциркуляторные изменения могут оказывать негативное влияние

на показатели микроциркуляции. В 1-й группе показатели микроциркуляции увеличались в 1.9 раза по сравнению с исходными значениями ($p = 0.012$), что указывало на спазм артериол и увеличение кровотока в исследуемой области. В 2-й группе пациентов, получивших только базисное лечение или его комбинацию со специальными терапевтическими упражнениями, показатели вазомоторных и пульсовых колебаний не изменились существенно в течение наблюдения.

Оценка показателя резерва капиллярного кровотока во время функциональных тестов показала следующие результаты (рис. 3): согласно результатам теста на задержку дыхания, исследуемый показатель снизился в 1.2 раза к концу исследования у пациентов 1-й группы ($p = 0.039$), что указывало на спазм афферентных сосудов. В 2-й группе коррекция показателя была менее выражена ($p > 0.05$). Униdirectional изменения были зафиксированы на основании результатов теста на окклюзию: у пациентов 1-й группы значения СВFR увеличились в 1.2 раза ($p = 0.046$), что указывало на увеличение количества функционирующих капилляров, в отличие от значений 2-й группы, в которой увеличение СВFR было менее очевидным.

CONCLUSION

The study of the hemodynamic parameters of regional blood flow and the structural and functional features of the peripheral vessels of the lower extremities in patients with occupational knee joint lesion, a

на трофику хрящевой ткани, которая получает необходимые вещества путем диффузии из сосудов субхондральной кости и синовиальной жидкости [27]. При этом установлено влияние даже незначительных сосудистых и метаболических сдвигов на тяжесть течения остеоартроза [28].

Результаты ЛДФ по окончании реабилитационного курса свидетельствовали об увеличении ПМ у пациентов 1-й группы в 1.2 раза ($p = 0.041$) от исходных значений и приближении к контрольным цифрам, тогда как у обследованных во 2-й группе параметры ПМ достоверно не изменились (рис. 1). После завершения реабилитационного курса у пациентов в 1-й группе зафиксировано увеличение амплитуды медленных вазомоторных колебаний в 1.2 раза, что свидетельствовало об антиспастическом влиянии ДЭНС в отношении резистивных микрососудов (рис. 2). Параметры амплитуды пульсовых колебаний возросли в 1-й группе в 1.9 раза от исходных значений ($p = 0.012$), что свидетельствовало об уменьшении спазма артериол и увеличении притока крови в области исследования. Во 2-й группе больных, получавших только базовый комплекс лечения или его комбинацию со специальной лечебной гимнастикой, показатели вазомоторных и пульсовых колебаний существенных изменений в ходе наблюдения не имели.

Оценка показателя резерва капиллярного кровотока при проведении функциональных проб показала следующее (рис. 3): согласно результатам дыхательной пробы изучаемый

significant remodeling of the popliteal and posterior tibial arteries was revealed, i.e. an increase, relative to control values, in the systolic-diastolic ratio by 11.48%, in the resistance index and pulsatility index by 6.9 and 8.8%, respectively. During the study of the posterior tibial arteries in patients with occupational knee osteoarthritis, a significant increase in intima-media thickness was recorded, exceeding the same value in the control group, by 1.46 times. The change in peripheral hemodynamics caused a disturbance in microcirculation processes of the lower extremities in the form of a decrease, compared to the control values, in the following parameters: the microcirculation indicator – by 1.3 times, amplitude of vasomotor and pulsatile oscillations – by 1.6 and 2.4 times, which indicated the presence of a spastic component in the mechanisms of microcirculation disorders alongside with a simultaneous decrease in the sensitivity of the vascular wall and congestion in venous microvessels.

Optimization of the comprehensive therapy of patients with occupational knee osteoarthritis – using microcurrent electric stimulation (DENS) had a positive effect on the state of the microcirculatory bed, contributed to an improvement in the microcirculation indicator by 1.2 times, a decrease in the resistive vessels' spasticity by 1.2 times, an increase in tissue perfusion by 1.2 times and a decrease in congestion of venules.

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

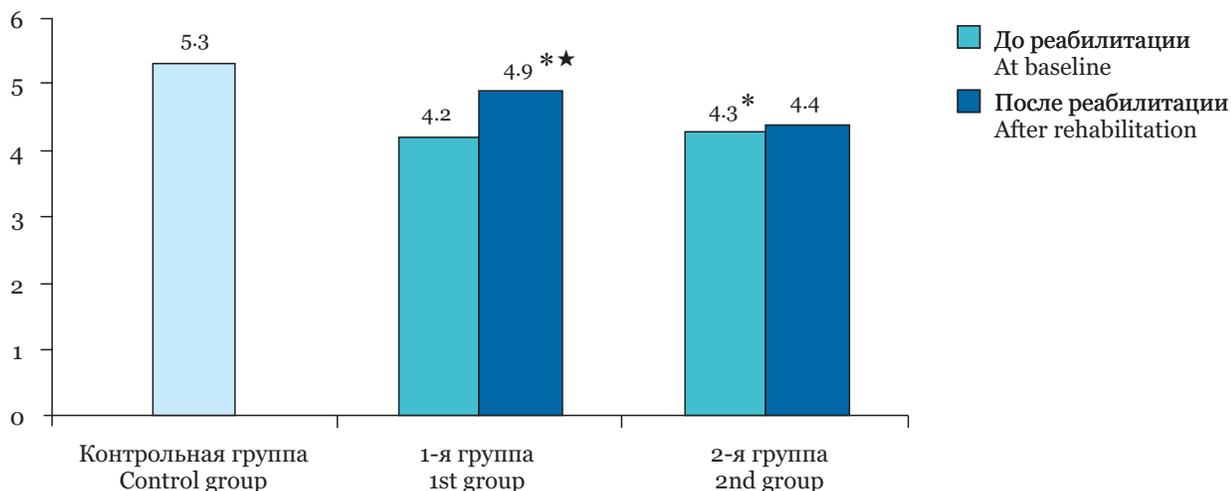


Рис. 1. Показатель микроциркуляции (перф. ед.) в группах пациентов с профессиональным гонартрозом до и после реабилитационного курса (* достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$); * достоверность внутригрупповых различий ($p < 0.05$))

Fig. 1. Microcirculation indicator (in perfusion units) in groups of patients with occupational knee osteoarthritis at baseline and after the rehabilitation course (* significance of differences compared with the control group ($p < 0.05$); * significance of intragroup differences ($p < 0.05$))

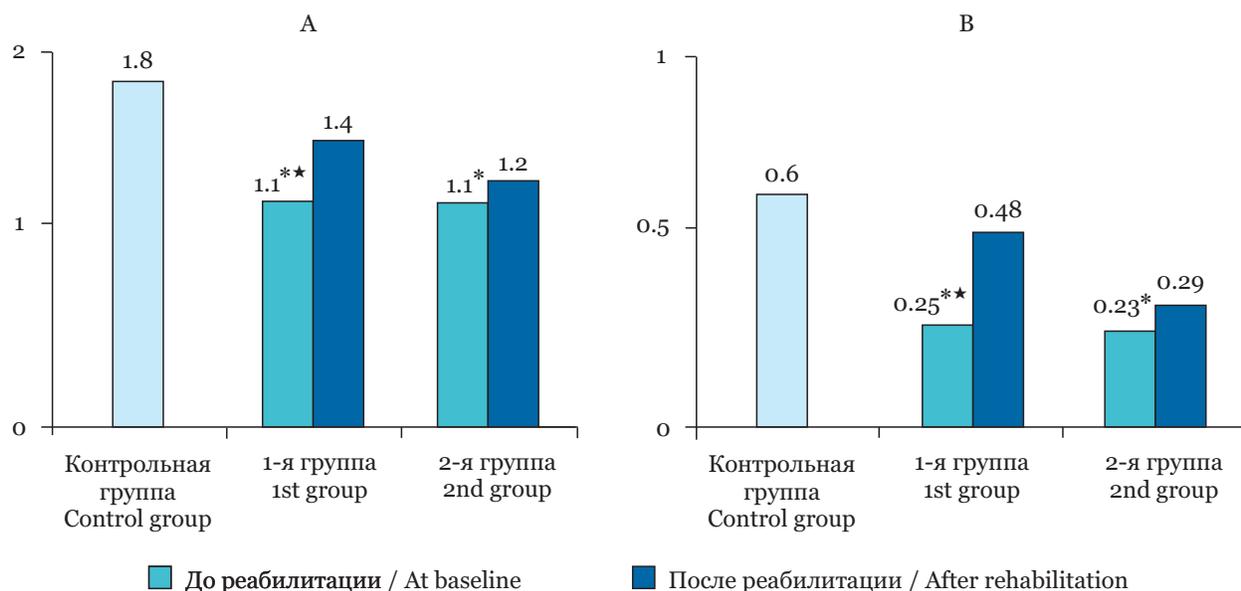


Рис. 2. Показатели амплитудно-частотного анализа (перф. ед.) микроциркуляции в группах пациентов с профессиональным гонартрозом до и после реабилитационного курса (* достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$); * достоверность внутригрупповых различий ($p < 0.05$)): А – амплитуда вазомоторных колебаний; В – амплитуда пульсовых колебаний

Fig. 2. Indicators of amplitude-frequency analysis (in perfusion units) of microcirculation in groups of patients with occupational knee osteoarthritis at baseline and after the rehabilitation course (* significance of differences compared with the control group ($p < 0.05$); * significance of intragroup differences ($p < 0.05$)): А – amplitude of vasomotor oscillations; В – amplitude of pulsatile oscillations

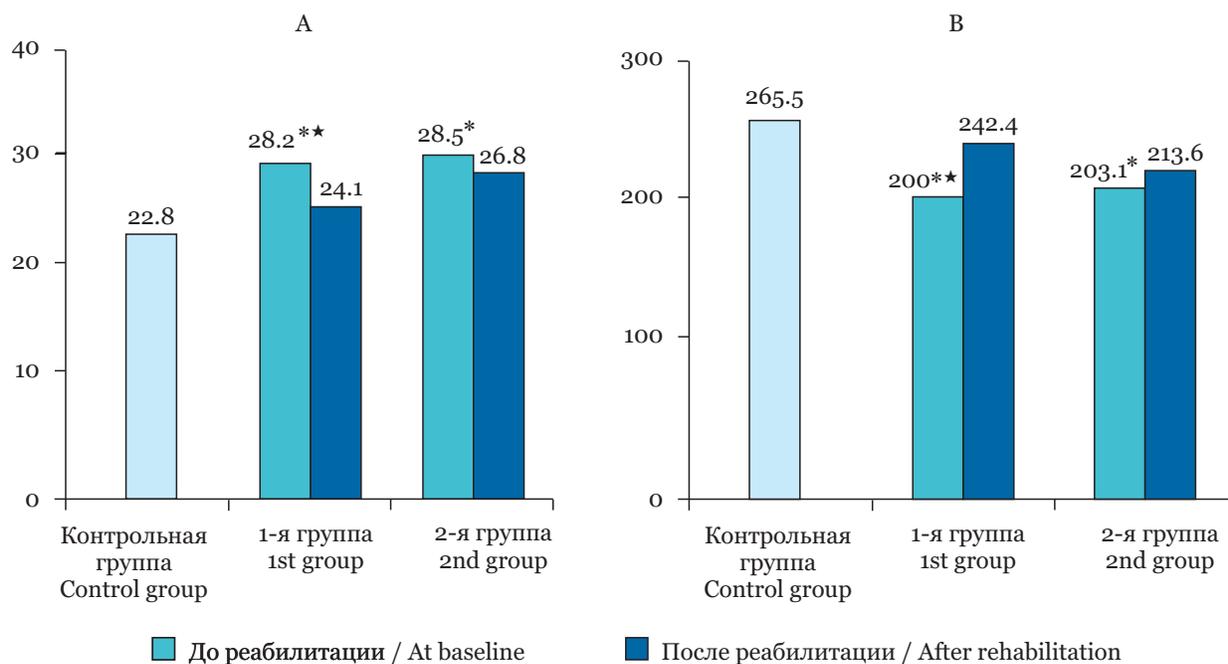


Рис. 3. Состояние резерва капиллярного кровотока (%) на фоне функциональных проб в группах пациентов с профессиональным гонартрозом до и после реабилитационного курса (* достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$); * достоверность внутригрупповых различий ($p < 0.05$)): А – дыхательная проба; В – окклюзионная проба

Fig. 3. The state of blood flow reserve (%) during functional tests in groups of patients with occupational knee osteoarthritis at baseline and after the rehabilitation course (* significance of differences compared to the control group ($p < 0.05$); * significance of intragroup differences ($p < 0.05$)): А – breath-holding test; В – occlusion test

показатель снизился к завершению исследования у пациентов 1-й группы в 1.2 раза ($p = 0.039$), что указывало на уменьшение спазма приносящих сосудов. Среди обследованных пациентов во 2-й группе коррекция показателя имела менее выраженный характер ($p > 0.05$). Однонаправленные изменения были зафиксированы по итогам окклюзионной пробы: у пациентов в 1-й группе показатель РКК увеличился в 1.2 раза ($p = 0.046$), что свидетельствовало об увеличении количества функционирующих капилляров, в отличие от показателей 2-й группы, в которой увеличение РКК носило менее выраженный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с профессиональным поражением коленных суставов при изучении гемодинамических параметров регионарного кровотока и структурно-функциональных особенностей периферических сосудов нижних конечностей выявляется значимое ремоделирование подколенных и заднеберцовых артерий, повышение, относительно контрольных показателей, систоло-диастолического индекса на 11.48 %, индекса резистентности и индекса пульсации на 6.9 и 8.8 % соответственно. При исследовании заднеберцовых артерий у пациентов с професси-

ональным гонартрозом было зарегистрировано достоверное увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа, относительно аналогичного значения в контрольной группе, в 1.46 раза. Изменение периферической гемодинамики обусловило нарушение процессов микроциркуляции в нижних конечностях в виде снижения, от контрольных значений, показателей: базальной микроциркуляции – в 1.3 раза, амплитуды вазомоторных и пульсовых колебаний – в 1.6 и 2.4 раза, что свидетельствовало о наличии спастического компонента в механизмах нарушения микроциркуляции при одновременном снижении реактивности сосудистой стенки и застойных явлениях в венозных микрососудах.

Оптимизация комплексного лечения больных с профессиональными гонартрозами – применением микротоковой электроимпульсной терапии – ДЭНС оказала положительное влияние на состояние микроциркуляторного русла, способствовала улучшению показателя микроциркуляции в 1.2 раза, снижению спастических влияний в резистивном русле в 1.2 раза, увеличению перфузии тканей в 1.2 раза и уменьшению застойных явлений в венах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азовскова Т.А., Васюков П.А., Будащ Д.С. О показателях профессиональной заболеваемости в Самарском регионе // Медицина труда и пром. экология. 2017;9:6–7.
2. Дружинин В.Н., Суворов В.Г., Черный А.Н., Тройняков С.Н., Тухтаев У.Т. Рентгеноденситометрические аспекты диагностики локтевого эпикондилита // Медицина труда и пром. экология. 2020;60(1):19–24. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-19-24.
3. Ермолина Т.А., Мартынова Н.А., Кузьмин А.Г. Особенности заболеваемости медицинского персонала болезнями костно-мышечной системы // Медицина труда и пром. экология. 2018;7:61–64. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-61-64.
4. Сувидова Т.А., Олещенко А.М., Кислицына В.В. Гигиеническая оценка условий труда и профессиональной заболеваемости работников автотранспортных предприятий // Медицина труда и пром. экология. 2018;6:4–7. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-6-4-7.
5. Профессиональная патология: нац. руководство / под ред. И.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 784.
6. Agaliotis M., Fransen M., Bridgett L. et al. Risk factors associated with reduced work productivity among people with chronic knee pain // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1160–1169. DOI: 10.1016/j.joca.2013.07.005.

REFERENCES

1. Azovskova T.A., Vasyukov P.A., Budash D.S. On indicators of occupational morbidity in Samara Region. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;9:6–7. (In Russ.)
2. Druzhinin V.N., Suvorov V.G., Cherny A.N., Troinyakov S.N., Tukhtaev U.T. X-Ray densitometric aspects of diagnosis of ulnar epicondylitis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;60(1):19–24. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-19-24. (In Russ.)
3. Ermolina T.A., Martynova N.A., Kuzmin A.G. Features of morbidity from locomotory system diseases in medical staffers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;7:61–64. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-61-64. (In Russ.)
4. Suvidova T.A., Oleshchenko A.M., Kislitsyna V.V. Hygienic evaluation of work conditions and occupational morbidity of automobile transport workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;6:4–7. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-6-4-7. (In Russ.)
5. Izmerov I.F. (ed.) (2011). *Occupational Pathology: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. 784 p. (In Russ.)
6. Agaliotis M., Fransen M., Bridgett L. et al. Risk factors associated with reduced work productivity among people with chronic knee pain. *Osteoarthritis*

7. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013;25(1):114–118. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
8. Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment // *Biochem. Pharmacol.* 2012;83(3):315–323. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.09.018.
9. Fransen M., Bridgett L., March L. et al. The epidemiology of osteoarthritis in Asia // *Int. J. Rheum. Dis.* 2011;14(2):113–121.
10. Fransen M., Agaliotis M., Bridgett L., Mackey M.G. Hip and knee pain: role of occupational factors // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011;25(1):81–101. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.012.
11. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // *PMЖ.* 2012;27:1665.
12. Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом; под ред. О.М. Лесняк / Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2012. С. 24.
13. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Владимировна Н.Н., Вёрткин А.Л. Остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.* 2011;6(3):27–31.
14. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 № 1498-н. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1498.pdf (дата обращения: 30.03.2022).
15. Олюнин Ю.А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения // *PMЖ.* 2012;7:385–388.
16. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee // *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
17. Lane N.E., Brandt N.E., Hawker G. et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):478–482. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.013.
18. Рявкин С.Ю., Пономаренко Г.Н., Дробышев В.А. и др. Эффективность применения чрезкожной электростимуляции при дискогенных дорсопатиях поясничной локализации // *Вестн. восстановительной медицины.* 2012;5(1):2–10.
19. Герасименко М.А., Белецкий А.В. Диагностика и лечение повреждений и ортопедических заболеваний коленного сустава. Минск: Технология, 2010. 167 с.
20. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) // *Науч.-практ. ревматология.* 2011;1:50–57.
21. Lim A.Y.N., Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? // *Int. J. Rheum. Dis.* 2011;14:136–144. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
22. *Arthritis Care Res.* 2013;21(9):1160–1169. DOI: 10.1016/j.joca.2013.07.005.
7. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013;25(1):114–118. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
8. Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem. Pharmacol.* 2012;83(3):315–323. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.09.018.
9. Fransen M., Bridgett L., March L. et al. The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *Int. J. Rheum. Dis.* 2011;14(2):113–121.
10. Fransen M., Agaliotis M., Bridgett L., Mackey M.G. Hip and knee pain: role of occupational factors. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011;25(1):81–101. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.012.
11. Zotkin E.G., Shkireeva S.Yu. Features of management of patients with osteoarthritis in primary care setting. *Russian Medical Journal.* 2012;27:1665. (In Russ.)
12. Alekseeva L.I., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al.; Russian Association for Osteoporosis. (2012). *Clinical Guidelines for the Prevention and Management of Patients with Osteoporosis.* Yaroslavl: Litera. 24 p. (In Russ.)
13. Naumov A.V., Shamuilova M.M., Vladimirova N.N., Vertkin A.L. Osteoarthritis and cardiovascular diseases: a mere coincidence or an expected combination? *Topical Issues of Cardiovascular Diseases.* 2011;6(3):27–31. (In Russ.)
14. On approval of the standard of primary health care in osteoarthritis and similar clinical conditions: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2012 No. 1498-н. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1498.pdf (accessed 30.03.2022).
15. Olyunin Yu.A. Osteoarthritis. Topical issues of diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal.* 2012;7:385–388. (In Russ.)
16. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
17. Lane N.E., Brandt N.E., Hawker G. et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(5):478–482. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.013.
18. Ryavkin S.Yu., Ponomarenko G.N., Drobyshev V.A. et al. The effectiveness of transcutaneous electric nerve stimulation in discogenic dorsopathies of the lumbar region. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2012;5(1):2–10. (In Russ.)
19. Gerasimenko M.A., Beletskiy A.V. (2010). *Diagnosis and Treatment of Injuries and Orthopedic Diseases of the Knee Joint.* Minsk: Technology. 167 p. (In Russ.)
20. Zaytseva E.M., Alekseyeva L.I. The causes of pain in osteoarthrosis and the factors of disease progression (A review of literature). *Scientific and Practical Rheumatology.* 2011;1:50–57. (In Russ.)

22. Suri S., Walsh D.A. Osteochondral alterations in osteoarthritis // *Bone*. 2012;51(2):204–211. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.010.
23. Chu H., Li M.H., Juan S.H., Chiou W.Y. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motion sickness induced by rotary chair: a crossover study // *J. Altern. Complement Med.* 2012;18(5):494–500. DOI: 10.1089/acm.2011.0366.
24. Stein C., Dal Lago P., Ferreira J.B., Casali K.R., Plentz R.D.M. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects // *Auton. Neurosci.* 2011;165(2):205–208.
25. Kärkkäinen S.I., Pitkaniemi J., Silventoinen K. et al. Disability pension due to musculoskeletal diagnoses: importance of work-related factors in a prospective cohort study of Finnish twins // *Scand. J. Work Environ. Health.* 2013;39(4):343–350. DOI: 10.5271/sjweh.3345.
26. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 256 с.
27. McDermott I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee // *Br. J. Sports Med.* 2011;45(4):292–297. DOI: 10.1136/bjism.2010.081257.
28. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476–499. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
21. Lim A.Y.N., Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int. Rheum. Dis.* 2011;14:136–144. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
22. Suri S., Walsh D.A. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):204–211. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.010.
23. Chu H., Li M.H., Juan S.H., Chiou W.Y. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motion sickness induced by rotary chair: a crossover study. *J. Altern. Complement Med.* 2012;18(5):494–500. DOI: 10.1089/acm.2011.0366.
24. Stein C., Dal Lago P., Ferreira J.B., Casali K.R., Plentz R.D.M. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects. *Auton. Neurosci.* 2011;165(2):205–208.
25. Kärkkäinen S.I., Pitkaniemi J., Silventoinen K. et al. Disability pension due to musculoskeletal diagnoses: importance of work-related factors in a prospective cohort study of Finnish twins. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2013;39(4):343–350. DOI: 10.5271/sjweh.3345.
26. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. (2005). *Laser Doppler Flowmetry of Blood Microcirculation. Guidelines for Doctors*. Moscow: Medicine, 256 p. (In Russ.)
27. McDermott I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee. *Br. J. Sports Med.* 2011;45(4):292–297. DOI: 10.1136/bjism.2010.081257.
28. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476–499. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кармановская Светлана Александровна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3446-8018.

Шпагина Любовь Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0871-7551.

Дробышев Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7093-3071.

Котова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0724-1539.

Шпагин Илья Семенович – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana A. Karmanovskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3446-8018.

Lyubov A. Shpagina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0871-7551.

Viktor A. Drobyshev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7093-3071.

Olga S. Kotova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0724-1539.

Ilya S. Shpagin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3109-9811.

Lyudmila A. Panacheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Reha-

Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3109-9811.

Паначева Людмила Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Кузнецова Галина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7428-9159.

bilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Galina V. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7428-9159.



Экспериментальное изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на работоспособность изолированного сердца крысы

Г.И. Байкалов^{1,2}, Н.П. Леонов¹, П.Г. Мадонов^{1,2}, К.И. Ершов^{1,2}, Р.А. Князев², К.И. Бахарева¹, М.С. Солдатова¹

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время в клиническую практику внедрена новая фармакологическая технология тромболитической терапии с использованием иммобилизованных субтилизинов (ИмС). В экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность лечения тромботических заболеваний с помощью лекарственного препарата Тромбовазим, созданного на основе ИмС. Несмотря на то, что данный лекарственный препарат широко изучен как тромболитик, его плюрипотентные фармакологические свойства не были детально изучены.

Ц е л ь . Изучить работоспособность изолированного сердца крысы при коронарной перфузии ИмС.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследовании использована модель изолированного сердца крысы по Лангендорфу. В эксперимент было включено 50 крыс линии Вистар. Животные были разделены на 5 групп (по 10 особей в каждой): 1-я группа – контрольная (сердца, перфузируемые раствором Кребса – Хензеляйта) и 4 опытные группы – сердца, перфузируемые ИмС в 4 концентрациях 170, 340, 510 и 1020 ЕД/л соответственно. Оценивался показатель работоспособности изолированного сердца, отражающий фактическую работу сердечной мышцы и выражаемый как произведение частоты сердечных сокращений и силы ее сокращений в виде давления, развиваемого левым желудочком.

Р е з у л ь т а т ы . Не обнаружено отрицательного влияния ИмС на изменение работоспособности изолированного сердца крысы. Выявлена тенденция увеличения работоспособности в первые 5 мин применения ИмС. Достижение максимума и длительность этого эффекта зависит от концентрации ИмС в перфузируемом растворе. При концентрации 170 ЕД/л очевидный прирост эффекта обнаруживается с 10-й минуты, при более высоких концентрациях – с 5-й минуты. Длительность нарастания эффекта при применении доз 170–510 ЕД/л сохраняется до 20-й минуты, при применении ИмС в дозе 1020 ЕД/л – до 30-й минуты. Возврат показателей работоспособности к исходным значениям наблюдается при применении ИмС в дозе 170 ЕД/л на 30-й минуте, в дозе 340 ЕД/л – на 40-й минуте. При перфузии раствором ИмС в концентрациях 510 и 1020 ЕД/л к 40-й минуте эффект увеличения работоспособности ослабевает, но остается все же более высоким по сравнению с исходными показателями.

З а к л ю ч е н и е . Полученные экспериментальные данные показывают, что ИмС увеличивают работоспособность сердца. Данное обстоятельство позволит расширить применение лекарственного препарата Тромбовазим в условиях катастрофы коронарного кровообращения.

Ключевые слова: работоспособность сердца, иммобилизованные субтилизины, Тромбовазим, изолированное сердце.

Образец цитирования: Байкалов Г.И., Леонов Н.П., Мадонов П.Г., Ершов К.И., Князев Р.А., Бахарева К.И., Солдатова М.С. Экспериментальное изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на работоспособность изолированного сердца крысы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):57–71. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-57-71

Поступила в редакцию 26.04.2022
Прошла рецензирование 31.08.2022
Принята к публикации 10.09.2022

Автор, ответственный за переписку
Байкалов Герман Игоревич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: gbaikalov@yandex.ru

Received 26.04.2022
Revised 31.08.2022
Accepted 10.09.2022

Corresponding author
German I. Baikalov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: gbaikalov@yandex.ru

Experimental study of the immobilized subtilisins' effect on the performance of an isolated rat heart

G.I. Baikalov^{1,2}, N.P. Leonov¹, P.G. Madonov^{1,2}, K.I. Ershov^{1,2}, R.A. Knyazev², K.I. Bakhareva¹, M.S. Soldatova¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Currently, a new pharmacological technology of thrombolytic therapy using immobilized subtilisins (ISs) has been introduced into clinical practice. Experimental and clinical studies have shown the high efficacy and safety of the treatment of thrombotic diseases using the drug Thrombovasim[®], created on the basis of ISs. Although this drug has been widely studied as a thrombolytic, its pluripotent pharmacological properties have not been studied in detail.

Aim. To study the performance of an isolated rat heart under the coronary perfusion with ISs.

Materials and methods. The Langendorff's perfused heart model was used in the study. The experiment included 50 Wistar rats. Animals were divided into 5 groups (10 animals each): group 1 – control (hearts perfused with Krebs-Henseleit solution) and 4 experimental groups – hearts perfused with ISs at 4 concentrations of 170, 340, 510 and 1020 IU/l respectively. The performance indicator of an isolated heart was assessed, reflecting the actual work of the heart muscle and expressed as the product of the heart rate and the strength of its contractions in the form of the pressure developed by the left ventricle.

Results. No negative ISs effect on the performance of the isolated rat heart was found. A tendency to increase the performance in the first 5 minutes of using ISs was revealed. The achievement of the maximum and the duration of this effect depend on the ISs contents in perfusate. At a concentration of 170 IU/l, an obvious increase in the effect is found from the 10th minute, at higher concentrations – from the 5th minute. The duration of the increasing performance effect when using doses of 170–510 IU/l is maintained up to the 20th minute, when using ISs at a dose of 1020 IU/l – up to the 30th minute. The return of the performance indicators to the baseline values is observed at the 30th minute, at a dose of 340 IU/l – at the 40th minute. When perfused with a solution of ISs at concentrations of 510 and 1020 IU/l, by the 40th minute, the effect of increasing performance weakens, but the parameters still remain at higher levels as compared to those at baseline.

Conclusion. The experimental data obtained show that ISs increase the performance of the heart. This circumstance will allow expanding the use of the drug Thrombovasim[®] in a catastrophe of the coronary circulation.

Keywords: heart performance, immobilized subtilisins, Thrombovasim[®], isolated heart.

Citation example: Baikalov G.I., Leonov N.P., Madonov P.G., Ershov K.I., Knyazev R.A., Bakhareva K.I., Soldatova M.S. Experimental study of the immobilized subtilisins' effect on the performance of an isolated rat heart. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):57–71. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-57-71

ВВЕДЕНИЕ

Для экспериментальных исследований сердечно-сосудистой системы существуют различные модели. Одной из них является модель перфузии изолированного сердца крысы. Данная модель позволяет детально исследовать физиологические и биохимические процессы в органе, а также внешние воздействия на него в условиях отсутствия системных нейрогенных и гуморальных факторов регуляции работы сердца. Одной из моделей изолированного сердца является метод Лангендорфа (O. Langendorff) [1]. Принцип работы сердца по Лангендорфу заключается в том, что перфузионный раствор поступает в аорту через канюлю. Аортальный клапан закрывается за счет давления в аорте, и перфузионный

INTRODUCTION

There are various models for experimental studies of the cardiovascular system. One of them is the isolated perfused heart model. This model makes it possible to study in detail the physiological and biochemical processes in the organ, as well as the external influences in the absence of systemic neurogenic and humoral factors regulating the work of the heart. One of the isolated heart models is the Langendorff's technique (O. Langendorff) [1]. The principle of the heart according to Langendorff is that the perfusion solution enters the aorta through a cannula. The aortic valve closes due to the pressure in the aorta, and the perfusion solution enters only the coronary arteries. After passing the micro-circulatory bed of the heart, the solution is col-

раствор поступает только в коронарные артерии. Пройдя микроциркуляторное русло сердца, раствор собирается по системе вен сердца в коронарный синус и далее поступает в правое предсердие. На рис. 1 представлена схема установки для работы на изолированном по Лангендорфу сердце крысы.

Движение перфузионного раствора по изолированному сердцу практически полностью моделирует коронарную перфузию миокарда и позволяет оценивать влияние исследуемых препаратов на многочисленные физиологические и биохимические параметры работы сердца. Это обстоятельство дает основания для проведения как скрининговых, так и прецизионных фармакологических исследований лекарственных препаратов [2–7]. В настоящее время в клиническую практику внедрена новая фармакологическая технология тромболитической терапии с использованием иммобилизованных субтилизинов (ИМС). В экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность лечения тромботических заболе-

lected through the heart venous system into the coronary sinus, and then enters the right atrium. Fig. 1 shows an apparatus unit diagram for working on the Langendorff-isolated perfused rat heart.

The movement of the perfusion solution through the isolated heart almost completely simulates the coronary perfusion of the myocardium and makes it possible to evaluate the effect of the studied drugs on numerous physiological and biochemical parameters of the heart. This circumstance provides grounds for conducting both screening and precision pharmacological studies of drugs [2–7]. Currently, a new pharmacological technology of thrombolytic therapy using immobilized subtilisins (ISs) has been introduced into clinical practice. Experimental and clinical studies have shown high efficacy and safety in the treatment of thrombotic diseases with the use of the drug Thrombovasim[®], created on the basis of ISs [8–10]. This drug has been widely studied as a thrombolytic, but its pluripotent pharmacological properties have not been studied in detail. This circumstance was the basis for carrying out experimental work to study the effect of ISs on the work of an isolated heart.

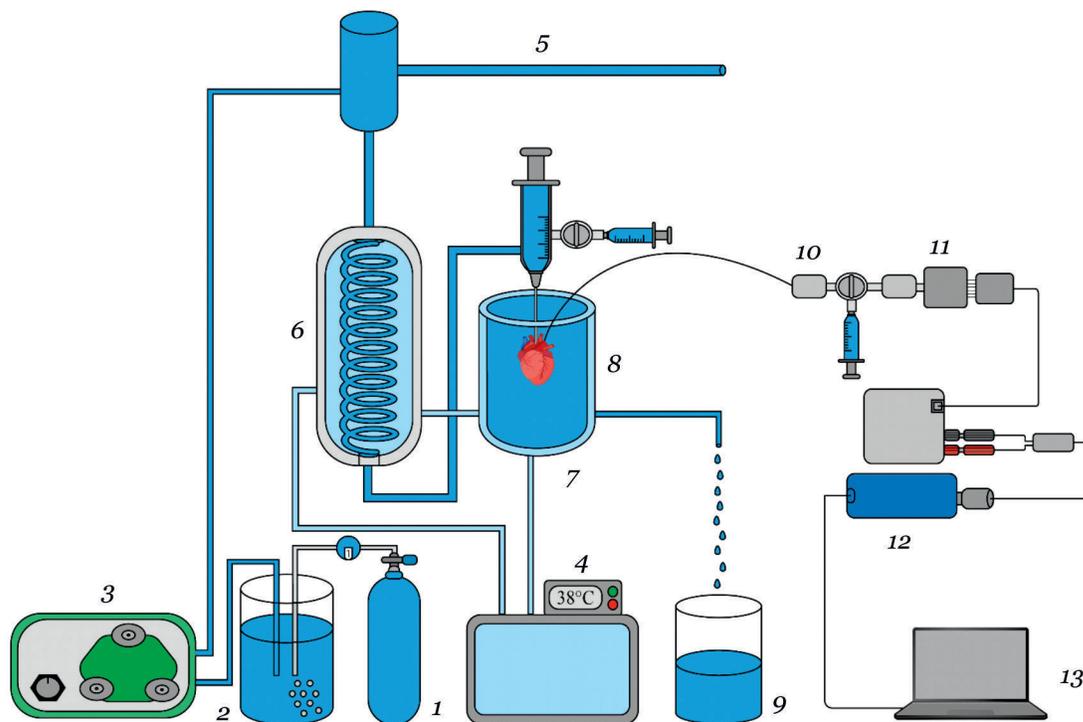


Рис. 1. Схема установки для перфузии изолированного сердца крысы: 1 – карбоген; 2 – емкость с перфузионным раствором; 3 – перильстатический насос; 4 – термостатическая водяная баня; 5 – мерная трубка; 6 – нагревательная спираль; 7 – ванночка для сердца; 8 – сердце; 9 – емкость для сбора оттекающего перфузата; 10 – катетер с латексным баллончиком; 11 – цифровой датчик давления; 12 – аналогово-цифровой преобразователь; 13 – персональный компьютер

Fig. 1. Langendorff apparatus setup diagram for perfusion of the isolated rat heart: 1 – carbogen; 2 – container with perfusion solution; 3 – peristaltic pump; 4 – thermostatic water bath; 5 – measuring tube; 6 – heating coil; 7 – heart bath; 8 – heart; 9 – container for collecting the outflowing perfusate; 10 – catheter with a latex balloon; 11 – digital pressure sensor; 12 – analog-to-digital converter; 13 – personal computer

ваний с помощью лекарственного препарата Тромбовазим, созданного на основе ИмС [8–10]. Данный лекарственный препарат широко изучен как тромболитик, но его плюрипотентные фармакологические свойства не были детально изучены. Это обстоятельство явилось основанием для проведения экспериментальных работ по изучению влияния ИмС на работу изолированного сердца.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить работоспособность изолированного сердца крысы под воздействием коронарной перфузии ИмС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчет выборки проведен в соответствии с рекомендациями по определению размера выборки для доклинических исследований на лабораторных животных [11]. Согласно расчетам для проведения исследования необходимый размер выборки составил 10 животных в группе, что для 5 групп эквивалентно 50 животным и соответствует 80 % мощности и 5 % статистической значимости.

Лабораторные животные. Эксперименты по изучению влияния ИмС на работоспособность сердца были выполнены *ex vivo* на 50 изолированных сердцах крыс-самцов линии Вистар. Если после торакотомии при визуальном осмотре у животных обнаруживались патологические изменения в легких, избыточное накопление жира в сердце, такие сердца были исключены из эксперимента. Эксперимент предусматривал формирование 5 групп (10 животных в каждой) по составу раствора, которым осуществлялась перфузия изолированного сердца:

1. Контрольная группа – перфузия раствором Кребса – Хензеляйта.
2. Опытная группа 1 – перфузия раствором ИмС в концентрации 170 ЕД/л.
3. Опытная группа 2 – перфузия раствором ИмС в концентрации 340 ЕД/л.
4. Опытная группа 3 – перфузия раствором ИмС в концентрации 510 ЕД/л.
5. Опытная группа 4 – перфузия раствором ИмС в концентрации 1020 ЕД/л.

Методология эксперимента. Показатель работоспособности изолированного сердца (P) отражает фактическую работу сердечной мышцы и выражается как произведение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и силы ее сокращений в виде давления, развиваемого левым желудочком (ДЛЖ)

$$P (\text{мм рт. ст.} \cdot \text{мин}^{-1}) = \text{ЧСС} \cdot \text{ДЛЖ}.$$

AIM OF THE RESEARCH

To study the performance of an isolated rat heart under the coronary perfusion with ISs.

MATERIALS AND METHODS

The sample calculation was carried out in accordance with the recommendations for determining the sample size for preclinical studies on laboratory animals [11]. According to the calculations for the study, the required sample size was 10 animals per group, which for 5 groups is equivalent to 50 animals and corresponds to 80% power and 5% statistical significance.

Laboratory animals. Experiments to study the ISs effect on the performance of the heart were carried out *ex vivo* on 50 isolated hearts of male Wistar rats. If on thoracotomy the visual examination of the animals revealed pathological changes in the lungs, an excessive accumulation of fat in the heart, such hearts were excluded from the experiment. The experiment involved the formation of 5 groups (10 animals each) according to the composition of the solution used to perfuse the isolated heart:

1. Control group – perfusion with Krebs-Henseleit solution.
2. Experimental group 1 – perfusion with an ISs solution at a concentration of 170 IU/l.
3. Experimental group 2 – perfusion with an ISs solution at a concentration of 340 IU/l.
4. Experimental group 3 – perfusion with an ISs solution at a concentration of 510 IU/l.
5. Experimental group 4 – perfusion with an ISs solution at a concentration of 1020 IU/l.

Methodology of the experiment. The performance indicator of an isolated heart (P) reflects the actual work of the heart muscle and is expressed as the product of the heart rate (HR) and the strength of its contractions in the form of the pressure developed by the left ventricle (LVP)

$$P (\text{mm Hg} \cdot \text{min}^{-1}) = \text{HR} \cdot \text{LVP}.$$

Coronary perfusion was performed according to the Langendorff method at a constant pressure of 80 mm Hg [1]. The stock solvent and control perfusion preparation was the Krebs-Henseleit solution (pH – 7.4, temperature – 37.5°C). Cardiac oxygenation was provided by saturation of the perfusion solution with carbogen (95% O₂ and 5% CO₂). The isolated heart worked for at least 15 min without recirculation of the perfusion solution until constant pressure in the left ventricle and the rate of contractions were established. Then, the studied component was added to the perfusion solution, and the heart worked in the recirculation mode for 40 min. There

Коронарная перфузия проводилась по методике Лангендорфа при постоянном давлении 80 мм рт. ст. [1]. Базовым растворителем и контрольным перфузионным препаратом был раствор Кребса – Хензеляйта (рН – 7.4, температура – 37.5 °С). Оксигенация сердца обеспечивалась насыщением перфузионного раствора карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Выделенное сердце работало не менее 15 мин без рециркуляции перфузионного раствора до установления постоянных показателей давления в левом желудочке и частоты сокращений. Затем в перфузионный раствор вносили исследуемый компонент, и сердце работало в режиме рециркуляции в течение 40 мин. Предусмотрено 6 контрольных точек для регистрации параметров ЧСС и ДЛЖ: начало перфузии исследуемым препаратом – точка 0, далее 5, 10, 20, 30, 40-я минуты перфузии. Запись и регистрация показателей ЧСС и ДЛЖ осуществлялась при помощи программы DiSCO 3.46.1.1 (ООО «Мотор-Мастер», Россия). Фрагмент записи представлен на рис. 2.

Для подсчета ЧСС на графике отмеряли 6 с и определяли, сколько пиков максимального давления в левом желудочке осуществляется за данный промежуток времени (см. рис. 2). Далее пересчет производили в минуты (уд./мин). Для регистрации ДЛЖ в левом предсердии за ушком делали разрез, затем через него вводили латексный баллончик, который наполняли изотоническим раствором хлорида натрия до необходимого объема и соединяли с цифровым датчиком давления. Далее сигнал посту-

are 6 test points specified for recording heart rate and LVP parameters: the beginning of perfusion with the test drug – point 0, then 5, 10, 20, 30, 40 minutes of perfusion. Recording and registration of heart rate and LVP parameters were carried out using a DiSCO 3.46.1.1 program (Motor-Master LLC, Russia). A fragment of the recording is shown in Fig. 2.

To calculate the heart rate, 6 s were measured on the graph and it was determined how many peaks of the maximum pressure in the left ventricle occurred during a given period of time (see Fig. 2). Further recalculation was carried out in minutes (beats/min). To register the LVP, an incision was made behind the left atrial appendage, then a latex balloon was inserted through it, which was filled with isotonic sodium chloride solution to the required volume and connected to a digital pressure sensor. Next, the signal went to an analog-to-digital converter and then to a personal computer (see Fig. 1). Firstly, the balloon was inserted into the atrial cavity, and then through the mitral valve into the cavity of the left ventricle. The volume of liquid supplied to the balloon was determined on the graph along the lower border of the red vertical scale up to the mark equal to 0.25 V. Data on the strength of contraction of the left ventricle are presented as voltage in volts (peak height), measured on a DiSCO 2 oscilloscope (Motor-Master LLC, Russia). A conversion factor ($k = 0.0093$) is provided to convert LVP data from volts to millimeters of mercury based on the calibration of the digital pressure transducer. At the end of

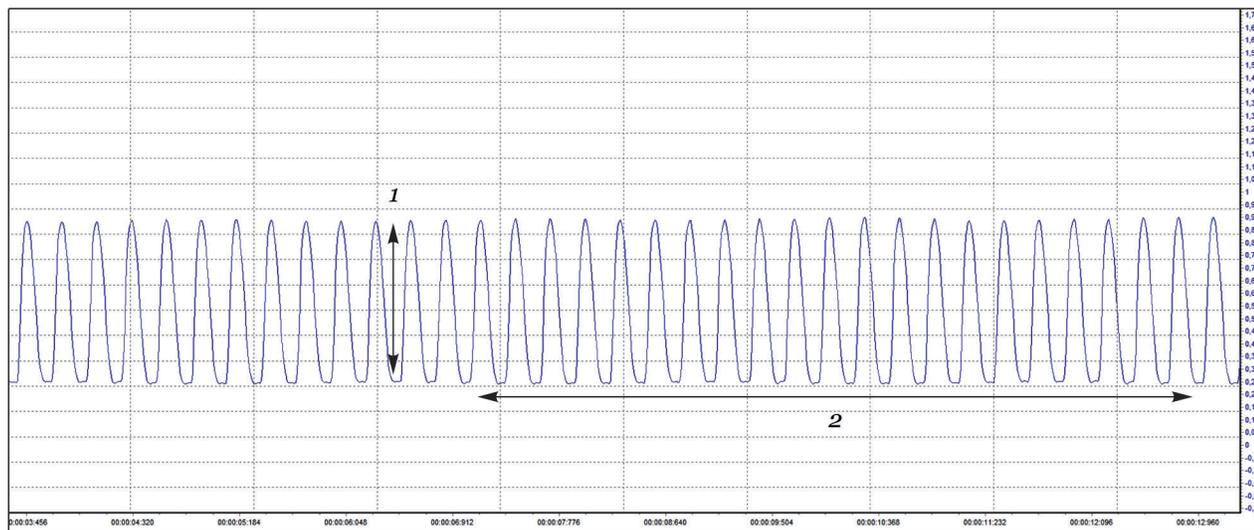


Рис. 2. Фрагмент записи осциллограммы работы левого желудочка: 1 – максимальное давление, создаваемое левым желудочком; 2 – участок записи для определения количества пиков максимального давления левого желудочка для расчета частоты сокращений сердца в 1 мин

Fig. 2. A fragment of the oscillogram recording of the left ventricle: 1 – the maximum pressure developed by the left ventricle; 2 – site of the recording to determine the number of peaks of the maximum pressure of the left ventricle to calculate the heart rate in 1 min

пал на аналогово-цифровой преобразователь и затем на персональный компьютер (см. рис. 1). Баллончик вводили сначала в полость предсердия, а затем через митральный клапан – в полость левого желудочка. Объем жидкости, подаваемый в баллончик, определяли на графике по нижней границе красной вертикальной шкалы до отметки, равной 0.25 В. Данные о силе сокращения левого желудочка представлены как напряжение в вольтах (высота пика), измерявшееся на осциллографе DiSco 2 (ООО «Мотор-Мастер», Россия). Для перевода данных ДЛЖ из вольт в миллиметры ртутного столба предусмотрен коэффициент пересчета ($k = 0.0093$) на основе калибровки цифрового датчика давления. По окончании эксперимента полученные данные высоты пика вносили в таблицу Excel, и программа автоматически пересчитывала значения из вольт в миллиметры ртутного столба.

Исследуемый препарат. ИмС представляют собой фармацевтическую субстанцию лекарственного препарата Тромбовазим с ферментативной активностью 5400 ЕД в грамме сухого вещества (производитель – АО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», Новосибирск, Россия). Исследуемый препарат – лиофилизированный порошок светло-желтого цвета, легко растворяющийся в кристаллоидных и коллоидных растворах.

Методы статистической обработки. Статистический анализ данных проведен с использованием программ MedCalc 11.3.3 (MedCalc Software), STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Office Excel 2007. Показатели работоспособности в группах на этапах исследования, а также разность показателей работоспособности между контрольными точками (этапами) исследования (ΔT) представлены как среднее и стандартное отклонение или как медианные и межквартильные диапазоны. Проверка нормальности распределения количественных признаков проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для данных, имеющих нормальное распределение, использовался F-тест для проверки предположения об однородности дисперсий. Для межгруппового сравнения повторных измерений использован дисперсионный анализ повторных измерений (RM-ANOVA). Учитывая, что часть данных имела отличное от нормального распределение и некоторые данные показывали негомогенность дисперсий, перед проведением RM-ANOVA выполнена логарифмическая трансформация данных. При проведении RM-ANOVA оценивался коэффициент сферичности Гринхауса – Гейссера, который использован в качестве поправочного коэффициента, примененного к степеням свободы, используемым для рас-

the experiment, the obtained peak height data were entered into an Excel spreadsheet, and the program automatically recalculated the values from volts to millimeters of mercury.

The investigational drug. ISs is a pharmaceutical substance of the drug Thrombovasim[®] with an enzymatic activity of 5400 IU per gram of dry matter (manufactured by Siberian Center for Pharmacology and Biotechnology JSC, Novosibirsk, Russia). The test drug is a light yellow lyophilized powder, easily soluble in crystalloid and colloid solutions.

Statistical processing methods. Statistical data analysis was carried out using MedCalc 11.3.3 (MedCalc Software), STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.) and Microsoft Office Excel 2007. Performance indicators in groups at the stages of the study, as well as the difference in performance indicators between test points (stages) of the study (ΔT) are presented as mean and standard deviation or as median and interquartile ranges. Checking the normality of the distribution of quantitative variables was carried out using the Shapiro-Wilk test. For normally distributed data, an F-test for homogeneity of the variances was used. Repeated-measure analysis of variance (RM-ANOVA) was used for the intergroup comparison. Considering that some of the data had a different distribution from normal and some data showed inhomogeneity of variances, a logarithmic transformation of the data was performed before RM-ANOVA. During the RM-ANOVA the Greenhouse-Geisser sphericity index was estimated, which is used as a correction factor applied to the degrees of freedom used to calculate the p for the observed value of F . The results of RM-ANOVA are presented as an intergroup effects – BSE (Between-Subjects Effect – difference between groups) and intragroup effects – WSE (Within-Subjects Effect, while F – difference between measurements and $G \cdot F$ – difference between measurements depending on group membership). After RM-ANOVA, post hoc analyses were performed in the presence of significant ($p < 0.05$) intergroup and intragroup effects. The Friedman test was used for intragroup analysis repeated measurements followed by posteriori comparison using the Wilcoxon test with the Bonferroni correction for p value. The Kruskal-Wallis test was used for intergroup analysis of quantitative indicators, followed by a posteriori comparison using the Conover-Iman test.

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 and Fig. 3 shows the values of the heart performance indicator during perfusion of an isolated heart with ISs solution at the studied concentration and the Krebs-Henseleit buffer at the stages

чета значения p для наблюдаемого значения F . Результаты RM-ANOVA представлены как межгрупповой эффект – BSE (разница между группами) и внутригрупповые эффекты – WSE (F – разница между измерениями и $G \cdot F$ – разница между измерениями в зависимости от принадлежности к группе). После проведения RM-ANOVA при наличии значимых ($p < 0.05$) межгрупповых и внутригрупповых эффектов выполнены post hoc анализы. Тест Фридмана использовался для внутригруппового анализа повторных измерений с последующим апостериорным сравнением с помощью теста Вилкоксона с применением поправки Бонферрони к значению p , тест Краскела – Уоллиса – для межгруппового анализа количественных показателей с последующим апостериорным сравнением с помощью теста Коновера – Имана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и на рис. 3 представлены значения показателя работоспособности при перфузии изолированного сердца раствором ИмС в исследуемых концентрациях и раствором Кребса – Хензеляйта на этапах исследования. По результатам дисперсионного анализа повторных измерений не выявлено различий работоспособности между группами, но имелось различие показателей на этапах исследования внутри групп, а также различие

of the study. According to the results of the analysis of variance of repeated measurements, there were no differences in the heart performance between groups, but there were differences in indicators at the stages of the study within the groups, as well as a difference in changes in the performance at the stages of the study, depending on the group the animal belongs to.

Analyzing the obtained data, one can note a tendency to an increase in the performance of the heart from the first minutes of perfusion with the ISs solution and reaching its maximum values at the 20th minute when using doses of 170, 340 and 510 IU/l. In the group of perfusion with ISs at a concentration of 1020 IU/l, the maximum peak of the increase in the performance was observed at the 30th minute of the study. A small increase in the performance in the control group by the 20th minute of perfusion is explained by the effect of reperfusion of the heart.

We have calculated the increase (difference) in the performance indicator (ΔT) of the studied groups at the stages of the study and compared it with the control group (Table 2).

When evaluating the overall increase in myocardial performance throughout the experiment (from 0 to 40 min of perfusion), no differences were found between the groups (Fig. 4), which confirms the data of the statistical analysis using the presented above RM-ANOVA.

Таблица 1. Показатели работоспособности сердца (мм рт. ст. · мин⁻¹)
Table 1. Cardiac performance indicators (mm Hg · min⁻¹)

Группа Group	0 мин 0 min	5 мин 5 min	10 мин 10 min	20 мин 20 min	30 мин 30 min	40 мин 40 min	p
ИмС 170 ЕД/л ISs 170 IU/l ($n = 10$)	17 115 ± 3113	17 847 ± 3062	19 100 ± 3233*	19 896 ± 4120*	18 396 ± 2997	17 248 ± 2354	<0.001†
ИмС 340 ЕД/л ISs 340 IU/l ($n = 10$)	17 484 ± 3585	19 142 ± 3590*	20 329 ± 3872*	21 858 ± 3548*	19 712 ± 3355*	18 048 ± 3005	<0.001†
ИмС 510 ЕД/л ISs 510 IU/l ($n = 10$)	17 073 ± 5073	17 917 ± 4606*	19 085 ± 4954*	19 580 ± 5485*	18 774 ± 5015*	17 752 ± 4510*	<0.001†
ИмС 1020 ЕД/л ISs 1020 IU/l ($n = 10$)	16 965 ± 4308	18 268 ± 4757*	18 928 ± 4386*	19 696 ± 4267*	20 081 ± 4369*	19 151 ± 4788*	<0.001†
Контроль Control ($n = 10$)	15 928 ± 1529	16 032 ± 1537	16 839 ± 1680*	16 959 ± 1712*	16 937 ± 1661*	16 833 ± 1618*	<0.001†
p	0.91*	0.45*	0.37*	0.13*	0.35*	0.76**	

П р и м е ч а н и я : Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; RM-ANOVA: коэффициент сферичности Гринхауса – Гейссера = 0.696; BSE-G: $F = 0.72$, $p = 0.584$; WSE-F: $F = 46.32$, $p < 0.001$; WSE-F · G: $F = 3.1$, $p < 0.001$.

* ANOVA; ** тест Краскела – Уоллиса; † тест Фридмана; * $p < 0.0083$ тест Вилкоксона для парных выборок (сравнение с начальным этапом).

Notes: Data are presented as mean ± standard deviation; RM-ANOVA: Greenhouse-Geisser sphericity index = 0.696; BSE-G: $F = 0.72$, $p = 0.584$; WSE-F: $F = 46.32$, $p < 0.001$; WSE-F · G: $F = 3.1$, $p < 0.001$.

* ANOVA; ** Kruskal-Wallis test; † Friedman test; * $p < 0.0083$ Wilcoxon test for paired samples (comparison with baseline).

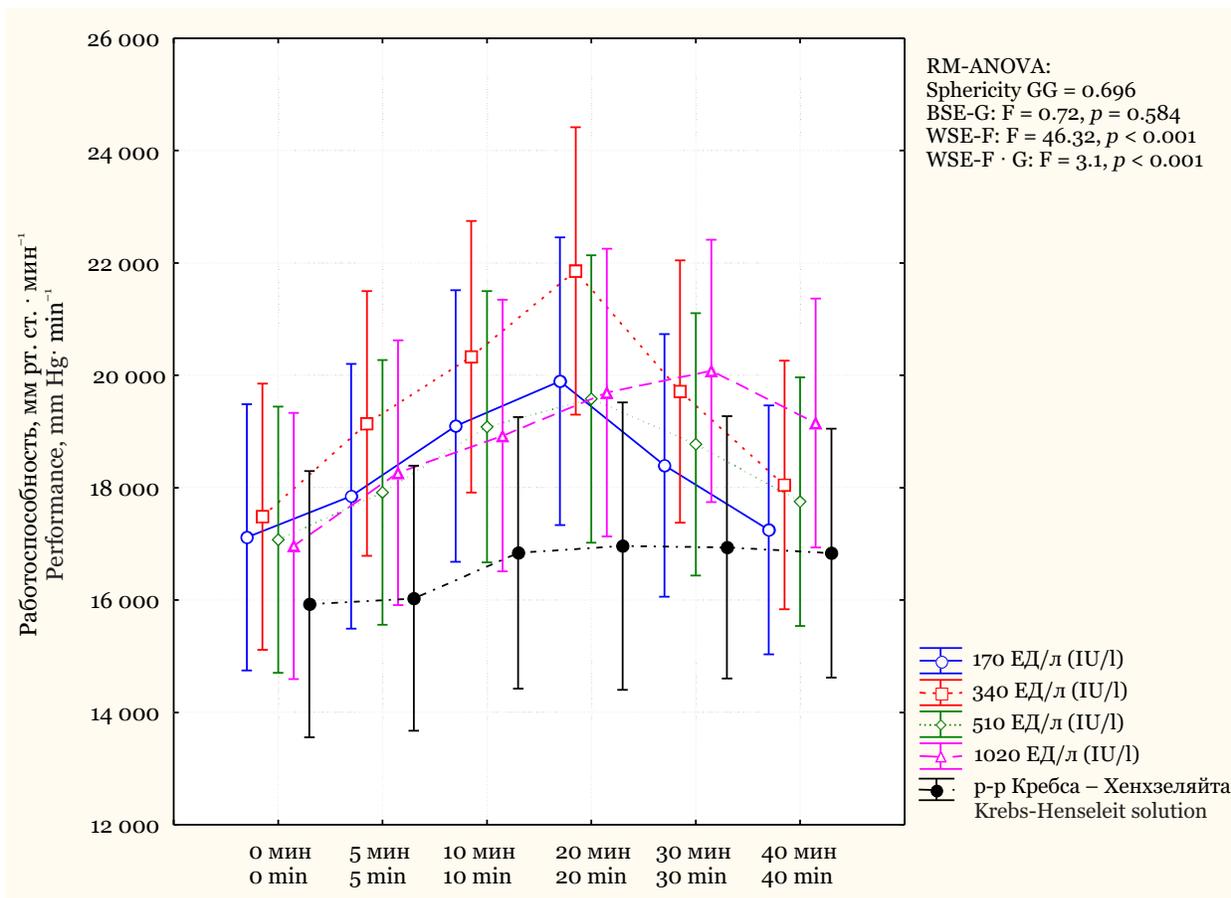


Рис. 3. Динамика работоспособности изолированного сердца в группах исследования
Fig. 3. The dynamics of the performance of an isolated heart in the study groups

изменения работоспособности на этапах исследования в зависимости от принадлежности к группе.

Анализируя полученные данные, можно отметить тенденцию к увеличению работоспособности сердца с первых минут перфузии раствором ИмС и достижением ее максимальных значений на 20-й минуте при применении доз 170, 340 и 510 ЕД/л. В группе перфузии ИмС в концентрации 1020 ЕД/л максимальный пик увеличения работоспособности наблюдался на 30-й минуте исследования. Небольшой прирост работоспособности в контрольной группе к 20-й минуте перфузии объясняется эффектом реперфузии сердца.

Нами проведен расчет прироста (разности) показателя работоспособности (ΔT) исследуемых групп на этапах исследования и его сравнение с контрольной группой (табл. 2).

При оценке общего прироста работоспособности миокарда на протяжении всего эксперимента (с 0-й по 40-ю минуту перфузии) не выявлено различий между группами (рис. 4), что подтверждают данные статистического анализа методом RM-ANOVA, представленного выше.

Along with this, the analysis of the dynamics of the increase in the myocardial performance at the stages of the study shows the difference between the experimental and control groups. Fig. 5 shows the increase in the performance from the 0th to the 5th minute of perfusion. In all experimental groups, there is a marked increase in the performance compared with the control group ($p < 0.05$), which is due to a large LVP increase in the experimental groups compared with the control group ($p < 0.0006$ according to the Kruskal-Wallis test) and characterizes the onset of a positive inotropic effect of ISs.

In the periods from the 5th to the 10th and from the 10th to the 20th minute of perfusion, there were no differences in the dynamics of the performance between the experimental and control groups (Fig. 6 and 7). This is explained by a decrease in the heart rate ($p = 0.0001$ and $p = 0.028$ according to the Kruskal-Wallis test) in response to a more pronounced LVP increase ($p = 0.0001$ and $p = 0.0024$ according to the Kruskal-Wallis test) in the experimental groups compared with the control group, and indicates the preservation of a positive inotropic effect of ISs.

Таблица 2. Разность (ΔT) изменения работоспособности в опытных и контрольной группах на этапах исследования**Table 2.** Difference (ΔT) of changes in the heart performance in the experimental and control groups at the stages of the study

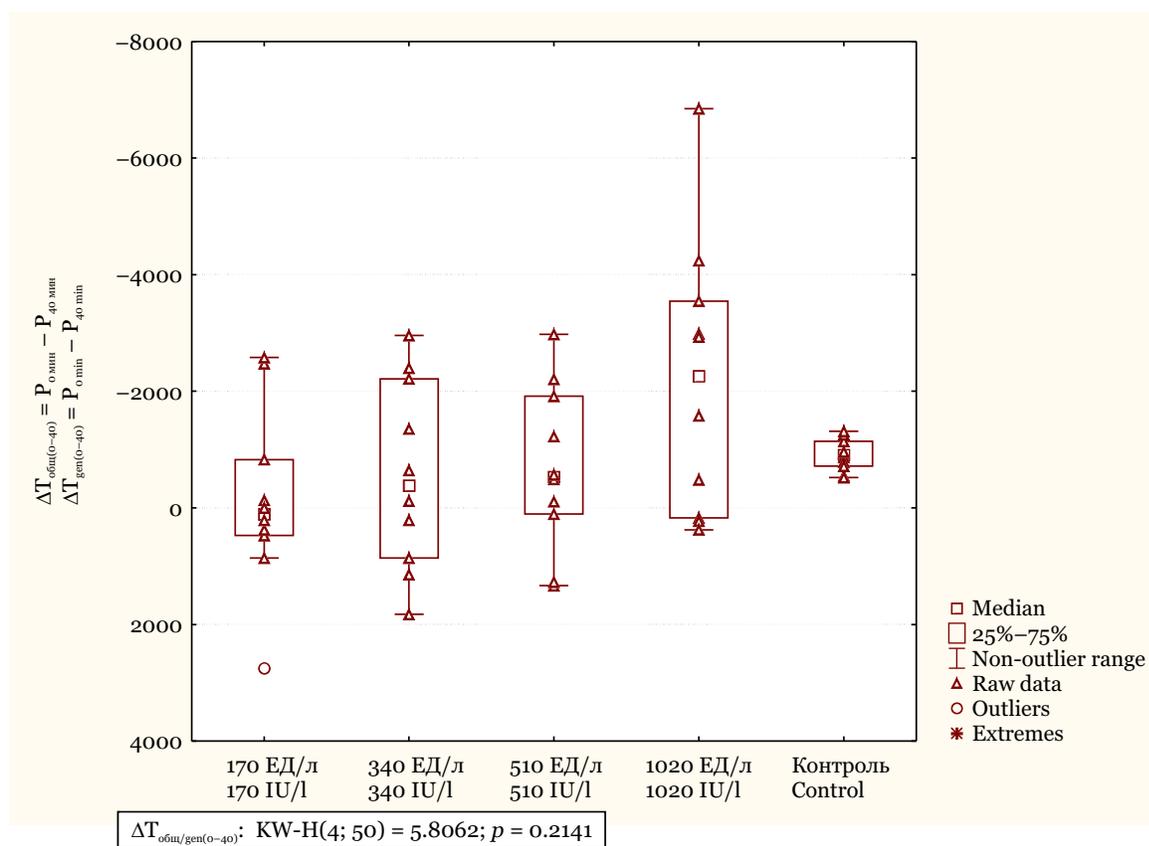
Группа Group	$\Delta T_{1(0-5)}$	$\Delta T_{2(5-10)}$	$\Delta T_{3(10-20)}$	$\Delta T_{4(20-30)}$	$\Delta T_{5(30-40)}$	$\Delta T_{\text{общ}(0-40)}$
ИмС 170 ЕД/л ISs 170 IU/l (n = 10)	-991 (-2628; 645) [#]	-1070 (-1505; -430)	-1151 (-2473; 1290)	1339 (742; 2036) [#]	1226 (161; 1699) [#]	108 (-828; 473)
ИмС 340 ЕД/л ISs 340 IU/l (n = 10)	-1452 (-2258; -1075) [#]	-1263 (-1806; -323)	-1285 (-1677; -1075)	2387 (2043; 2581) [#]	1817 (1237; 2194) [#]	-382 (-2215; 860)
ИмС 510 ЕД/л ISs 510 IU/l (n = 10)	-672 (-2022; -323) [#]	-968 (-1484; -408)	59 (-1355; 538)	1253 (-215; 1656) [#]	1285 (43; 1656) [#]	-532 (-1914; 108)
ИмС 1020 ЕД/л ISs 1020 IU/l (n = 10)	-1075 (-2032; -430) [#]	-554 (-1290; -54)	-962 (-1290; -548)	-860 (-1086; 710)	1188 (54; 2462) [#]	-2258 (-3548; 172)
Контроль Control (n = 10)	48 (-339; 113)	-869 (-1051; -661)	-100 (-250; 0)	67 (-120; 147)	49 (-16; 253)	-906 (-1142; -716)
p	0.0077*	0.64*	0.06*	0.0001*	0.016*	0.21*

П р и м е ч а н и я : Данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиль).

[#] p < 0.05 тест Коновера – Инмана (сравнение с контрольной группой); * тест Краскела – Уоллиса.

N o t e s : Data are presented as median (25th; 75th percentile).

[#] p < 0.05 Conover-Inman test (comparison with the control group); * Kruskal-Wallis test.

**Рис. 4.** Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах в интервале с 0-й по 40-ю минуту перфузии ($\Delta T_{\text{общ}(0-40)}$)**Fig. 4.** The increase of the heart performance in the experimental and control groups from the 0th to the 40th minute of perfusion ($\Delta T_{\text{ген}(0-40)}$)

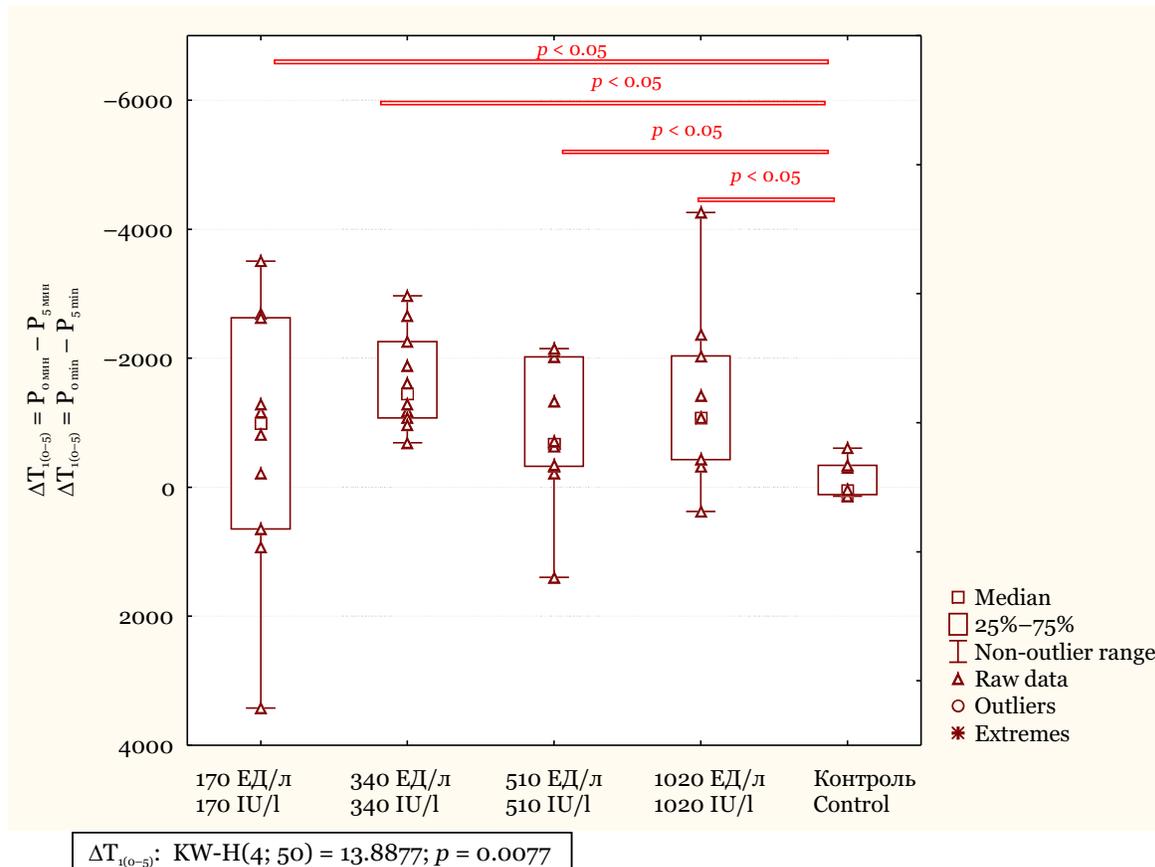


Рис. 5. Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах в течение первых 5 минут перфузии ($\Delta T_{i(0-5)}$)
Fig. 5. The increase of the performance in the experimental and control groups during the first 5 minutes of perfusion ($\Delta T_{i(0-5)}$)

Наряду с этим, анализ динамики прироста работоспособности миокарда на этапах исследования показывает различие между опытными и контрольной группами. На рис. 5 представлен прирост работоспособности за период с 0-й по 5-ю минуту перфузии. Во всех опытных группах отмечается выраженный прирост работоспособности по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$), что обусловлено большим приростом ДЛЖ в опытных группах по сравнению с контрольной ($p < 0.0006$ по данным теста Краскела – Уоллиса) и характеризует начало положительного инотропного действия ИмС.

В периоды с 5-й по 10-ю и с 10-й по 20-ю минуты перфузии различий в динамике работоспособности между опытными и контрольной группами не выявлено (рис. 6 и 7). Это объясняется снижением ЧСС ($p = 0.0001$ и $p = 0.028$ по данным теста Краскела – Уоллиса) в ответ на больший прирост ДЛЖ ($p = 0.0001$ и $p = 0.0024$ по данным теста Краскела – Уоллиса) в опытных группах по сравнению с контрольной и свидетельствует о сохранении положительного инотропного эффекта ИмС.

In the interval from the 20th to the 30th minute of perfusion (Fig. 8), in groups with perfusate IS concentrations of 170, 340 and 510 IU/l, and in the interval from the 30th to the 40th minute of perfusion in all experimental groups (Fig. 9), we revealed a negative dynamics of the increase in the heart performance compared with the control group ($p < 0.05$). These changes are characterized by a decrease in LVP ($p = 0.001$ and $p = 0.03$ according to the Kruskal-Wallis test) and its return to baseline, which characterizes a dose-dependent regression of the positive inotropic effect caused by ISs.

The study did not reveal any negative effect of ISs on the change in the performance of the isolated rat heart. On the contrary, there was a tendency to increase the performance in the first 5 minutes of ISs using. The achievement of the maximum and the duration of this effect depend on the ISs concentration in the perfused solution. At a concentration of 170 IU/l, an obvious increase in the effect is found from the 10th minute, at higher concentrations – from the 5th minute. The duration of the effect rising with the administration of ISs at doses of 170–510 IU/l lasts up to the 20th minute, at a dose of 1020 IU/l – up to the 30th minute. Then there is a

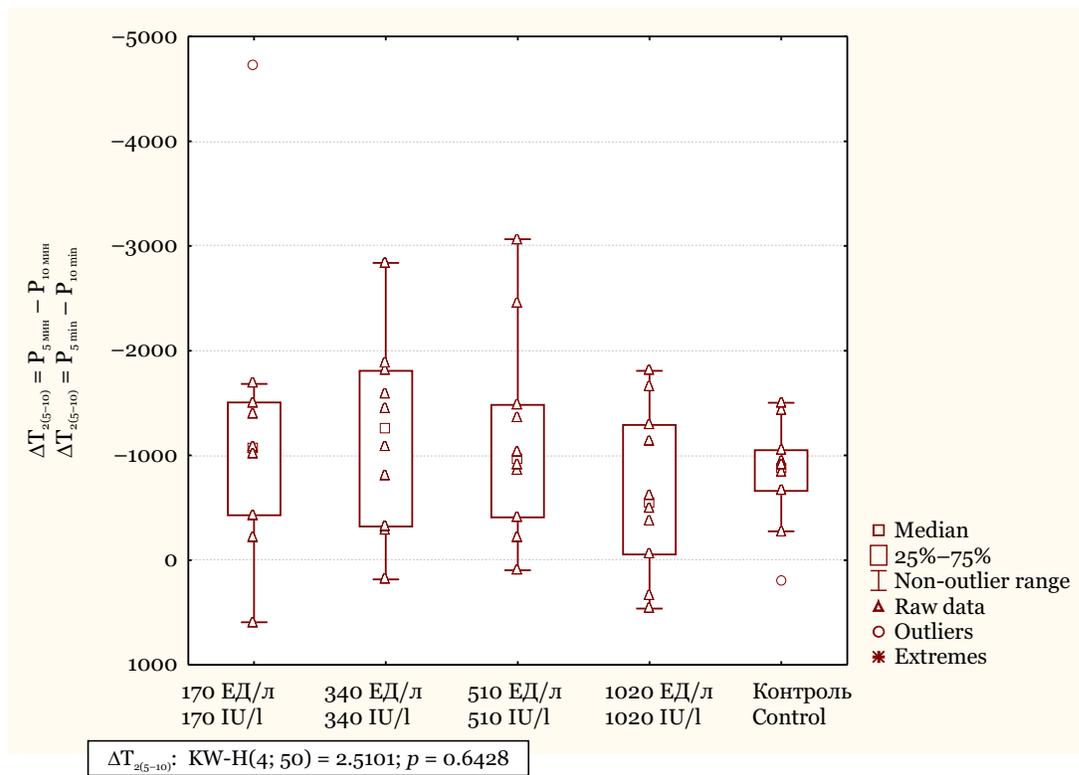


Рис. 6. Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах с 5-й по 10-ю минуту перфузии ($\Delta T_{2(5-10)}$)
Fig. 6. The increase of the performance in the experimental and control groups from the 5th to the 10th minute of perfusion ($\Delta T_{2(5-10)}$)

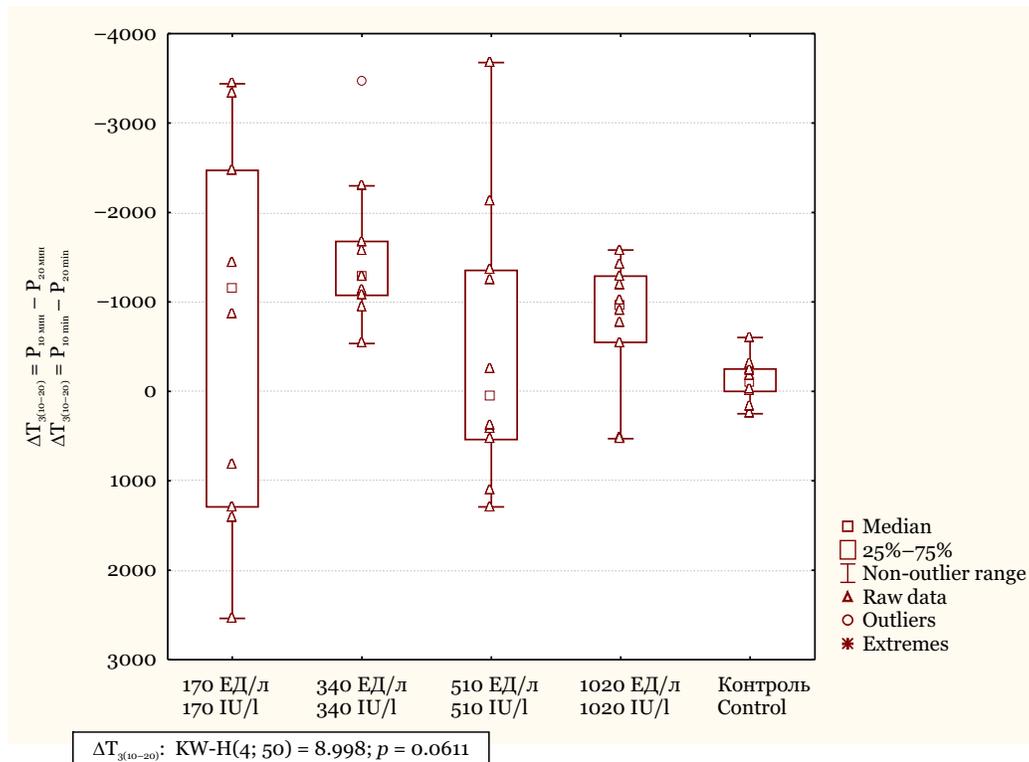


Рис. 7. Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах с 10-й по 20-ю минуту перфузии ($\Delta T_{3(10-20)}$)
Fig. 7. The increase of the performance in the experimental and control groups from the 10th to the 20th minute of perfusion ($\Delta T_{3(10-20)}$)

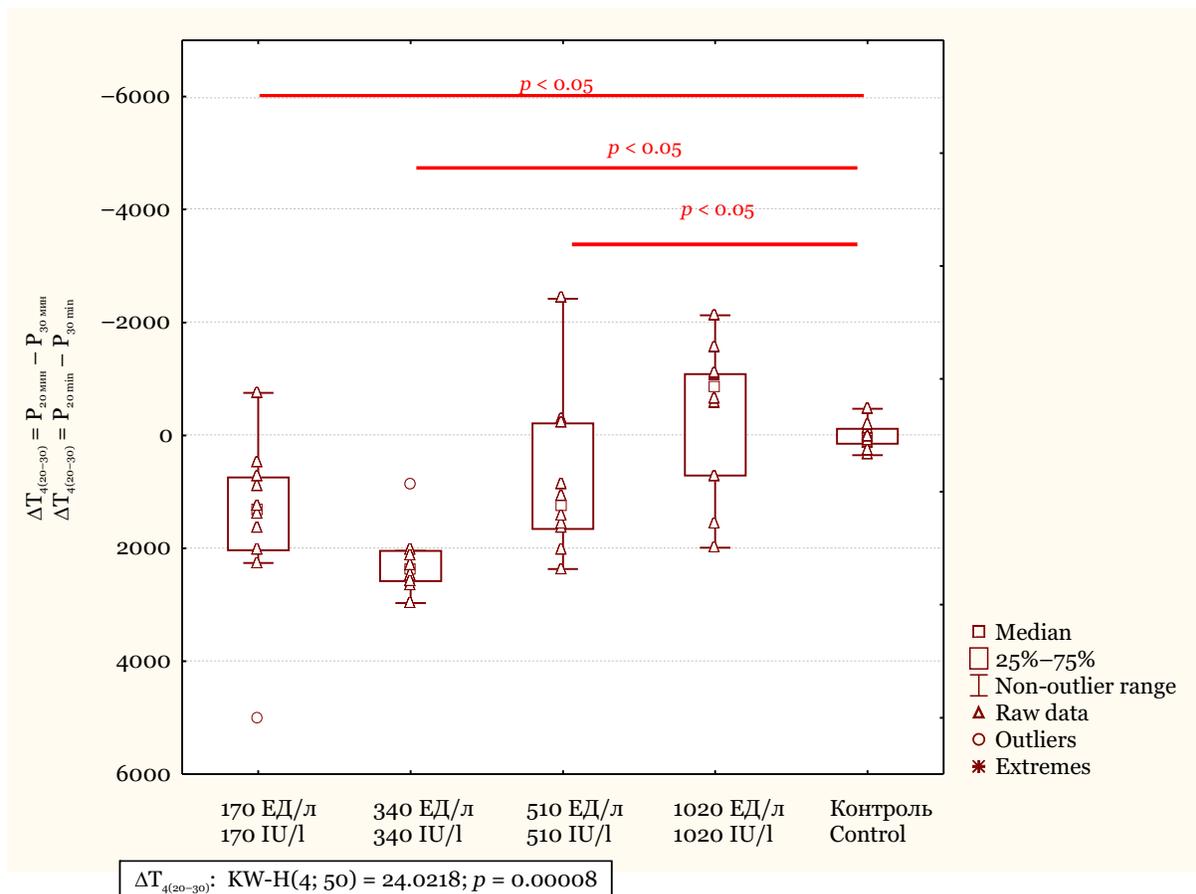


Рис. 8. Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах с 20-й по 30-ю минуту перфузии ($\Delta T_{4(20-30)}$)
Fig. 8. The increase of the performance in the experimental and control groups from the 20th to the 30th minute of perfusion ($\Delta T_{4(20-30)}$)

В интервале с 20-й по 30-ю минуту перфузии (рис. 8) в группах с концентрациями ИмС в перфузате 170, 340 и 510 ЕД/л, а также в интервале с 30-й по 40-ю минуту перфузии во всех опытных группах (рис. 9) выявлена отрицательная динамика прироста работоспособности по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). Данные изменения характеризуются уменьшением ДЛЖ ($p = 0.001$ и $p = 0.03$ по данным теста Краскела – Уоллиса) и возвращением его к исходным показателям, что характеризует дозозависимый регресс положительного инотропного эффекта, вызванного ИмС

Проведенное исследование не обнаружило отрицательного влияния ИмС на изменение работоспособности изолированного сердца крысы. Напротив, выявлена тенденция увеличения работоспособности в первые 5 минут применения ИмС. Достижение максимума и длительность этого эффекта зависит от концентрации ИмС в перфузируемом растворе. При концентрации 170 ЕД/л очевидный прирост эффекта обнаруживается с 10-й минуты, при более высоких концентрациях – с 5-й минуты. Длительность нарастания

return of performance indicators to the baseline values – with the use of ISs at a dose of 170 IU/l at the 30th minute, at a dose of 340 IU/l at the 40th minute. With the use of ISs at doses of 510 and 1020 IU/l, by the 40th minute the effect of increasing of the performance weakens, but the values of the performance indicator are still higher than the baseline ones.

CONCLUSION

The obtained experimental data show that immobilized subtilisins increase the performance of the heart. This circumstance will make it possible to expand the use of the drug Thrombovasim® in conditions of a coronary circulation catastrophe.

Experimental data suggest that in a wide range of doses, Thrombovasim® will not lead to a decrease in myocardial contractility. The study of the pharmacological mechanisms of the cardiotropic effect of immobilized subtilisins should be continued.

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

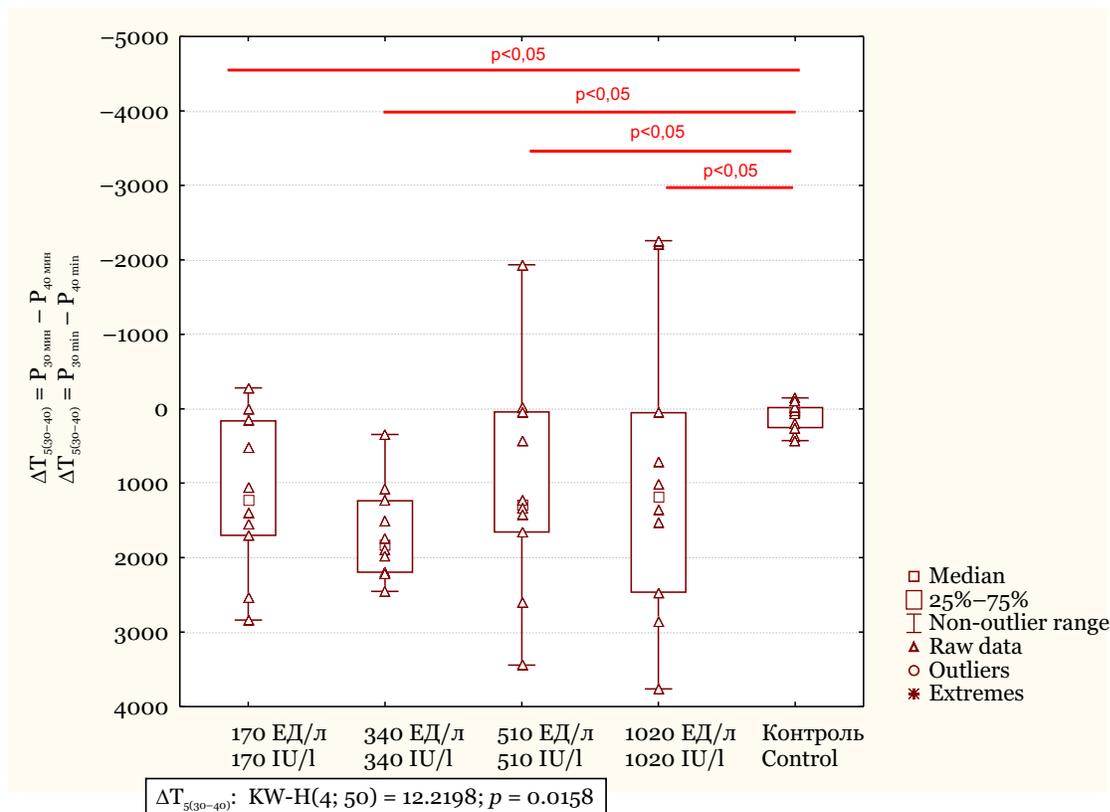


Рис. 9. Прирост работоспособности в опытных и контрольной группах с 30-й по 40-ю минуту перфузии ($\Delta T_{5(30-40)}$)
Fig. 9. The increase of the performance in the experimental and control groups from the 30th to the 40th minute of perfusion ($\Delta T_{5(30-40)}$)

эффекта при применении ИмС в дозах 170–510 ЕД/л сохраняется до 20-й минуты, в дозе 1020 ЕД/л – до 30-й минуты. Затем отмечается возврат показателей работоспособности к исходным значениям – при применении ИмС в дозе 170 ЕД/л на 30-й минуте, в дозе 340 ЕД/л на 40-й минуте. При применении ИмС в дозах 510 и 1020 ЕД/л к 40-й минуте эффект увеличения работоспособности ослабевает, но значения показателя работоспособности все еще выше исходных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные показывают, что иммобилизованные субтилизины

увеличивают работоспособность сердца. Данное обстоятельство позволит расширить применение лекарственного препарата Тромбовазим в условиях катастрофы коронарного кровообращения.

Экспериментальные данные позволяют утверждать, что в широком диапазоне доз Тромбовазим не приведет к уменьшению контрактильности миокарда. Изучение фармакологических механизмов кардиотропного влияния иммобилизованных субтилизинов необходимо продолжить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen // Pflügers. Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1895;61:291–332.
2. Bell R.M., Mocanu M.M., Yellon D.M. Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion // J. Mol. Cell. Cardiol. 2011;50(6):940–950. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.018.
3. Olejnickova V., Novakova M., Provaznik I. Isolated heart models: cardiovascular system studies and

REFERENCES

1. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflügers. Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1895;61:291–332.
2. Bell R.M., Mocanu M.M., Yellon D.M. Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011;50(6):940–950. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.018.
3. Olejnickova V., Novakova M., Provaznik I. Isolated heart models: cardiovascular system studies and

- technological advances // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2015;53(7):669–678. DOI: 10.1007/s11517-015-1270-2.
4. Watanabe M., Okada T. Langendorff perfusion method as an ex vivo model to evaluate heart function in rats // *Methods Mol. Biol.* 2018;1816:107–116. DOI: 10.1007/978-1-4939-8597-5_8.
 5. Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Головкин А.С. Влияние различных концентраций липосомальной формы эмоксипина на коронарный поток, сократительную и насосную функции изолированного сердца крысы в условиях тотальной нормотермической ишемии и реперфузии // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2013;99(7):869–875.
 6. Хисамиева Л.И., Чершинцева Н.Н., Купцова А.М., Зиятдинова Н.И., Зефиоров Т.Л. Блокада α 2-адренорецепторов ингибирует работу изолированного по Лангендорфу сердца крысы // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2021;172(9):273–276. DOI: 10.47056/365-9615-2021-172-9-273-276.
 7. Байкалов Г.И., Князев Р.А., Ершов К.И. и др. Изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на коронарный кровоток в эксперименте на изолированном сердце крысы // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;3:56–65. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-56-65.
 8. Madonov P., Leont'ev S., Zotov S. Initial results of oral thrombolytic agent clinical application // *Proceedings (the 25th Biennial International Congress of Thrombosis).* 2018;2(9):530. DOI: 10.3390/proceedings2090530.
 9. Мадонов П.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н., Ройтман Е.В., Мишенина С.В. Неплазминовый фибринолиз субтилизинами // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019;3(79):24–32. DOI: 10.25555/THR.2019.3.0886.
 10. Мишенина С.В., Байкалов Г.И., Байкалова Н.Е., Макаров В.К., Мадонов П.Г. Обоснование применения иммобилизованных субтилизинов для таргетной терапии венозных тромбозов // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2020;1:76–88. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-76-88.
 11. Arifin W.N., Zahiruddin W.M. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach // *Malays J. Med. Sci.* 2017;24(5):101–105. DOI: 10.21315/mjms2017.24.5.11.
- technological advances. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2015;53(7):669–678. DOI: 10.1007/s11517-015-1270-2.
4. Watanabe M., Okada T. Langendorff perfusion method as an ex vivo model to evaluate heart function in rats. *Methods Mol. Biol.* 2018;1816:107–116. DOI: 10.1007/978-1-4939-8597-5_8.
 5. Toropova Ya.G., Mukhamadiyarov R.A., Golovkin A.S. Effect of different concentrations the liposomal emoxipin on coronary flow, contractive and pumping functions of the isolated rat heart after normothermic ischemia and reperfusion. *Russian Journal of Physiology,* 2013;99(7):869–875. (In Russ.)
 6. Khisamieva L.I., Chershintseva N.N., Kuptsova A.M., Ziyatdinova N.I., Zefirov T.L. The blocked of α 2-adrenergic receptors inhibits the functional parametrs of the Langendorff isolated rat heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;172(9):273–276. DOI: 10.47056/365-9615-2021-172-9-273-276. (In Russ.)
 7. Baikalov G.I., Knyazev R.A., Ershov K.I. et al. Study of the immobilized subtilisins influence on coronary blood flow of an isolated rat heart. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;3:56–65. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-56-65.
 8. Madonov P., Leont'ev S., Zotov S. et al. Initial results of oral thrombolytic agent clinical application. *Proceedings (the 25th Biennial International Congress of Thrombosis).* 2018;2(9):530. DOI: 10.3390/proceedings2090530.
 9. Madonov P.G., Momot A.P., Mamaev A.N., Roitman E.V., Mishenina S.V. Non-plasmin fibrinolysis with immobilized subtilisins. *Thromboz, hemostaz and rheologia.* 2019;3(79):24–32. DOI: 10.25555/THR.2019.3.0886. (In Russ.)
 10. Mishenina S.V., Baikalov G.I., Baikalova N.E., Makarov V.K., Madonov P.G. A rationale for application of immobilized subtilisins for target therapy of venous thrombosis. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2020;1:76–88. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-76-88.
 11. Arifin W.N., Zahiruddin W.M. Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malays J. Med. Sci.* 2017;24(5):101–105. DOI: 10.21315/mjms2017.24.5.11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байкалов Герман Игоревич – ординатор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5445-9920.

Леонов Николай Петрович – старший научный сотрудник лаборатории фармацевтической технологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии

ABOUT THE AUTHORS

German I. Baikalov – Resident, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5445-9920.

Nikolai P. Leonov – Senior Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4364-8937.

Pavel G. Madonov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Phar-

и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4364-8937.

Мадонов Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель отдела экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Ершов Константин Игоревич – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории фармацевтической технологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4139-036X.

Князев Роман Александрович – канд. биол. наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2678-8783.

Бахарева Ксения Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2054-1659.

Солдатова Марина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1050-6921.

macology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Konstantin I. Ershov – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4139-036X.

Roman A. Knyazev – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2678-8783.

Ksenia I. Bakhareva – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2054-1659.

Marina S. Soldatova – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Modeling and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1050-6921.

Встречаемость мутаций и потери гетерозиготности в гене *TP53* в зависимости от генотипа *rs1042522* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Е.Н. Воропаева¹, М.И. Чуркина², К.А. Баширзаде², Т.И. Поспелова², Т.А. Агеева², В.Н. Максимов¹

¹НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Недавние исследования показали, что в опухолевых клетках различных типов злокачественных новообразований у носителей гетерозиготного варианта *rs1042522* гена *TP53* большая часть точечных мутаций выявляется в Arg-аллеле, а потеря гетерозиготности (ПГ) приводит к утрате Pго-аллеля. Одновременно с этим описана связь Arg-аллеля данного полиморфизма со снижением эффективности терапии больных злокачественными новообразованиями. Ранее изучение *rs1042522* на выборках пациентов с лимфомами проводилось только в здоровых тканях, в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) исследования данного однонуклеотидного полиморфизма не выполнялись. Учитывая склонность В-лимфоцитов к р53-опосредованному апоптозу, особый интерес представляет изучение генотипа *rs1042522* в сочетании с соматическими абберациями, такими как мутации или ПГ гена *TP53* в опухолевой ткани ДВККЛ.

Ц е л ь . Описать частоту встречаемости соматических мутаций и ПГ в гене *TP53* в зависимости от генотипа *rs1042522* в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование вошли 150 больных с подтвержденным (гистологически и иммуногистохимически) диагнозом ДВККЛ. Выделение нуклеиновых кислот выполняли по стандартной методике фенольно-хлороформным методом из блоков фиксированных формалином и залитых в парафин биоптатов лимфомы. Для анализа генотипа *rs1042522* и определения утраты аллелей гена *TP53* применяли метод полимеразной цепной реакции с последующей обработкой эндонуклеазой рестрикции электрофорезом в полиакриламидном геле. Подтверждение случаев ПГ и идентификация точечных мутаций в анализируемом гене выполняли методом прямого автоматического капиллярного секвенирования.

Р е з у л ь т а т ы . В группе исследования в 1/3 образцов уже на момент диагностики лимфомы имели место абберации (ПГ и мутации) последовательности *TP53*. Сочетания ПГ и мутантного статуса данного гена у больных с гетерозиготным Arg/Pго генотипом тестируемого полиморфизма в опухолевой ткани выявлено не было. Вместе с тем точечные мутации имели 20 из 73 (20/73) биоптатов лимфомы с генотипом Arg/Arg. В образцах опухоли с генотипами Pго/Pго или Arg/Pго точечные замены в *TP53* имели единичные образцы – 1/13 и 4/64 соответственно ($p < 0.001$). Таким образом, было показано, что в образцах ДВККЛ с гомозиготным Arg/Arg генотипом отношение шансов сочетания ПГ с мутациями *TP53* в 5.4 раза ($p < 0.001$) превышало значение для образцов с Pго/Pго или Arg/Pго генотипами (отношение шансов – 5.4, 95% доверительный интервал – 1.9; 15.4).

З а к л ю ч е н и е . С целью увеличения вероятности идентификации случаев сочетанного выявления ПГ и точечных аббераций в *TP53* в образцах с различными генотипами *rs1042522* возможно расширение выборки анализируемых образцов лимфомы, а также применение более чувствительных методик идентификации нарушений в структуре изучаемого гена. Возможным направлением дальнейших исследований также может быть анализ клинической значимости сочетанного выявления гомозиготного Arg/Arg генотипа G/G анализируемого маркера и ПГ или/и соматических мутаций в гене *TP53* в опухолевой ткани пациентов с лимфомой.

Ключевые слова: ген *TP53*, мутации, генетический ландшафт, однонуклеотидный полиморфизм, утрата гетерозиготности, неходжкинская лимфома.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Чуркина М.И., Баширзаде К.А., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Максимов В.Н. Встречаемость мутаций и потери гетерозиготности в гене *TP53* в зависимости от генотипа *rs1042522* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):72–89. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-72-89

Поступила в редакцию 11.10.2021
Прошла рецензирование 02.12.2021
Принята к публикации 24.12.2021

Автор, ответственный за переписку
Воропаева Елена Николаевна: НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
E-mail: vena81@mail.ru

Received 11.10.2021
Revised 02.12.2021
Accepted 24.12.2021

Corresponding author
Elena N. Voropaeva: Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia.
E-mail: vena81@mail.ru

The occurrence of *TP53* gene mutations and loss of heterozygosity in diffuse large B-cell lymphoma in the dependence of rs1042522 genotype

E.N. Voropaeva¹, M.I. Churkina², K.A. Bashirzade², T.I. Pospelova², T.A. Ageeva², V.N. Maksimov¹

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Recent studies have shown that in tumor cells of various types of malignant neoplasms, in carriers of the heterozygous variant rs1042522 of the *TP53* gene, most of the point mutations are detected in the G allele of the gene, while the C allele was lacking as a result of loss heterozygosity (LH). At the same time, the association of the G allele of the rs1042522 gene with a decrease in the effectiveness of therapy in patients with malignant neoplasms was described. Previously, the study of rs1042522 on samples of patients with lymphomas was carried out only in healthy tissues; in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), this single nucleotide polymorphism was not studied. Given the propensity of B-lymphocytes to p53-mediated apoptosis, the study of the rs1042522 genotype in combination with somatic aberrations, such as mutations or LH of the *TP53* gene in the tumor tissue of DLBCL is of particular interest.

A i m . To describe the frequency of occurrence of somatic mutations and LH in the *TP53* gene depending on the rs1042522 genotype in the tumor tissue of patients with DLBCL.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 150 patients with a diagnosis of DLBCL confirmed histologically and immunohistochemically. DNA was isolated from paraffinized blocks of tumor lymph nodes and extranodal lesions by phenol-chloroform extraction using guanidine. Genotyping according to rs1042522 and detection of cases of loss of heterozygosity in the *TP53* gene was carried out by PCR with the analysis of polymorphism of the lengths of restriction fragments. Confirmation of LH and the search for mutations in the *TP53* gene were carried out by direct Sanger sequencing.

R e s u l t s . In the study group, almost a third (28.6%) of patients with DLBCL at the stage of tumor diagnosis had genetic anomalies in the structure of the *TP53* gene (LH and mutations). The combination of LH and the mutant status of this gene in patients with heterozygous Arg/Pro genotype of the tested polymorphism in the tumor tissue was not revealed. At the same time, it was noted that in a subgroup of 73 samples with a homozygous G/G genotype, mutations were detected in 20 cases (27.3%). In the subgroups of C/C homozygous and G/C heterozygous samples, the mutation was detected only in 1/13 (7.7%) and 4/64 (6.25%) cases, respectively. The significance of differences in the frequency of detection of mutations between G/G homozygous patients and other patients with DLBCL (genotypes C/C+G/C) was $p < 0.001$, and the probability of detecting mutations in the *TP53* gene in carriers of the G/G genotype was more than 5.4 times higher than that in carriers of other genotypes (odds ratio – 5.4, 95% confidence interval – 1.9; 15.4).

C o n c l u s i o n . In order to increase the probability of identifying of combined detection of LH and mutations in *TP53* with different rs1042522 genotypes, it is possible to increase the number of lymphoma samples, as well as the use of high-performance sequencing and methods for searching for allelic imbalance, which will allow registering the loss of heterozygosity in homozygous samples as well. A possible direction for further research may also be the analysis of the clinical significance of the combined detection of the homozygous genotype G/G of the marker and LH or/and somatic mutations in the *TP53* gene in the tumor tissue of patients with lymphoma.

Keywords: *TP53* gene, mutations, genetic profile, single nucleotide polymorphism, loss of heterozygosity, diffuse B-large cell lymphoma.

Citation example: Voropaeva E.N., Churkina M.I., Bashirzade K.A., Pospelova T.I., Ageeva T.A., Maksimov V.N. The occurrence of *TP53* gene mutations and loss of heterozygosity in diffuse large B-cell lymphoma in the dependence of rs1042522 genotype. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):72–89. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-72-89

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) представляет собой самый частый тип неходжкинских злокачественных лимфом взрослых [1]. Для данного новообразования характерно высоко агрессивное течение, а именно: стремительные темпы прогрессии опухоли, высо-

INTRODUCTION

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin's malignant lymphoma in adults [1]. This neoplasm is characterized by an aggressive course, namely: the rapid tumor progression, high involvement of extralymphatic organs and tissues, as well as a fatal outcome

кая частота вовлечения экстралимфатических органов и тканей, а также летальный исход в течение одного года от момента постановки диагноза в отсутствие специфического лечения [2]. Вместе с тем данный вариант неходжкинских лимфом быстро отвечает на своевременно начатую терапию, что может приводить к стойким ремиссиям [3].

Одним из предикторов плохого ответа на лечение и снижения показателей выживаемости больных является обнаружение в клетках лимфомы aberrаций, затрагивающих *TP53* [4, 5]. Результаты международных исследований демонстрируют неблагоприятное прогностическое значение точечных мутаций гена *TP53*, которые могут быть выявлены более чем в 20 % случаев, а также их связь с более высокой группой риска по International Prognostic Index (IPI) и снижением вероятности достижения полного ответа на лечение [6].

Ген *TP53* кодирует последовательность онко-супрессорного белка – p53 [7], активность которого направлена на устранение последствий повреждения генома, что реализуется за счет остановки продвижения клеточного цикла и запуска восстановления имеющихся поврежденных либо активации программы клеточной смерти [8].

Известно, что однонуклеотидный полиморфизм rs1042522 имеет влияние на фенотип мутаций *TP53* [9]. Данная замена нуклеотида G на C в составе 72-го кодона гена на уровне аминокислотной последовательности приводит к замене Arg на Pro и изменению укладки белка p53 [10]. Аллельные варианты p53 – пролин и аргинин-содержащие – при этом сохраняют функциональную активность, но характеризуются целым рядом особенностей [11]. Одной из таких особенностей является то, что аргининовый вариант белка с точечными мутациями в последовательности связывается с белком-гомологом p73 и нейтрализует его проапоптотическое действие [9].

Из литературы известно, что для пациентов с плоскоклеточной карциномой органов головы и шеи, карциномами молочных желез, толстой кишки и мочевыводящих путей при выявлении генотипа G/C данного маркера было характерно обнаружение мутаций *TP53*, затрагивающих Arg-аллель, одновременно с потерей гетерозиготности (ПГ) Pro-аллеля [12–15]. Данный феномен может быть основой связи Arg-аллеля rs1042522 с плохим прогнозом у онкологических больных [16–21]. Однако модулирующее влияние данного маркера на фенотип точечных мутаций *TP53*

within one year from the date of diagnosis in the absence of specific treatment [2]. However, this variant of non-Hodgkin's lymphoma responds quickly to timely therapy, which can lead to sustained remissions [3].

One of the predictors of a poor response to treatment and decrease in patient survival is the detection in lymphoma cells of *TP53* gene aberrations [4, 5]. The results of international studies demonstrate the unfavorable prognostic value of point mutations in the *TP53* gene, which can be detected in more than 20% of cases, as well as their association with a higher risk group according to the International Prognostic Index (IPI) and a decrease in the likelihood of a complete response to treatment [6].

The *TP53* gene encodes the sequence of the p53 tumor suppressor protein [7], whose activity is aimed at eliminating the consequences of genome lesions, which is realized by the halt of cell cycle progression and starting the repair the damage, or inducing the programmed cell death [8].

The single nucleotide polymorphism rs1042522 is known to influence the phenotype of *TP53* mutations [9]. This G to C nucleotide substitution in the codon 72 of the gene in the amino acid sequence leads to the substitution of Arg to Pro and a change in the p53 protein folding [10]. Allelic variants of p53 – proline and arginine-rich – retain their functional activity, but are characterized by a number of features [11]. One of these features is that the arginine variant of a protein with point mutations in the sequence binds to the p73 homolog protein and neutralizes its proapoptotic effect [9].

It is known from the literature that for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck organs, carcinomas of the mammary glands, colon and urinary tract, when the G/C genotype of this marker was detected, the detection of *TP53* mutations in the Arg allele was characteristic, simultaneously with the loss of heterozygosity (LH) in the Pro allele [12–15]. This phenomenon may be the basis for the association of the Arg allele rs1042522 with a poor prognosis in cancer patients [16–21]. However, the effect of this marker on the phenotype of point mutations in *TP53* needs to be clarified and analyzed in a wide range of tumors, including malignant neoplasms of the blood system.

AIM OF THE RESEARCH

To describe the frequency of somatic mutations and LH in the *TP53* gene depending on the rs1042522 genotype in the tumor tissue of patients with DLBCL.

нуждается в уточнении и анализе при широком круге опухолей, включая злокачественные новообразования системы крови.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать частоту встречаемости соматических мутаций и ПГ в гене *TP53* в зависимости от генотипа rs1042522 в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 150 больных ДВККЛ. Диагноз ДВККЛ был верифицирован с применением гистологического и иммуногистохимического исследований опухолевых очагов поражения.

Выделение нуклеиновых кислот выполняли по стандартной методике фенольно-хлороформным методом из срезов с блоков фиксированных формалином и залитых в парафин биоптатов лимфомы. Контролировалось, чтобы опухолевая ткань в срезе преобладала над здоровой. Качество и чистота полученной ДНК проверялись на аппарате Epoch (BioTek Instruments, USA).

Генотипирование rs1042522 гена *TP53* проводилось методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) [22]. В реакции ПЦР с фланкирующими праймерами выполняли амплификацию участка расположения rs1042522 (праймеры производства ООО «Биосинтез» (Новосибирск, Россия): F 5'-gaccagggtccagatgaa-3' и R 5'-agaagccagacggaac-3') со следующими условиями: один цикл: 95 °C – 5 мин; 35 циклов: 95 °C – 30 с, 50 °C – 30 с, 72 °C – 20 с; один цикл: 72 °C – 7 мин.

Далее ампликон в течение 12 ч обрабатывали рестриктазой BstFNI (НПО «СибЭнзим», Новосибирск, Россия), взятой в избытке. Результаты реакции оценивали путем электрофореза в 4% полиакриламидном геле (рис. 1).

Для идентификации ПГ в образцах опухоли с гетерозиготным генотипом анализируемого маркера применялась методология, предложенная ранее и основанная на том, что при различном процентном соотношении Arg- и Pro-аллелей rs1042522 в исследуемых образцах имеет место различное соотношение яркости полос на электрофореграммах результатов ПЦР-ПДРФ анализа и пиков на хроматограммах сиквенсов, соответствующих аллелям [13].

Представленный авторами подход был нами воспроизведен. Для этого из группы исследования выбирали и доводили до концентрации

MATERIALS AND METHODS

The study included 150 patients with DLBCL. The diagnosis of DLBCL was verified histologically and immunohistochemically.

Nucleic acids were isolated according to the standard procedure by the phenol-chloroform extraction from sections made from blocks of formalin-fixed and paraffin-embedded lymphoma biopsy specimens. It was controlled that the tumor tissue in the section prevailed over the healthy one. The quality and purity of the obtained DNA were checked on an Epoch device (BioTek Instruments, USA).

The rs1042522 genotyping of the *TP53* gene was carried out by PCR with the analysis of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) [22]. In the PCR reaction with flanking primers, the amplification of the region containing rs1042522 was performed (primers manufactured by Biosintez LLC (Novosibirsk, Russia): F 5'-gaccagggtccagatgaa-3' and R 5'-agaagccagacggaac-3') under the following conditions: one cycle at 95°C – 5 min; 35 cycles at 95°C – 30 s, 50°C – 30 s, 72°C – 20 s; one cycle at 72°C – 7 min.

Then, the amplicon was treated for 12 h with the BstFNI restrictase (SibEnzym Ltd., Novosibirsk, Russia), taken in excess. The results of the reaction were evaluated by electrophoresis on 4% polyacrylamide gel (Fig. 1).

To identify LH in tumor samples with a heterozygous genotype, we used the methodology proposed earlier and based on the fact that with a different percentage of Arg and Pro alleles rs1042522 in the studied samples, there is a different ratio of the brightness of the bands on the electrophoregrams in PCR-RFLP and peaks in chromatograms corresponding to alleles [13].

We have reproduced the approach presented by the authors. For this, one Arg/Arg and one Pro/Pro homozygous tumor sample was selected from the study group and brought to a concentration of 10 ng/μl. Then they were mixed in 11 tubes in the ratios 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9, 0:10 and used for PCR-RFLP with restriction endonuclease BstFNI (Fig. 2).

The confirmation of LH cases was performed by automated direct Sanger sequencing. For this purpose, the obtained amplicons were purified from salts, unused primers, and deoxynucleoside triphosphates using Sephadex G-50 microcolumns. The analysis was performed by capillary electrophoresis on a Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, Hitachi, USA). The sequencing results were analyzed using the SeqScape and Chromas software.

Mutations in the DNA-binding domain of *TP53*, which includes exons 5 to 8 of the gene, in the

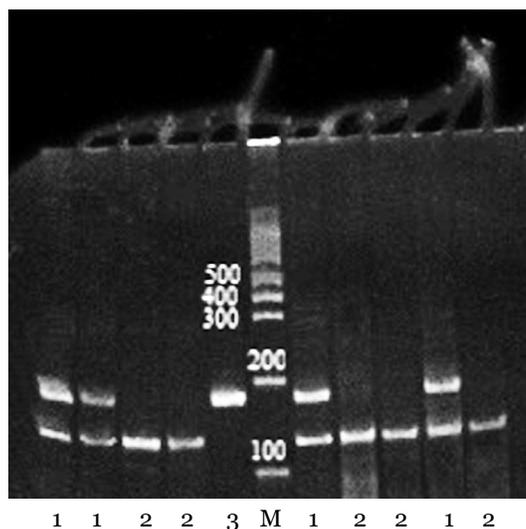


Рис. 1. Результаты рестрикции BstFNI при генотипировании rs1042522: М – маркер молекулярной массы; 1 – 125 ± 172 пары нуклеотидов (п.н.) (генотип Arg/Arg); 2 – 125 п.н. (генотип Arg/Pro); 3 – 172 п.н. (генотип Pro/Pro)
Fig. 1. Results of BstFNI restriction during rs1042522 genotyping: M – molecular weight marker; 1 – 125 ± 172 base pairs (b.p.) (Arg/Arg genotype); 2 – 125 b.p. (Arg/Pro genotype); 3 – 172 b.p. (genotype Pro/Pro)

10 нг/мкл по одному Arg/Arg и Pro/Pro гомозиготному опухолевому образцу. Далее их смешали в 11 пробирках в соотношениях 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9, 0:10 и взяли в ПЦР-ПДРФ анализ с эндонуклеазой рестрикции BstFNI (рис. 2).

Подтверждение случаев ПГ выполнялось методом автоматического капиллярного секвенирования. Для этого наработанные ампликоны подвергали очистке от солей, не включившихся праймеров и дезоксинуклеозидтрифосфатов с помощью микроколонок с Sephadex G-50. Анализ осуществляли методом капиллярного электрофореза на аппарате Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, Hitachi, USA). Результаты секвенирования анализировали с помощью программ SeqScape и Chromas.

Мутации в ДНК-связывающем домене *TP53*, включающем с 5-го по 8-й экзоны гена, в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ выявляли методом прямого секвенирования по Сенгеру, как было описано ранее [23]. Функциональное значение выявленных мутаций определяли в ходе литературного поиска, анализа специализированных баз данных (IARC TP53 Database, COSMIC) и с помощью онлайн-программы Polymorphism Phenotyping 2 (Polyphen-2) [24].

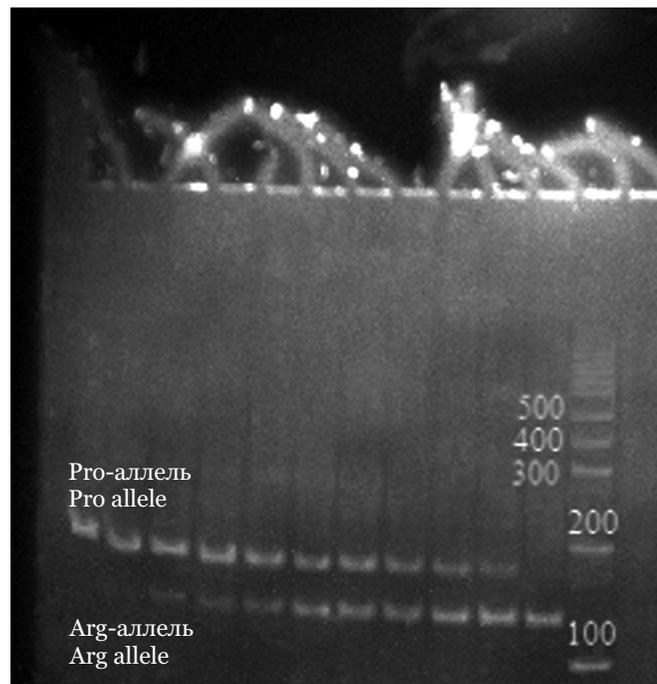
Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), операционная система Windows 10 (Microsoft). При анализе распределения частот аллелей и генотипов rs1042522 проверялось соблюдение равновесия Харди – Вайнберга. Для

tumor tissue of patients with DLBCL were detected by direct Sanger sequencing, as described previously [23]. The functional significance of the identified mutations was determined in the course of a literature search, analysis of specialized databases (IARC TP53 Database, COSMIC), and using the Polymorphism Phenotyping 2 (Polyphen-2) software tool [24].

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA) for Windows 10 (Microsoft). When analyzing the distribution of frequencies of rs1042522 alleles and genotypes, the Hardy-Weinberg equilibrium test was used. To compare the frequencies, the standard Pearson's χ^2 test was used. The relationship between the studied parameters was assessed by calculating the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval. Differences between the compared parameters at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

A high frequency of *TP53* mutations detection occurs in a wide range of animal and human tumors [25, 26]. Despite decades of study and a large amount of knowledge accumulated by researchers, a clear understanding of the molecular mechanisms of the p53 tumor suppressor protein has not been achieved. At the same time, there is no doubt that structural aberrations in the *TP53* gene are a key mechanism in the formation of a predisposition to the development, initiation, and progression of many tumors, including malignant non-Hodgkin's lymphomas [27].



Pro-аллель / Pro allele 1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5 0.4 0.3 0.2 0.1 0.0 M
 Arg-аллель / Arg allele 0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0

Рис. 2. Результаты рестрикции BstFNI при генотипировании rs1042522 в образцах, содержащих различное соотношение Arg- и Pro-аллелей (125 и 172 п.н. соответственно) гена *TP53*; М – маркер молекулярной массы; цифрами обозначены соотношения Arg- и Pro-аллелей в образцах

Fig. 2. The results of BstFNI restriction for the *TP53* SNP rs1042522 genotyping in samples containing different proportion of Arg and Pro alleles (125 and 172 b.p., respectively): M – molecular weight marker; numbers indicate the proportion of Arg and Pro alleles in the samples

сравнения частот использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона. Оценка связи между исследуемыми параметрами проводилась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия между сравниваемыми показателями при значении $p < 0.05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая частота выявления мутаций *TP53* имеет место при широком круге опухолей животных и человека [25, 26]. Несмотря на десятилетия изучения и большой объем накопленных исследователями знаний, четкое понимание молекулярных механизмов работы белка-онкосупрессора p53 так и не достигнуто. Вместе с тем несомненно, что структурные aberrации в гене *TP53* – ключевой механизм в формировании предрасположенности к развитию, инициации и прогрессии многих опухолей, включая неходжкинские злокачественные лимфомы [27].

Структура данного гена полиморфна [28]. Большинство идентифицированных в нем однонуклеотидных замен, малых инсерций и деле-

The structure of this gene is polymorphic [28]. Most of the single nucleotide substitutions, small insertions and deletions identified in it, are located in intronic regions and do not involve splice sites. The single nucleotide substitution in rs1042522 is located in the coding sequence of the *TP53* exon 4 and is the most studied in both experimental and population studies.

The results of the study of tumor tissue in cancers showed that this marker can be an intragenic modulator of *TP53* mutations. Thus, when the Arg/Pro genotype was detected, somatic mutations in the Arg allele of the gene were revealed predominantly, which was often combined with the loss of the Pro allele [12–15]. It is also known that allelic variants of p53 are functionally different. In tumor cell lines, at an equal concentration of p53 in cells, a greater ability for apoptosis was noted for the Arg/Arg genotype compared to Pro/Pro [18].

Previously, the study of the rs1042522 genotype in lymphomas' tissue was not carried out, in contrast to the study of this marker in healthy tissues (peripheral blood, bone marrow, and buccal epithelium) of patients [29]. At the same time, it has been suggested

ций расположены в интронных участках и не затрагивают сайтов сплайсинга. Однонуклеотидная замена rs1042522 расположена в кодирующей последовательности четвертого экзона *TP53* и является наиболее изученной как в экспериментальных, так и в популяционных исследованиях.

Результаты исследования опухолевой ткани при раках показали, что данный маркер может являться внутригенным модулятором эффекта мутаций *TP53*. Так, при выявлении генотипа Arg/Pro отмечено преимущественное обнаружение соматических мутаций в Arg-аллеле гена, что зачастую сочеталось с утратой Pro-аллеля [12–15]. Известно также, что аллельные варианты p53 функционально различны. В опухолевых культурах при равной концентрации p53 в клетках отмечалась большая способность к апоптозу при генотипе Arg/Arg в сравнении с Pro/Pro [18].

Ранее изучение генотипа rs1042522 в лимфотканной ткани не проводилось, в отличие от изучения данного маркера в здоровых тканях (периферической крови, костном мозге и буккальном эпителии) пациентов [29]. Вместе с тем высказывается предположение, что генотип rs1042522 *TP53* злокачественных клеток при ДВККЛ изолированно или в совокупности с соматическими мутациями и/или ПГ в данном гене определяет фенотип опухоли.

В связи с этим на первом этапе работы нами была изучена ассоциация соматических aberrаций в гене *TP53* с генотипом наследуемого rs1042522 в опухолевой ткани ДВККЛ. В табл. 1 представлено распределение частот аллелей и генотипов в лимфотканной ткани. Преобладающим в группе исследованных образцов был генотип Arg/Arg (48.6 %). На минорный генотип Pro/Pro приходилось 8.8 %. Генотип Arg/Pro имели 42.6 % образцов. Распределение частот аллелей было следующим: G-аллель – 70 %, C-аллель –

that the *TP53* rs1042522 genotype of malignant cells in DLBCL alone or in combination with somatic mutations and/or LH in this gene determines a tumor phenotype.

In this regard, at the first stage of our work, we studied the association of somatic aberrations in the *TP53* gene with the genotype of the inherited rs1042522 in DLBCL tumor tissue. Table 1 presents a distribution of allele and genotype frequencies in tissue of lymphomas. The Arg/Arg genotype prevailed in the group of studied samples (48.6%). The minor Pro/Pro genotype accounted for 8.8%. The Arg/Pro genotype was found in 42.6% of the samples. The distribution of allele frequencies was as follows: G allele – 70%, C allele – 30%, which corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2 = 0.0378$) and was consistent with the data obtained on healthy tissue of patients [29].

During large population studies, it was shown that the Arg and Pro alleles of the studied marker have a different adaptive effect on a human body exposed to ultraviolet radiation, which is reflected in the differences in their frequency in the form of a decrease for Pro alleles and an increase for Arg alleles in the direction from north to south [30]. The values of the frequency distribution of alleles and genotypes of rs1042522 obtained by us, correspond to the results of other authors studying the gene pool of the populations of the Siberian region [27, 31, 32].

At the second stage of the work, samples with the Arg/Pro genotype of the tested marker were selected. In this subgroup, the frequency of LH in the *TP53* gene was estimated. Several different mechanisms for the occurrence of this aberration are known, the predominant of which in the tumor tissue is deletion of chromosome 17's region, in which the gene is localized (partial LH) [33]. It is known that LH in the *TP53* gene is an unfavorable prognostic factor for such indicators of cancer ther-

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов rs1042522 в лимфотканной ткани
Table 1. Distribution of allele and genotype frequencies of rs1042522 in lymphoma tissue

rs1042522	Частота / Frequency	
	n	%
Генотип / Genotype:		
Arg/Arg	73	48.6
Arg/Pro	64	42.6
Pro/Pro	13	8.8
Аллель / Allele:		
Arg	210	70.0
Pro	90	30.0

30 %, что соответствовало сохранению равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0.0378$) и согласовалось с данными, полученными на здоровой ткани пациентов [29].

В ходе крупных популяционных исследований было показано, что Arg- и Pro-аллели изучаемого маркера имеют различный адаптивный эффект при воздействии на организм человека ультрафиолета, что находит свое отражение в различиях частоты их встречаемости в виде убывания для Pro-аллелей и нарастания для Arg-аллелей в направлении с севера на юг [30]. Полученные нами значения распределения частот аллелей и генотипов rs1042522 соответствуют результатам других авторов, изучающих генотип популяций Сибирского региона России [27, 31, 32].

На втором этапе работы были отобраны пробы, имеющие генотип Arg/Pro тестируемого маркера. В данной подгруппе была оценена частота ПГ в гене *TP53*. Известно несколько различных механизмов возникновения данного события, преобладающим из которых в опухолевой ткани является делеция участка 17-й хромосомы, в котором локализован ген (частичная ПГ) [33]. Из литературы известно, что ПГ в гене *TP53* является фактором неблагоприятного прогноза для таких показателей эффективности терапии злокачественных новообразований, как общая и безрецидивная выживаемость больных [19, 34].

На рис. 3 представлена электрофореграмма случаев лимфомы с предполагаемой ПГ. Данные пробы визуально имеют меньшую выраженность и яркость полосы, соответствующей делетированному аллелю [13].

Подтверждение ПГ выполняли путем автоматического капиллярного секвенирования. В случае гетерозиготности по наследуемым однонуклеотидным полиморфизмам в норме на хроматограмме сиквенса в анализируемой позиции наблюдаются два пика равной высоты, уровень сигнала которых примерно в два раза ниже окружающих пиков (рис. 4). При потере гетерозиготности в анализируемой позиции высота двух пиков различается [13].

Нами были подтверждены практически все случаи (16 из 17 (16/17)) предполагаемой ПГ (рис. 5), что составило 25 % всех гетерозиготных образцов и согласовалось с литературными данными (9.1–35 %) [35, 36]. В представленных публикациях имеет место разброс частоты выявления ПГ в *TP53* при ДВККЛ от 9.1 до 35 %, что может быть связано с различиями размера и клинических характеристик тестируемых популя-

ры effectiveness as overall and relapse-free survival [19, 34].

Fig. 3 shows the electrophoregram of cases of lymphoma with suspected LH. These samples visually have a lower intensity and brightness of the band corresponding to the deleted allele [13].

For confirmation of LH, the direct Sanger sequencing was performed. In the case of heterozygosity for inherited single nucleotide polymorphisms, the normal chromatogram in the analyzed position shows two peaks of equal height, the signal level of which is approximately two times lower than the surrounding peaks (Fig. 4). With the loss of heterozygosity in the analyzed position, the height of the two peaks differs [13].

We confirmed almost all cases (16 out of 17 (16/17)) of suspected LH (Fig. 5), which accounted for 25% of all heterozygous samples and were consistent with the literature data (9.1–35%) [35, 36]. In the presented publications, there is a spread in frequency of *TP53* LH detection in DLBCL – from 9.1 to 35%, which may be due to differences in the size and clinical characteristics of the tested populations, and in the methods used by researchers to assess LH.

The most popular technique for determining LH in the *TP53* gene is currently FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridization) using probes specific to the location of this gene on the short arm of chromosome 17, which makes it possible to detect cases of both complete and partial LH. However, this method is not sensitive to cases of LH, based on the deletions smaller than the hybridization site of the probe, as well as the phenomenon of uniparental disomy, when LH is not accompanied by a decrease in the number of gene copies [37].

At the third stage of the study, we detected the somatic mutations of the *TP53* DNA-binding domain in tissue of lymphomas. More than 30 aberrations were detected in 25/150 (16.6%) samples, which was slightly lower than the frequency of mutations in this gene according to other authors (20–24%) [38], and can be explained both by differences in the power of studies and by the use of different methods.

Another explanation may be a feature of the cohort we studied, namely: the samples in our work were diagnostic, i.e. were obtained from patients with newly-diagnosed lymphomas. At the same time, it is known that *TP53* mutations are detected more often with an increase in the duration of the disease. In addition, the direct Sanger sequencing method that we use has a sensitivity of about 10–30% [39], which does not allow detection of aberrations with a representation of the mutant allele below this value,

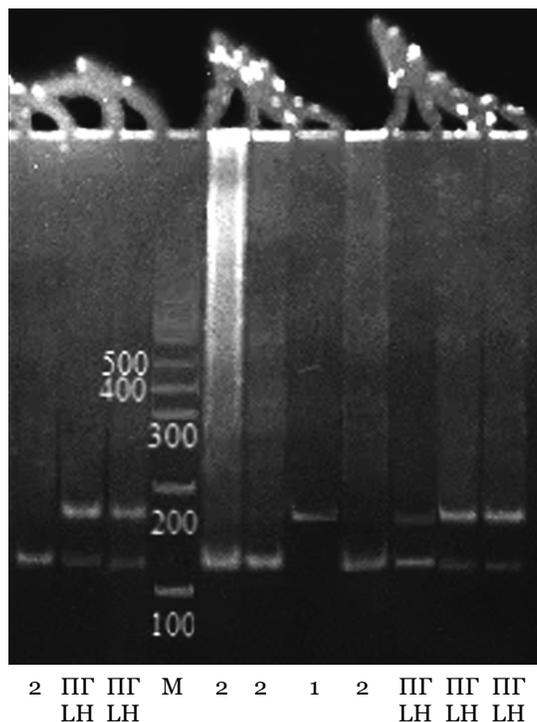


Рис. 3. Результаты рестрикции BstFNI при генотипировании rs1042522 в образцах опухоли:
 М – маркер молекулярной массы; 1 – 172 п.н. (генотип Pro/Pro); 2 – 125 п.н. (генотип Arg/Arg);
 ПГ – предполагаемая потеря гетерозиготности 172 ± 125 п.н. (генотип Arg/Pro)

Fig. 3. Results of BstFNI restriction during rs1042522 genotyping in tumor samples: M – molecular weight marker;
 1 – 172 b.p. (Pro/Pro genotype); 2 – 125 b.p. (Arg/Arg genotype); LH – suspected loss of heterozygosity 172 ± 125 b.p.
 (Arg/Pro genotype)

ций, отличием применяемых исследователями методов оценки ПГ в биоматериале.

Самым популярным методом определения ПГ в гене *TP53* в настоящее время является FISH (fluorescence *in situ* hybridization) с применением зондов, специфичных расположению данного гена на коротком плече 17-й хромосомы, что позволяет выявлять случаи как полной, так и частичной ПГ. Однако данный метод не чувствителен к случаям ПГ, механизмами возникновения которых являются делеции, размером меньшие, чем участок гибридизации зонда, а также явления однородительской дисомии, когда ПГ

as well as mutations outside the analyzed DNA-binding domain of the gene [40].

Most of the mutations were located in exon 5 – 13/31 (41.9%), missense substitutions dominated (70%) (Fig. 6). Bioinformatic analysis using the Polyphen2 software tool showed that more than half (67.7%) of them were “probably” or “likely” pathogenic, with the exception of five substitutions – p.146R, p.R156C, p.M160V, p.T211S, p. G293R.

Six samples showed multiple somatic aberration. Substitutions p.W146R, p.T155I, p.V272E and p.R273C were encountered twice in the study group. The functional significance of these missense muta-

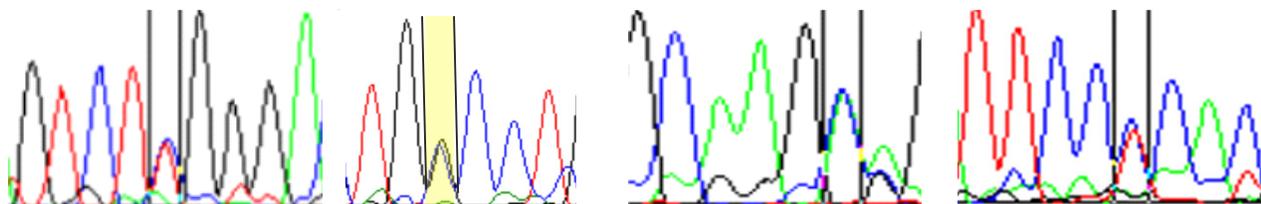


Рис. 4. Фрагменты секвенограмм гена *TP53*, содержащие гетерозиготные однонуклеотидные замены по наследуемому полиморфизмам

Fig. 4. Fragments of *TP53* gene sequencing containing heterozygous single base substitutions for inherited polymorphisms

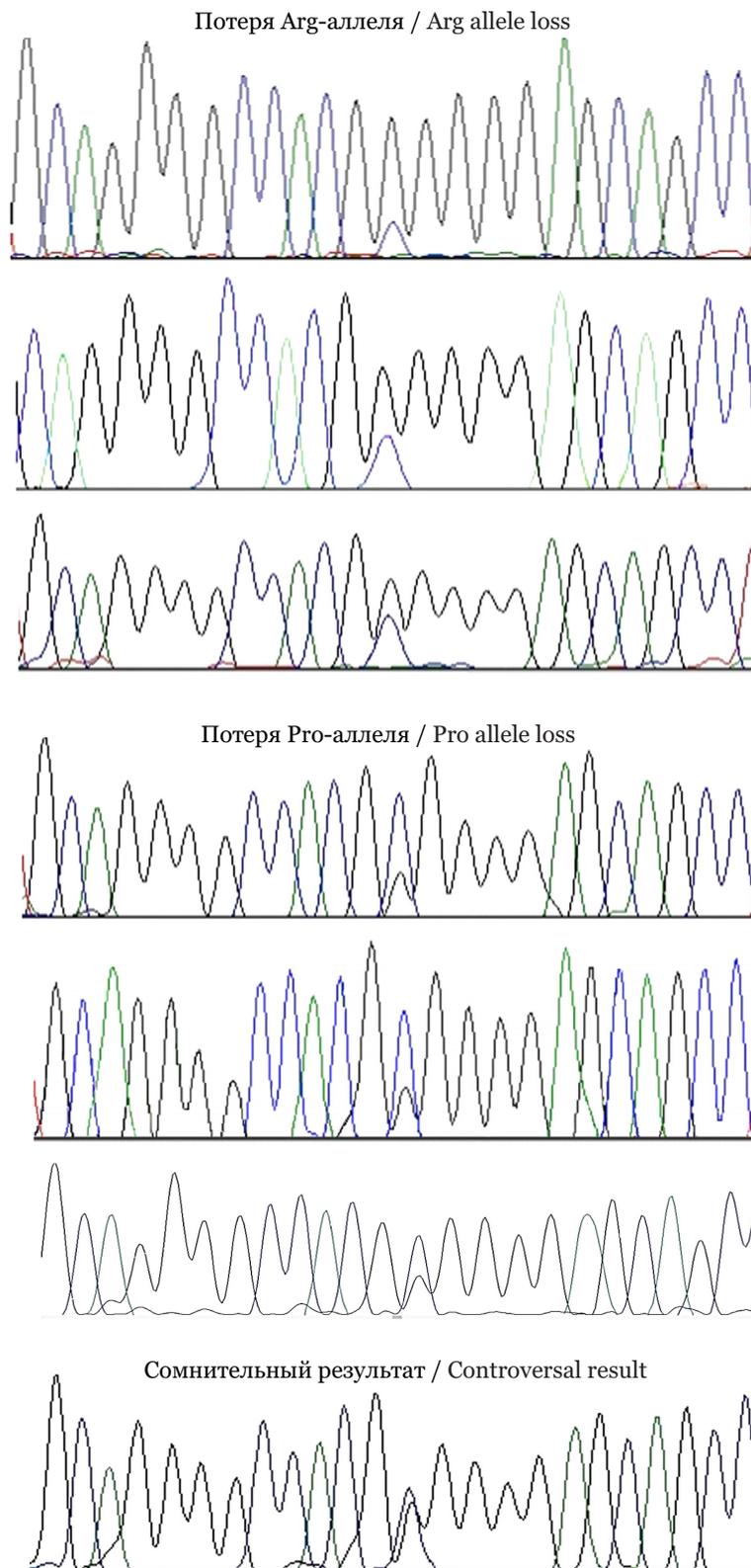


Рис. 5. Фрагменты секвенограмм (секвенирование с обратного праймера) 4-го экзона гена *TP53* избранных случаев с предполагаемой потерей гетерозиготности
Fig. 5. Fragments of sequencing (from a reverse primer) of the *TP53* exon 4 of selected cases with suspected loss of heterozygosity

не сопровождается уменьшением числа копий гена [37].

На третьем этапе исследования выполнено изучение соматических мутаций ДНК-связывающего домена *TP53* в лимфочной ткани. Выявлено более 30 aberrаций в 25/150 (16.6 %) пробах, что было незначительно ниже данных по частоте мутаций в данном гене, представленных другими авторами (20–24 %) [38] и может быть объяснено как различиями в мощности исследований, так и применением различных методик.

Другим объяснением может быть особенность изучаемой нами выборки, а именно: образцы, проанализированные в нашей работе, являлись диагностическими, т.е. были получены от первичных пациентов. Вместе с тем известно, что мутации *TP53* выявляются чаще при увеличении длительности заболевания. Кроме того, применяемый нами подход прямого секвенирования по Сенгеру имеет чувствительность около 10–30 % [39], что не позволяет детектировать aberrации с представленностью мутантного аллеля ниже данного значения, а также мутации за пределами анализируемого ДНК-связывающего домена гена [40].

Большая часть мутаций располагалась в 5-м экзоне – 13/31 (41.9 %), доминирующими были миссенс-замены (70 %) (рис. 6). Биоинформационный анализ с применением программы Polyphen2 показал, что более половины (67.7 %) из них являлись «возможно» либо «вероятно» патогенными, за исключением пяти замен – p.W146R, p.R156C, p.M160V, p.T211S, p.G293R.

tions is evidenced by their repeated description in the specialized IARC TP53 and COSMIC databases for a wide range of malignant neoplasms, including hemoblastoses.

The p.R213X nonsense mutation and the p.A189Pfs frameshift mutation result in the synthesis of a truncated form of the p53 protein devoid of biological activity.

Out of 5 (16%) same-sense mutations, three are described in the COSMIC in other types of malignant neoplasms, including lymphomas. Despite the fact that substitutions of this type do not violate the amino acid sequence in the initial structure of the encoded protein, they can disturb the messenger RNA splicing and folding, reduce the lifespan of a molecule, slow down the rate of protein synthesis, etc. [41].

At the fourth stage of the study, an analysis of the combined detection of somatic aberrations in tumor samples with a heterozygous Arg/Pro genotype rs1042522 was performed. It should be noted that we did not detect samples with a combination of LH and mutations, which can be explained as follows. The frequency of somatic aberrations of *TP53* in lymphomas is lower than in malignant of connective tissue or epithelial tumors. In cancers, their detection rate can exceed 60–80% [42].

In addition to the lower frequency of mutations in the *TP53* gene in lymphomas, tumor samples from patients with DLBCL for our study corresponded to the stage of diagnosis; accordingly, the probability of combined detection of somatic aberrations was potentially lower than in the case of studying tissue of lymphomas in advanced stages of the disease. At

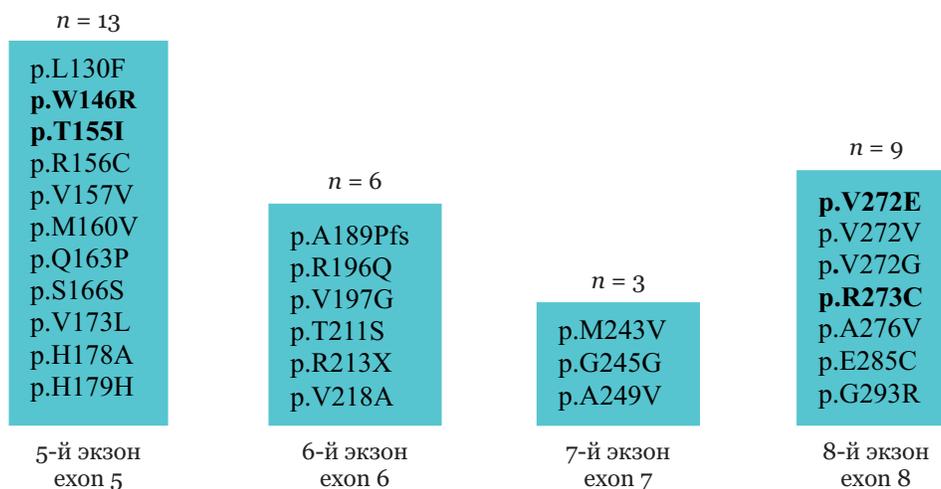


Рис. 6. Распределение выявленных мутаций в 5, 6, 7 и 8-м экзонах гена *TP53* (жирным шрифтом выделены мутации, встречающиеся в группе больных дважды)
Fig. 6. Distribution of detected mutations in exons 5, 6, 7 and 8 of the *TP53* gene (mutations that occur twice in the group of patients are in bold)

В шести образцах были выявлены множественные соматические нарушения. Дважды в группе исследования встречались замены p.W146R, p.T155I, p.V272E и p.R273C. О функциональной значимости этих миссенс-мутаций свидетельствует многократное их описание в специализированных базах данных IARC TP53 Database и COSMIC при широком круге злокачественных новообразований, включая гемобласты.

Замена нонсенс-типа p.R213X и мутация сдвига рамки считывания p.A189Pfs приводят к синтезу укороченной формы белка p53, лишённого биологической активности.

Из 5 (16 %) мутаций сеймсенс-типа три описаны в Catalogue of somatic mutations in cancer при других вариантах злокачественных новообразований, в том числе при лимфомах. Несмотря на то, что замены данного вида не нарушают последовательность аминокислот в первичной структуре кодируемого белка, они могут нарушать каноническое протекание сплайсинга матричной РНК и укладку, снижать срок жизни молекулы, замедлять процессы синтеза белка и т.д. [41].

На четвертом этапе исследования выполнялся анализ сочетанного обнаружения соматических aberrаций в образцах опухоли, имеющих гетерозиготный Arg/Pro генотип rs1042522. Следует отметить, что нами не были выявлены пробы с сочетанием ПГ и мутаций, что может быть объяснено следующим. Частота соматических aberrаций TP53 при лимфомах ниже, чем при злокачественных опухолях соединительнотканного или эпителиального происхождения. При раках частота их детекции может превышать 60–80 % [42].

Помимо меньшей частоты мутаций в гене TP53 при лимфомах, образцы опухоли пациентов с ДВККЛ для нашего исследования соответствовали диагностическому этапу; соответственно, вероятность сочетанного обнаружения соматических aberrаций была потенциально ниже, чем в случае изучения лимфомной ткани в III и IV стадии болезни. При этом ПГ и мутации могут появляться в различной последовательности, однако вероятность их сочетанного выявления, безусловно, увеличивается с прогрессированием опухоли [43, 34, 35].

Необходимо отметить также и возможность влияния аллелей изучаемого маркера на функциональную активность белка p53, которая может реализовываться в тканеспецифичной модели. Так, в последних работах, описывающих молекулярно-генетический портрет опухолей на основании результатов секвенирования нового поколения, были объяснены механизмы появле-

the same time, LH and mutations can appear in different sequences, but the probability of their combined detection certainly increases with tumor progression [43, 34, 35].

It should also be noted that the alleles of the studied marker can influence the functional activity of the p53 protein, which can be realized in a tissue-specific model. Thus, in recent works describing the molecular genetic profile of tumors based on the results of next-generation sequencing, the mechanisms for the appearance of differences in the functioning of the Arg and Pro alleles of rs1042522 were explained. For example, differential expression of a number of genes in hemizygous cells derived from an Arg/Pro heterozygous progenitor cell was shown [44]. It has also been proven that the Arg allele increases the level of expression of genes that promote the triggering of programmed cell death, while the Pro allele has a greater focus on the positive regulation of genes that control the cell cycle [45].

Allele-specific expression of rs1042522 has been proven in tissues of the thymus and small intestine of healthy individuals, as well as cancer patients [13]. Apoptosis of thymus cells was effectively activated by the Pro variant of the protein [21], while that of small intestine cells was activated by the Arg variant [23].

For spleen lymphocytes, there were no differences in apoptosis activity depending on the genotype for rs1042522 or monoallelic expression of the TP53 gene [23], which may be due to the need to preserve the possibility of two-allelic expression of TP53 in B-lymphocytes for their normal functioning and prevention of tumor growth.

In the process of the innate immune response to antigens, B-cells, passing through the stages of blast transformation, and then V(D)J recombination and hypermutability of receptor genes, have a high level of proliferation and genome instability. This inevitably leads to increased requirements for the error-free functioning of cell cycle control systems, repair of DNA damage and the launch of programmed death both by external and internal mechanisms. In each of these processes, TP53 plays a key role.

We noted that in the subgroup of specimens of lymphomas with the Arg/Arg genotype, somatic mutations occurred in 20/73 cases (27.3%). In the subgroups Pro/Pro and Arg/Pro, only in 1/13 (7.7%) and 4/64 (6.25%) cases, respectively. Thus, mutations were significantly more frequently detected in tumor tissue samples of DLBCL patients with the homozygous Arg/Arg genotype of the analyzed marker compared to heterozygous patients

ния различий в функционировании Arg- и Pro-аллелей rs1042522. Например, была показана дифференциальная экспрессия ряда генов в гемизиготных клетках, происходящих из Arg/Pro гетерозиготной клетки-предшественницы [44]. Также было доказано, что Arg-аллель повышает уровень экспрессии генов, способствующих запуску программированной клеточной смерти, тогда как Pro-аллель имеет большую направленность в отношении положительной регуляции генов, контролирующих клеточный цикл [45].

В тканях тимуса и тонкого кишечника здоровых лиц, а также онкологических пациентов доказана аллель-специфическая экспрессия rs1042522 [13]. Апоптоз клеток тимуса эффективно активировался Pro-вариантом белка [21], в то время как клеток тонкого кишечника – Arg-вариантом [23].

Для лимфоцитов селезенки различий в активности апоптоза в зависимости от генотипа по rs1042522 или моноаллельной экспрессии гена *TP53* выявлено не было [23], что может быть связано с необходимостью сохранения возможности двухаллельной экспрессии *TP53* в В-лимфоцитах для их нормального функционирования и предотвращения опухолевого роста.

В процессе развертывания естественного ответа иммунной системы на антигены В-клетки, проходя этапы бласттрансформации, а далее V(D)J-рекомбинации и гипермутабельности генов рецепторов, имеют высокий уровень пролиферации и нестабильность генома. Это неминуемо приводит к повышению требований к безошибочному функционированию систем контроля клеточного цикла, репарации поврежденный ДНК и запуска программированной смерти как по внешнему, так и внутреннему механизму. В каждом из этих процессов *TP53* играет ключевую роль.

Нами было отмечено, что в подгруппе образцов лимфомы с генотипом Arg/Arg соматические мутации имели место в 20/73 случаях (27.3 %). В подгруппах же Pro/Pro и Arg/Pro – лишь в 1/13 (7.7 %) и 4/64 (6.25 %) случаев соответственно. Таким образом, мутации значимо чаще обнаруживались в образцах опухолевой ткани больших ДВККЛ с гомозиготным генотипом Arg/Arg анализируемого маркера в сравнении с гетерозиготными больными ($p = 0.002$). Статистическая значимость различий по частоте соматических мутаций гена *TP53* между образцами Arg/Arg и Arg/Pro + Pro/Pro составила $p < 0.001$, а вероятность выявления мутаций в гене *TP53* у носителей генотипа Arg/Arg более чем в 5 раз превы-

($p = 0.002$). The statistical significance of differences in the frequency of somatic mutations in the *TP53* gene between the Arg/Arg and Arg/Pro + Pro/Pro samples was $p < 0.001$, and the probability of detecting mutations in the *TP53* gene in carriers of the Arg/Arg genotype was more than 5 times higher than that in carriers of other genotypes ($p < 0.001$, OR – 5.4 and 95% confidence interval – 1.9; 15.4).

The results obtained in our work are consistent with the literature data. In the vast majority of previously studied types of malignant neoplasms, *TP53* mutations were associated with the Arg allele. The p53 protein variant encoded by it is more effective in triggering programmed cell death than the Pro variant [18]. The more frequent detection of mutations in the Arg/Arg rs1042522 genotype, the more this combination is supposed to benefit cells at the stages of tumor progression, give a selective advantage, and increase the risk of malignant transformation of lymphocytes and development of lymphoma. Another explanation may be that the p53 homologs, p73 and p63 proteins rarely undergo mutations in human malignant neoplasms and can replace its function in p53-deficient cells, inducing apoptosis [45]. At the same time, the Arg variant of the mutant p53 protein is able to form stable complexes with p73, leading to the loss of the transcriptional activity of the p73 protein and elimination of its pro-apoptotic effect [9].

CONCLUSION

The results of our comprehensive analysis indicate that at the time of diagnosis, up to a third of cases of DLBCL have somatic aberrations of the *TP53* gene (LH and/or mutations) in tumor tissue. However, taking into account the existing limitations of the work, it should be clarified that the frequency of their detection may increase with the expansion of the sample or the use of more sensitive methods for detecting mutations and allelic imbalance. A possible direction for further research may also be the analysis of the clinical significance of the combined detection of the homozygous Arg/Arg genotype G/G of the analyzed marker, and LH or/and somatic mutations in the *TP53* gene in the tumor tissue of patients with lymphoma.

Research funding. The work was carried out within the framework of the budget topic under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

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

шала таковую у носителей других генотипов ($p < 0.001$, ОШ – 5.4 и 95% ДДИ – 1.9; 15.4).

Полученные в нашей работе результаты согласуются с данными литературы. В подавляющей части исследованных ранее типов злокачественных новообразований мутации *TP53* были ассоциированы с Arg-аллелем. Кодированный им вариант белка p53 более эффективен в направлении запуска программированной клеточной смерти, в сравнении с Pro-вариантом [18]. Более частое обнаружение мутаций при генотипе Arg/Arg rs1042522 наводит на мысль о том, что такое сочетание выгодно клеткам на этапах опухолевой прогрессии, обладает селективным преимуществом и может увеличить риск злокачественной трансформации лимфоцитов и развития лимфомы. Другое объяснение может состоять в том, что гомологичные p53 белки p73 и p63 редко подвергаются мутациям при злокачественных новообразованиях человека и могут замещать в p53-дефицитных клетках его функцию, индуцируя апоптоз [45]. При этом Arg-вариант мутантного белка p53 способен образовывать стабильные комплексы с p73, что приводит к потере транскрипционной активности белка p73 и выключению его про-апоптотического эффекта [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kwai H.Y., Hyewon L., Cheolwon S. Lymphoma epidemiology in Korea and the real clinical field including the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial // *Int. J. Hematol.* 2018;107:395–404. DOI: 10.1007/s12185-018-2403-9.
2. Li M., Liu Y., Wang Y. et al. Anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma displays intricate genetic alterations and distinct biological features // *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;10:1322–1332. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000836.
3. Younes A., Thieblemont C., Morschhauser F. et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study // *Lancet Oncol.* 2014;15(9):1019–1026. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70311-0.
4. Zlamalikova L., Moulis M., Ravcukova B. et al. Complex analysis of the TP53 tumor suppressor in mantle cell and diffuse large B-cell lymphomas // *Oncol. Rep.* 2017;38(4):2535–2542. DOI: 10.3892/or.2017.5891.
5. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. и др. Клинические аспекты нарушений в гене TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме // *Вестник гематологии.* 2019;15(3):12–13.
6. Zenz T., Kreuz M., Fuge M. et al. TP53 mutation and survival in aggressive B-cell lymphoma // *Int. J. Cancer.* 2017;141(7):1381–1388. DOI: 10.1002/ijc.30838.
7. Baugh E.H., Ke H., Levine A.J., Bonneau R.A., Chan C.S. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами комплексного анализа свидетельствуют о том, что в момент диагностики лимфомы до трети случаев ДВККЛ в опухолевой ткани имеют соматические aberrации гена *TP53* (ПГ и/или мутации). Однако, с учетом имеющихся ограничений работы, следует уточнить, что частота их выявления может возрасти при расширении выборки биоматериала или применении более чувствительных методов детекции мутаций и аллельного дисбаланса. Возможным направлением дальнейших исследований также может быть анализ клинической значимости сочетанного выявления гомозиготного Arg/Arg генотипа G/G анализируемого маркера и ПГ или/и соматических мутаций в гене *TP53* в опухолевой ткани пациентов с лимфомой.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Kwai H.Y., Hyewon L., Cheolwon S. Lymphoma epidemiology in Korea and the real clinical field including the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial. *Int. J. Hematol.* 2018;107:395–404. DOI: 10.1007/s12185-018-2403-9.
2. Li M., Liu Y., Wang Y. et al. Anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma displays intricate genetic alterations and distinct biological features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;10:1322–1332. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000836.
3. Younes A., Thieblemont C., Morschhauser F. et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):1019–1026. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70311-0.
4. Zlamalikova L., Moulis M., Ravcukova B. et al. Complex analysis of the TP53 tumor suppressor in mantle cell and diffuse large B-cell lymphomas. *Oncol. Rep.* 2017;38(4):2535–2542. DOI: 10.3892/or.2017.5891.
5. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. et al. Clinical aspects of disorders in the TP53 gene in diffuse large B-cell lymphoma. *Bulletin of Hematology.* 2019;15(3):12–13. (In Russ).
6. Zenz T., Kreuz M., Fuge M. et al. TP53 mutation and survival in aggressive B-cell lymphoma. *Int. J. Cancer.* 2017;141(7):1381–1388. DOI: 10.1002/ijc.30838.
7. Baugh E.H., Ke H., Levine A.J., Bonneau R.A., Chan C.S. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene

- in human cancers? // *Cell Death Differ.* 2018;25:154–160. DOI: 10.1038/cdd.2017.180.
8. Azzam G.A., Frank A.K., Hollstein M., Murphy M.E. Tissue-specific apoptotic effects of the p53 codon 72 polymorphism in a mouse model // *Cell Cycle.* 2011;10(9):1352–1355. DOI: 10.4161/cc.10.9.15344.
 9. Marin M.C., Jost C.A., Brooks L.A. et al. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour // *Nat. Genet.* 2000;25:47–54. DOI: 10.1038/75586.
 10. Пospelова Т.И., Воевода М.И., Воропаева Е.Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена P53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // *Бюл. сибирской медицины.* 2008;7(S3):56–63.
 11. Dumont P., Leu J., Della Pietra A., George D.L., Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // *Nat. Genet.* 2003;33(3):357–365. DOI: 10.1038/ng1093.
 12. Schneider-Stock R., Mawrin C., Motsch C. et al. Retention of the arginine allele in codon 72 of the p53 gene correlates with poor apoptosis in head and neck cancer // *Am. J. Pathol.* 2004;164(4):1233–1241. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63211-7.
 13. Siddique M.M., Balram C., Fiszler-Maliszewska L. et al. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2245–2252. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0153.
 14. Schneider-Stock R., Boltze C., Peters B. et al. Selective loss of codon 72 proline p53 and frequent mutational inactivation of the retained arginine allele in colorectal cancer // *Neoplasia.* 2004;6(5):529–535. DOI: 10.1593/neo.04178.
 15. Furihata M., Takeuchi T., Matsumoto M. et al. p53 mutation arising in Arg72 allele in the tumorigenesis and development of carcinoma of the urinary tract // *Clin. Cancer Res.* 2002;8(5):1192–1195.
 16. Tominaga T., Iwahashi M., Takifuji K. et al. Combination of p53 codon 72 polymorphism and inactive p53 mutation predicts chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2010;126(7):1691–1701. DOI: 10.1002/ijc.24929.
 17. Zawlik I., Kita D., Vaccarella S. et al. Common polymorphisms in the *MDM2* and *TP53* genes and the relationship between *TP53* mutations and patient outcomes in glioblastomas // *Brain Pathol.* 2009;19(2):188–194. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00170.x.
 18. Bergamaschi D., Gasco M., Hiller L. et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis // *Cancer Cell.* 2003;3(4):387–402. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00079-5.
 19. Bonafé M., Ceccarelli C., Farabegoli F. et al. Retention of the p53 codon 72 arginine allele is associated with a reduction of disease-free and overall survival in arginine/proline heterozygous breast cancer patients // *Clin. Cancer Res.* 2003;9(13):4860–4864.
 20. El Hallani S., Ducray F., Idbaih A. et al. TP53 codon 72 polymorphism is associated with age at onset of glioblastoma // *Neurology.* 2009;72(4):332–336. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341277.74885.ec.
 21. Zha Y., Gan P., Liu Q., Yao Q. TP53 codon 72 polymorphism predicts efficacy of paclitaxel plus capecitabine in human cancers? *Cell Death Differ.* 2018;25:154–160. DOI: 10.1038/cdd.2017.180.
 22. Azzam G.A., Frank A.K., Hollstein M., Murphy M.E. Tissue-specific apoptotic effects of the p53 codon 72 polymorphism in a mouse model. *Cell Cycle.* 2011;10(9):1352–1355. DOI: 10.4161/cc.10.9.15344.
 23. Marin M.C., Jost C.A., Brooks L.A. et al. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour. *Nat. Genet.* 2000;25:47–54. DOI: 10.1038/75586.
 24. Pospelova T.I., Voevoda M.I., Voropaeva E.P. et al. Value of constitutional polymorphisms gene P53 at patients with Non-Hodgkin's lymphomas. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;7(S3):56–63. (In Russ.)
 25. Dumont P., Leu J., Della Pietra A., George D.L., Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat. Genet.* 2003;33(3):357–365. DOI: 10.1038/ng1093.
 26. Schneider-Stock R., Mawrin C., Motsch C. et al. Retention of the arginine allele in codon 72 of the p53 gene correlates with poor apoptosis in head and neck cancer. *Am. J. Pathol.* 2004;164(4):1233–1241. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63211-7.
 27. Siddique M.M., Balram C., Fiszler-Maliszewska L. et al. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: implications in cancer development. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(9):2245–2252. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0153.
 28. Schneider-Stock R., Boltze C., Peters B. et al. Selective loss of codon 72 proline p53 and frequent mutational inactivation of the retained arginine allele in colorectal cancer. *Neoplasia.* 2004;6(5):529–535. DOI: 10.1593/neo.04178.
 29. Furihata M., Takeuchi T., Matsumoto M. et al. p53 mutation arising in Arg72 allele in the tumorigenesis and development of carcinoma of the urinary tract. *Clin. Cancer Res.* 2002;8(5):1192–1195.
 30. Tominaga T., Iwahashi M., Takifuji K. et al. Combination of p53 codon 72 polymorphism and inactive p53 mutation predicts chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Int. J. Cancer.* 2010;126(7):1691–1701. DOI: 10.1002/ijc.24929.
 31. Zawlik I., Kita D., Vaccarella S. et al. Common polymorphisms in the *MDM2* and *TP53* genes and the relationship between *TP53* mutations and patient outcomes in glioblastomas. *Brain Pathol.* 2009;19(2):188–194. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00170.x.
 32. Bergamaschi D., Gasco M., Hiller L. et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell.* 2003;3(4):387–402. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00079-5.
 33. Bonafé M., Ceccarelli C., Farabegoli F. et al. Retention of the p53 codon 72 arginine allele is associated with a reduction of disease-free and overall survival in arginine/proline heterozygous breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(13):4860–4864.
 34. El Hallani S., Ducray F., Idbaih A. et al. TP53 codon 72 polymorphism is associated with age at onset of glioblastoma. *Neurology.* 2009;72(4):332–336. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341277.74885.ec.
 35. Zha Y., Gan P., Liu Q., Yao Q. TP53 codon 72 polymorphism predicts efficacy of paclitaxel plus capecitabine chemotherapy in advanced gastric cancer patients.

- chemotherapy in advanced gastric cancer patients // Arch. Med. Res. 2016;47(1):13–18. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.12.001.
22. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности // Гематология и трансфузиология. 2013;58(1):10–14.
 23. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Частоты, спектр и функциональная значимость мутаций в гене TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Молекулярная биология. 2017;51(1):64–72.
 24. Adzhubei I., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations // Nat. Methods. 2010;7(4):248–249. DOI: 10.1038/nmeth0410-248.
 25. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. 2016;61(3):138–143. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-138-143.
 26. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Интронные полиморфизмы антионкогена TP53 у пациентов старшей возрастной группы с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом // Успехи геронтологии. 2013;26(2):258–262.
 27. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ген TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Новосибирск: Наука, 2018. 164 с.
 28. IARC TP53 Database. URL: <http://p53.iarc.fr/ProtocolsAndTools.aspx> (дата обращения: 19.01.2022).
 29. Воропаева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Неравновесие по сцеплению полиморфных маркеров rs1042522, rs1625895 и rs17878362 и гаплотипы гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Молекулярная биология. 2014;48(5):763–770. DOI: 10.7868/S0026898414050176.
 30. Shi H., Tan S., Zhong H. et al. Winter temperature and UV are tightly linked to genetic changes in the p53 tumor suppressor pathway in Eastern Asia // Am. J. Hum. Genet. 2009;84(4):534–541. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.03.009.
 31. Волков А.Н., Падюкова А.Д., Зинчук П.В., Кутихин А.Г. Полиморфизм гена опухолевого супрессора tp53 среди здоровых доноров и больных раком прямой кишки // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2019;2(162):45–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-45-49.
 32. Денисов Е.В. Мутационная изменчивость гена TP53 при раке молочной железы: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Омск, 2010. 22 с.
 33. Chen M., Yang Y., Liu Y., Chen C. The role of chromosome deletions in human cancers // Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1044:135–148. DOI: 10.1007/978-981-13-0593-1_9.
 34. Kyndi M., Alsner J., Hansen L., Sørensen F.B., Overgaard J. LOH rather than genotypes of TP53 codon 72 is associated with disease-free survival in primary breast Arch. Med. Res. 2016;47(1):13–18. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.12.001.
 22. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. Association of DNA repair gene XRCC1 polymorphism ARG-399GLN with high-grade Non-Hodgkin's lymphoma risk. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2013;58(1):10–14. (In Russ.)
 23. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Frequency, spectrum and functional significance in the TP53 mutations in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2017;51(1):64–72. (In Russ.)
 24. Adzhubei I., Schmidt S., Peshkin L. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat. Methods. 2010;7(4):248–249. DOI: 10.1038/nmeth0410-248.
 25. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. The results of complex analysis of TP53 gene status in patients with diffuse large cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2016;61(3):138–143. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-138-143. (In Russ.)
 26. Voropaeva E.P., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maksimov V.N. Intronic polymorphisms of antioncogene TP53 in patients with indolent variants of Non-Hodgkin's lymphomas. Advances in Gerontology. 2013;26(2):258–262. (In Russ.)
 27. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. (2018). TP53 Gene in Diffuse Large B-cell lymphoma. Novosibirsk: Nauka. 164 p. (In Russ.)
 28. IARC TP53 Database. URL: <http://p53.iarc.fr/ProtocolsAndTools.aspx> (accessed 19.01.2022).
 29. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maksimov V.N. Linkage disequilibrium and haplotypes of the rs1042522, rs1625895, and rs1787862 of gene TP53 markers in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Molecular Biology. 2014;48(5):763–770. DOI: 10.7868/S0026898414050176. (In Russ.)
 30. Shi H., Tan S., Zhong H. et al. Winter temperature and UV are tightly linked to genetic changes in the p53 tumor suppressor pathway in Eastern Asia. Am. J. Hum. Genet. 2009;84(4):534–541. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.03.009.
 31. Volkov A.N., Padukova A.D., Zinchuk P.V., Kutikhin A.G. Polymorphism of tumor suppressor gene tp53 among healthy donors and patients with rectal cancer. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;2(162):45–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-45-49. (In Russ.)
 32. Denisov E.V. Mutational variability of the TP53 gene in breast cancer. Cand Sci. (Biol.) Thesis. Omsk, 2010. 22 p. (In Russ.)
 33. Chen M., Yang Y., Liu Y., Chen C. The role of chromosome deletions in human cancers. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1044:135–148. DOI: 10.1007/978-981-13-0593-1_9.
 34. Kyndi M., Alsner J., Hansen L., Sørensen F.B., Overgaard J. LOH rather than genotypes of TP53 codon 72 is associated with disease-free survival in primary breast cancer. Acta Oncologica. 2006;45(5):602–609. DOI: 10.1080/02841860600660811.
 35. Stefancikova L., Moulis M., Fabian P. et al. Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with nega-

- cancer // *Acta Oncologica*. 2006;45(5):602–609. DOI: 10.1080/02841860600660811.
35. Stefancikova L., Moulis M., Fabian P. et al. Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with negative prognosis of mantle cell lymphoma // *Int. J. Oncol.* 2010;36(3):699–706. DOI: 10.3892/ijo_00000545.
 36. Tamimi Y., Al-Harthy S., Al-Haddabi I. et al. The p53 mutation/deletion profile in a small cohort of the Omani population with diffuse large B-cell lymphoma // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2014;14(1):e50–e58. DOI: 10.12816/0003336.
 37. Нугис В.Ю. FISH-метод: способ цитогенетической регрессивной оценки дозы (обзор) // Саратовский науч.-мед. журн. 2016;12(2):35.
 38. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. et al. Clinical aspects of *TP53* gene inactivation in diffuse large B-cell lymphoma // *BMC Med. Genomics*. 2019;13:35–44. DOI: 10.1186/s12920-019-0484-9.
 39. Walsh T., Lee M.K., Casadei S. et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010;107(28):12629–12633. DOI: 10.1073/pnas.1007983107.
 40. Gyulkhanyan A., Rezaie A.R., Roumenina L. et al. Analysis of protein missense alterations by combining sequence- and structure-based methods // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020;8(4):e1166–e1171. DOI: 10.1002/mgg3.1166.
 41. Sauna Z.E., Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease // *Nat. Rev. Genet.* 2011;12(10):683–691. DOI: 10.1038/nrg3051.
 42. Le Calvez F., Mukeria A., Hunt J.D. et al. *TP53* and *KRAS* mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers // *Cancer Res.* 2005;65(12):5076–5083. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0551.
 43. Li S., Young K.H., Medeiros L.J. Diffuse large B-cell lymphoma // *Pathology*. 2018;50(1):74–87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006.
 44. Weige C.C., Birtwistle M.R., Mallick H. et al. Transcripts and shRNA suppressors in a *TP53* allele-specific model of early-onset colon cancer in African Americans // *Mol. Cancer Res.* 2014;12(7):1029–1041. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0286-T.
 45. Jeong B.S., Hu W., Belyi V., Rabadan R., Levine A.J. Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis // *FASEB J.* 2010;24(5):1347–1353. DOI: 10.1096/fj.09-146001.
- tive prognosis of mantle cell lymphoma. *Int. J. Oncol.* 2010;36(3):699–706. DOI: 10.3892/ijo_00000545.
36. Tamimi Y., Al-Harthy S., Al-Haddabi I. et al. The p53 mutation/deletion profile in a small cohort of the Omani population with diffuse large B-cell lymphoma. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2014;14(1):e50–e58. DOI: 10.12816/0003336.
 37. Nugis V.Yu. FISH-method: technique of cytogenetic retrospective dose evaluation (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(2):35. (In Russ.)
 38. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. et al. Clinical aspects of *TP53* gene inactivation in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Med. Genomics*. 2019;13:35–44. DOI: 10.1186/s12920-019-0484-9.
 39. Walsh T., Lee M.K., Casadei S. et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010;107(28):12629–12633. DOI: 10.1073/pnas.1007983107.
 40. Gyulkhanyan A., Rezaie A.R., Roumenina L. et al. Analysis of protein missense alterations by combining sequence- and structure-based methods. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020;8(4):e1166–e1171. DOI: 10.1002/mgg3.1166.
 41. Sauna Z.E., Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011;12(10):683–691. DOI: 10.1038/nrg3051.
 42. Le Calvez F., Mukeria A., Hunt J.D. et al. *TP53* and *KRAS* mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res.* 2005;65(12):5076–5083. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0551.
 43. Li S., Young K.H., Medeiros L.J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006.
 44. Weige C.C., Birtwistle M.R., Mallick H. et al. Transcripts and shRNA suppressors in a *TP53* allele-specific model of early-onset colon cancer in African Americans. *Mol. Cancer Res.* 2014;12(7):1029–1041. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0286-T.
 45. Jeong B.S., Hu W., Belyi V., Rabadan R., Levine A.J. Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis. *FASEB J.* 2010;24(5):1347–1353. DOI: 10.1096/fj.09-146001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна – д-р мед наук, старший 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, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Чуркина Мария Игоревна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицин-

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Maria I. Churkina – Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1301-5944.

Ksenia A. Bashirzade – Resident, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2211-5098.

ский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1301-5944.

Баширзаде Ксения Александровна – ординатор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2211-5098.

Пospelova Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Агеева Татьяна Августовна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Tatyana A. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Vladimir N. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.



Фитохимическое и ботаническое исследование перспективного лекарственного растения *Nonea rossica* Steven

В.В. Величко, М.Е. Карташова, Д.С. Круглов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Нонея русская – *Nonea rossica* Steven – широко распространенное на территории Западной Сибири травянистое растение семейства *Boraginaceae*. Применяется в народной медицине в качестве противомалярийного, антибактериального, болеутоляющего, противовоспалительного и антикоагулянтного средства и в этой связи растение является перспективным для изучения с целью внедрения в официальную медицину.

Ц е л ь . Фитохимическое и морфолого-анатомическое изучение надземных и подземных органов нонеи русской. **М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проводили общий фитохимический анализ, используя общепринятые методики. Анатомическое строение органов растения устанавливали с использованием методов микроскопического анализа.

Р е з у л ь т а т ы . Установлено присутствие и определено количественное содержание основных групп биологически активных веществ: содержание флавоноидов в надземной части в пересчете на рутин составило 0.2 %; дубильных веществ конденсируемой группы в траве – 3.8 %, в корнях – 0.6 %; ксантонов в пересчете на мангиферин в корнях – 0.01 %, в траве – 0.008 %; полисахаридов в траве – 4.37 %. Микроскопический анализ позволил установить основные микродиагностические признаки вегетативных и генеративных органов нонеи русской.

З а к л ю ч е н и е . Разнообразный химический состав нонеи русской позволяет сделать вывод о перспективности изучения растения с целью создания на его основе новых лекарственных препаратов. В результате микроморфологического исследования надземных и подземных органов нонеи русской удалось выявить диагностические признаки, необходимые для установления критериев подлинности сырья, которые будут положены в основу проекта фармакопейной статьи.

Ключевые слова: нонея русская, *Nonea rossica* Steven, фитохимический анализ, диагностические признаки.

Образец цитирования: Величко В.В., Карташова М.Е., Круглов Д.С. Фитохимическое и ботаническое исследование перспективного лекарственного растения *Nonea rossica* Steven // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):90–101. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-90-101

Phytochemical and botanical study of a prospective medicinal plant, *Nonea rossica* Steven

V.V. Velichko, M.E. Kartashova, D.S. Kruglov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . *Nonea rossica* Steven is a widespread in Western Siberia herbaceous plant of the *Boraginaceae* family. It is used in folk medicine as an antimalarial, antibacterial, analgesic, anti-inflammatory and anticoagulant agent, and in this regard, the plant is promising for study with a view to introducing it into practice as an officinal medicine.

A i m . Phytochemical and morpho-anatomical study of aboveground and underground organs of *Nonea rossica* Steven.

Поступила в редакцию 29.03.2022
Прошла рецензирование 26.04.2022
Принята к публикации 15.05.2022

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 29.03.2022
Revised 26.04.2022
Accepted 15.05.2022

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

Materials and methods. A phytochemical analysis was performed using conventional methods. The anatomical structure of plant organs was revealed using microscopic analysis.

Results. The presence and content of the main groups of biologically active substances was established: the content of flavonoids in the aboveground part in terms of rutin was 0.2%; tannins of the condensable group in aboveground parts of plant – 3.8%, in roots – 0.6%; xanthenes in terms of mangiferin in roots – 0.01%, in herb – 0.008%; polysaccharides in herb – 4.37%. Microscopic analysis allowed to establish the main microdiagnostic signs of vegetative and reproductive organs of *Nonea rossica* Steven.

Conclusion. The diverse chemical composition of *Nonea rossica* Steven allows us to conclude that it is promising to study the plant in order to create new medicines based on it. As a result of micromorphological examination of the aboveground and underground organs of *Nonea rossica* Steven, it was possible to identify diagnostic signs for the identification of raw materials, which will become the basis for the draft of a monograph.

Keywords: *Nonea rossica* Steven, phytochemical analysis, diagnostic signs.

Citation example: Velichko V.V., Kartashova M.E., Kruglov D.S. Phytochemical and botanical study of a prospective medicinal plant, *Nonea rossica* Steven. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):90–101. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-90-101

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достаточно остро стоит проблема расширения отечественной лекарственной растительной сырьевой базы, а также поиска новых источников биологически активных веществ растительного происхождения. Существует несколько путей решения данной проблемы: это более углубленное изучение биологически активных соединений (БАС) в объектах официальной медицины и исследование малоизученных растений.

Среди большого разнообразия растений представляют интерес растения семейства бурачниковые (*Boraginaceae*), которые могут применяться в качестве терапевтических и косметических средств [1]. Их фармакологические эффекты связаны с наличием нафтохинонов, ксантонов, флавоноидов, терпеноидов, а также аллантаина [2]. В настоящее время растения семейства *Boraginaceae* не применяются в официальной медицине России, однако при этом имеются данные об использовании в народной медицине растений данного семейства, например, таких родов как *Nonea*, *Medicago*, *Onosma*. В частности, галеновые формы из разных частей *Nonea* в народной медицине находят применение в качестве антималярийного [3], антибактериального [4], болеутоляющего, противовоспалительного и антикоагулянтного [5] средства. В этой связи растения рода *Nonea* являются перспективными для включения в скрининг лекарственных растений. Из 30 представителей рода *Nonea* в России наиболее распространена *Nonea rossica* Steven.

Nonea rossica Steven представляет собой многолетнее ксерофитное травянистое растение, широко

INTRODUCTION

Currently, the problem of expanding the domestic medicinal plant raw material base, as well as the search for new sources of biologically active substances of plant origin, is quite acute. There are several ways to solve this problem: this is a more in-depth study of biologically active compounds (BAC) of official medicines and the study of under-investigated plants.

Among the wide variety of plants, the *Boraginaceae* family is of interest, which can be used as therapeutic and cosmetic products [1]. Their pharmacological effects are associated with the presence of naphthoquinones, xanthenes, flavonoids, terpenoids, as well as allantoin [2]. Currently, plants of the *Boraginaceae* family are not used in official medicine in Russia, however, there is evidence of the use of plants of this family in folk medicine, for example, such genera as *Nonea*, *Pulmonaria* (lungwort), *Onosma*. In particular, in folk medicine the galenic forms from different parts of *Nonea* are used as an antimalarial [3], antimicrobial [4], analgesic, anti-inflammatory and anticoagulant [5] agents. In this regard, plants of the *Nonea* genus are promising for inclusion in the screening of medicinal plants. Of 30 representatives of the *Nonea* genus in Russia, the most common is *Nonea rossica* Steven.

Nonea rossica Steven is a perennial xerophytic herbaceous plant widely distributed in Western Siberia [6]. It is known [7] that the aboveground part of this plant contains such groups of biologically active compounds as flavonoids, tannins, coumarins and alkaloid-like compounds, while the qualitative and quantitative composition of the components has not been sufficiently studied. In this regard, it seems rel-

распространенное на территории Западной Сибири [6]. Из литературных данных [7] известно, что надземная часть данного растения содержит такие группы биологически активных соединений, как флавоноиды, дубильные вещества, кумарины и алкалоидоподобные соединения, при этом качественный и количественный состав компонентов изучен недостаточно. В этой связи представляется актуальным проведение более детального фитохимического анализа растения.

Для внедрения в официальную медицину необходимо учитывать устойчивый алгоритм исследования новых источников сырья растительного происхождения, принятый в мировой практике. Прежде всего, это разработка параметров определения его подлинности и доброкачественности. Для определения подлинности одним из важных критериев являются морфологический и микродиагностический анализ сырьевой части. Микродиагностический анализ, кроме того, позволяет отличать лекарственное растение от морфологически схожих видов. Для подтверждения подлинности сырья проводят качественные реакции на основные группы БАС. Разработка четких схем стандартизации сырья по содержанию основных групп БАС позволяет установить критерии доброкачественности сырья. Показатели подлинности и доброкачественности являются основой для разработки основного нормативного документа на лекарственное растительное сырье – фармакопейной статьи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфолого-анатомическое изучение надземных и подземных органов *Nonea rossica* и проведение общего фитохимического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила надземная часть и корни *Nonea rossica*, собранные в фазе цветения в 2021 г. на остепненных лугах на территории Кольванского района Новосибирской области. Сырье после заготовки разделяли на органы (стебель, лист, цветки) и доводили до воздушно-сухого состояния в сушилке при температуре ~50 °С.

Качественные реакции проводили с использованием водного и водно-спиртовых извлечений, используя общепринятые методики [8], на следующие группы БАС: флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, полисахариды, антоцианы, кумарины, алкалоиды, ксантоны. Обнаружение алкалоидов осуществляли проведением серии

реакций с целью проведения более детального фитохимического анализа растения.

Для внедрения в официальную медицину необходимо учитывать устойчивый алгоритм исследования новых источников сырья растительного происхождения, принятый в мировой практике. Прежде всего, это разработка параметров определения его подлинности и доброкачественности. Для определения подлинности одним из важных критериев являются морфологический и микродиагностический анализ сырьевой части. Микродиагностический анализ, кроме того, позволяет отличать лекарственное растение от морфологически схожих видов. Для подтверждения подлинности сырья проводят качественные реакции на основные группы БАС. Разработка четких схем стандартизации сырья по содержанию основных групп БАС позволяет установить критерии доброкачественности сырья. Показатели подлинности и доброкачественности являются основой для разработки основного нормативного документа на лекарственное растительное сырье – фармакопейной статьи.

AIM OF THE RESEARCH

Morpho-anatomical study of aboveground and underground organs of *Nonea rossica* Steven and general phytochemical analysis.

MATERIALS AND METHODS

The object of the study was the part and the roots of *Nonea rossica* Steven, collected during the flowering phase in 2021 in the steppe meadows on the territory of the Kolyvansky district, Novosibirsk region. After harvesting, the raw materials were divided into organs (stem, leaf, flowers) and brought to an air-dry state in a drying chamber at a temperature of ~ 50°C.

Qualitation was performed using aqueous and aqueous-alcoholic extracts with conventional methods [8]. The following groups of BAC: flavonoids, tannins, saponins, polysaccharides, anthocyanins, coumarins, alkaloids, xanthenes were assessed. The detection of alkaloids was carried out using a series of reactions with total alkaloid precipitating reagents: the Wagner-Bouchardat's reagent, Dragendorff's reagent, tannin solution, silicotungstic acid solution, phosphomolybdic acid solution, picric acid solution. To determine xanthenes, sublimation was used, followed by a reaction with a 5% alcohol solution of sodium hydroxide.

Identification of flavonoids was carried out by thin-layer chromatography (TLC) on Sorbifil plates in a solvent system: ethyl acetate – formic acid – glacial acetic acid – water in the ratio of 100:11:11:27 [9]. The chromatogram was developed using a 2%

реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами: реактив Вагнера – Бушарда, реактив Драгендорфа, раствор танина, раствор кремневольфрамовой кислоты, раствор фосфорномолибденовой кислоты, раствор пикриновой кислоты. Для определения ксантонов использовали метод возгонки с последующей реакцией с 5% спиртовым раствором натрия гидроксида.

Качественный анализ флавоноидов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbifil в системе растворителей: этилацетат – муравьиная кислота – ледяная уксусная кислота – вода в соотношении 100:11:11:27 [9]. Проявление хроматограммы проводили с использованием в качестве проявляющего раствора 2% раствора хлорида алюминия в 90% спирте этиловом. Идентификацию проводили по величине Rf и характерной флуоресценции в УФ-свете с длиной волны 365 нм в сравнении со стандартными веществами.

Количественное содержание БАС определяли фармакопейными методами: флавоноиды – методом дифференциальной спектрофотометрии, ксантоны – методом прямой спектрофотометрии; для количественного определения суммы полисахаридов использовали метод гравиметрии. Количественное определение ксантонов осуществляли спектрофотометрическим методом.

Анатомическое строение осевых органов растения исследовали [10] на тонких поперечных срезах после окрашивания паранитроанилином для выявления одревесневших элементов. Исследования проводились с использованием светового микроскопа «Микмед-1 (вариант 1–20)» при увеличении в 70 раз (для выявления общего вида) и на микроскопе Zeiss Axio Scope.A1 при увеличениях в 25–400 раз в проходящем свете (для выявления структурных элементов тканей). Полученные изображения фиксировались с помощью цифровой фотокамеры Zeiss AxioCam 512 color. Для исследования микроморфологического строения планарных вегетативных и генеративных органов проводилось предварительное размачивание объектов путем кипячения в течение одной минуты в 5% водном растворе натрия гидроксида (хлорофиллоносные объекты) или в воде (венчик, пестик и тычинки). Исследование осевых органов проводилось на образцах, зафиксированных в растворе вода – глицерин – 95% этанол в соотношении 1:1:1. В качестве заключающей и просветляющей жидкости использовалась смесь воды и глицерина в соотношении 1:1.

solution of aluminum chloride in 90% ethyl alcohol as a medium agent. Identification was carried out by the Rf value and characteristic fluorescence in UV light with a wavelength of 365 nm in comparison with standard substances.

Content of BAC was measured by pharmacopoeial methods: flavonoids – by absorption spectrophotometry using the obtained extract as a blank solution; xanthenes – by absorption spectrophotometry using a pure extractant as a blank solution; gravimetry was used to quantify the amount of polysaccharides. Content of xanthenes was measured by spectrophotometric method.

To identify lignified elements, the anatomical structure of the plant axial organs was studied on thin cross sections after staining with paranitroaniline [10]. The studies were carried out using a Mikmed-1 (variant 1-20) light microscope at a 70 magnification (to identify the general appearance) and a Zeiss Axio Scope. A1 microscope at 25–400 magnifications in transmitted light (to identify structural elements of tissues). The obtained images were captured using a Zeiss AxioCam 512 color digital camera. To study the micromorphological structure of planar vegetative and reproductive organs, preliminary soaking of objects was performed by boiling for one minute in a 5% aqueous solution of sodium hydroxide (chlorophyll-bearing objects) or in water (corolla, pistil and stamens). The study of axial organs was carried out on samples fixed in a solution of water – glycerin – 95% ethanol in a ratio of 1:1:1. A mixture of water and glycerin in a ratio of 1:1 was used as an embedding and clearing liquid.

RESULTS AND DISCUSSION

Based on screening phytochemical studies, the presence of the main groups of BAC (flavonoids, anthocyanins, tannins, saponins, polysaccharides, coumarins, xanthenes) and the absence of alkaloids were confirmed.

The data of phytochemical analysis of the part and roots of *Nonea rossica* Steven are given in Table 1.

In the crude alcoholic extracts from *Nonea rossica* Steven herb, we determined the presence of rutin using TLC. The content of flavonoids in the herb part of *Nonea rossica* Steven in terms of rutin was 0.2%. Tannins of the condensable group were found in the aboveground part and roots of *Nonea rossica* Steven, their content was determined by permanganometry: 3.8% in herb, 0.6% in roots. The content of xanthenes in roots in terms of mangiferin was 0.01%; in herb – 0.008%; the content of

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании скрининговых фитохимических исследований подтверждено присутствие основных групп БАС (флавоноиды, антоцианы, дубильные вещества, сапонины, полисахариды, кумарины, ксантоны) и отсутствие алкалоидов.

Данные фитохимического анализа надземной части и корней нонеи русской приведены в табл. 1.

Методом ТСХ в суммарных спиртовых извлечениях из травы нонеи русской определено присутствие рутина. Количественное содержание флавоноидов в надземной части нонеи русской в пересчете на рутин составило 0.2 %. В надземной части и корнях нонеи обнаружены дубильные вещества конденсируемой группы, методом перманганатометрии определено их количественное содержание: в траве – 3.8 %, в корнях – 0.6 %. Содержание ксантонов в пересчете на мангиферин в корнях составило 0.01 %; в траве – 0.008 %; количественное содержание полисахаридов в траве нонеи русской – 4.37 %.

В результате микроскопического исследования были выявлены следующие особенности строения органов растения.

Стержневой корень имеет типичное непучковое строение (рис. 1), покровная ткань представлена перидермой (1), коровая часть – паренхимными клетками (6) и завершается слоем одревесневшей эндодермы (2).

Стебель (рис. 2) имеет характерные бороздки (3) и опушение в виде толстостенных волосков (2) длиной 1–2 мм с характерным пьедесталом из приподнятых эпидермальных клеток (1).

Стебель (рис. 3) имеет непучковое строение и покрыт одним слоем эпидермальных клеток с толстой кутикулой (толщина 10–20 мкм), под которой расположен слой гиподермы и основной объем мезодермы, представленный рыхлой кол-

polysaccharides in *Nonea rossica* Steven herb was 4.37%.

As a result of microscopic examination, the following features of the structure of plant organs were revealed.

The taproot has a typical non-fasciculate structure (Fig. 1), the exodermis is represented by the periderm (1), the bark part is represented by parenchymal cells (6) and ends with a layer of lignified endoderm (2).

The stem (Fig. 2) has characteristic grooves (3) and pubescence in the form of thick-walled hairs (2) 1–2 mm long with a characteristic pedestal of raised epidermal cells (1).

The stem (Fig. 3) has a non-fasciculated structure and is covered with one layer of epidermal cells with a thick cuticle (thickness 10–20 μm), under which there is a layer of the hypoderm and the main volume of the mesoderm, represented by the lacunar collenchyme and several layers of parenchyma adjacent to the endoderm, represented by one layer of tabular shape cells. The central cylinder is represented by the phloem, xylem vessels and xylem parenchyma.

The whole plant is pubescent, which is typical for the entire *Boraginaceae* family. The pubescence is represented by three types of hairs:

1) thick-walled unicellular straight or curved hair with a raised pedestal up to 800 μm in length and walls up to 10 μm in thick (Fig. 4);

2) capitate thin-walled hair with a multicellular pedicle and a unicellular spheroid head (Fig. 5);

3) multicellular (from 7–11 cells) thin-walled ribbon hair up to 3 mm in length (Fig. 6).

The cells of the upper epidermis of the leaf are represented by weakly branched cells (Fig. 7), and the cells of the lower epidermis (Fig. 8) are more sinuated with nodose-thickened cell walls. The stomata are submerged, forming a stomata apparatus of anomocytic type.

Таблица 1. Результаты фитохимического анализа надземной и подземной частей нонеи русской
Table 1. Results of phytochemical analysis of the aboveground and underground parts of *Nonea rossica* Steven

Группа БАС / Group of BAC	Корни / Roots	Надземные органы / Aerial organs
Алкалоиды / Alkaloids	–	–
Антоцианы / Anthocyanins	–	+
Дубильные вещества / Tannins	+	+
Ксантоны / Xanthonines	+	+
Кумарины / Coumarins	+	+
Полисахариды / Polysaccharides	–	+
Сапонины / Saponins	+	+
Флавоноиды / Flavonoids	–	+

Примечание. БАС – биологически активные соединения. Знак «–» отсутствуют; знак «+» присутствуют.
Note. BAC – biologically active compounds; minus sign – absent; plus sign – present.

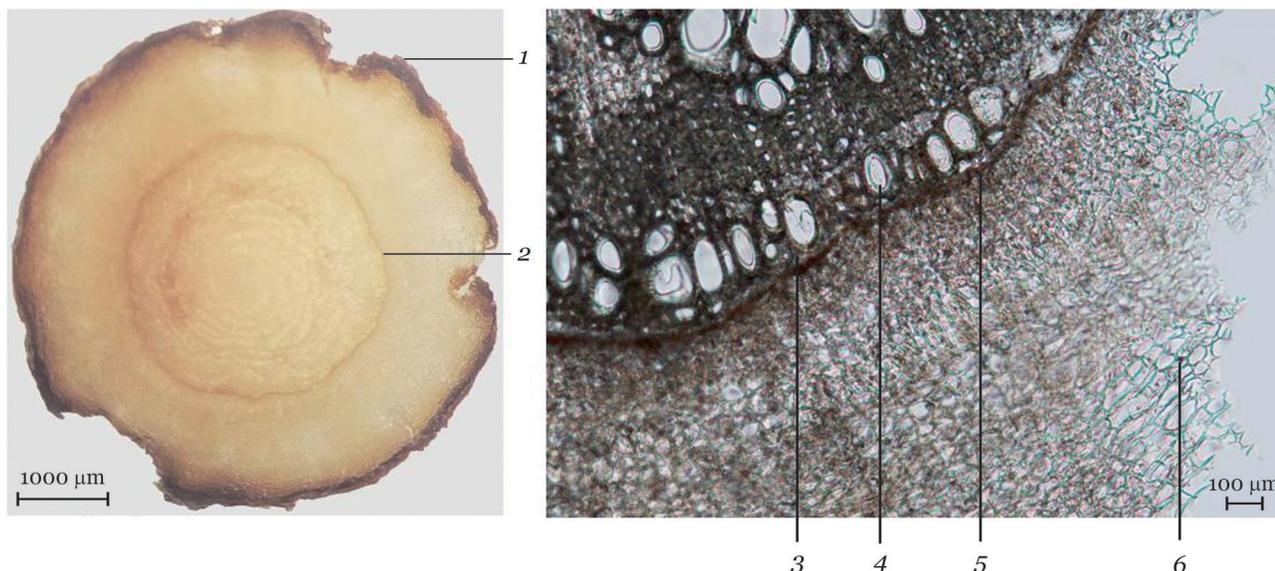


Рис. 1. Анатомическое строение корня:

1 – перидерма; 2 – эндодерма; 3 – флоэма; 4 – сосуды ксилемы; 5 – эндодерма; 6 – коровая паренхима

Fig. 1. The anatomical structure of the root:

1 – periderm; 2 – endoderm; 3 – phloem; 4 – xylem vessels; 5 – endoderm; 6 – parenchyma of the bark

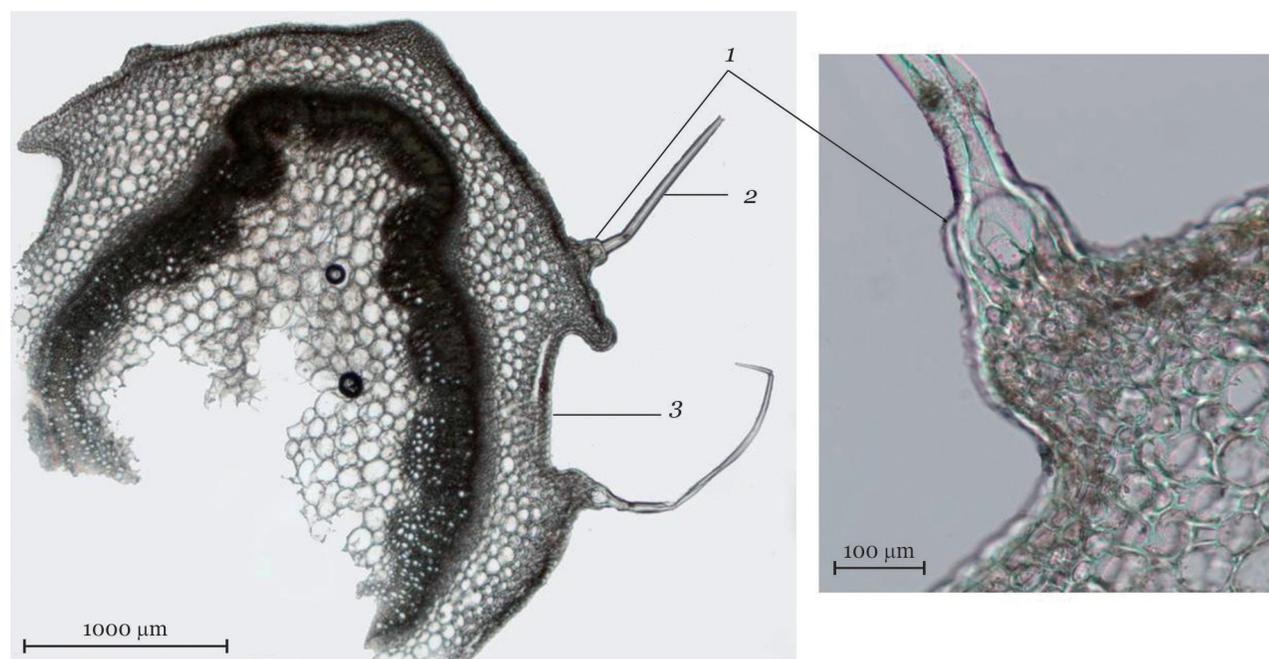


Рис. 2. Анатомическое строение стебля (общий вид):

1 – основание толстостенного волоска; 2 – толстостенный волосок; 3 – бороздка

Fig. 2. The anatomical structure of the stem (general view):

1 – base of the thick-walled hair; 2 – thick-walled hair; 3 – groove

ленхимой и несколькими слоями паренхимы, прилегающей к эндодерме, представленной одним слоем клеток табличчатой формы. Центральный цилиндр представлен флоэмой, сосудами ксилемы и ксилемной паренхимой.

The petals are characterized by papillary projections along the edge of the petal and pollen grains (Fig. 9).

On the stigma of the pistil (Fig. 10), there are numerous cells capturing pollen that have a charac-

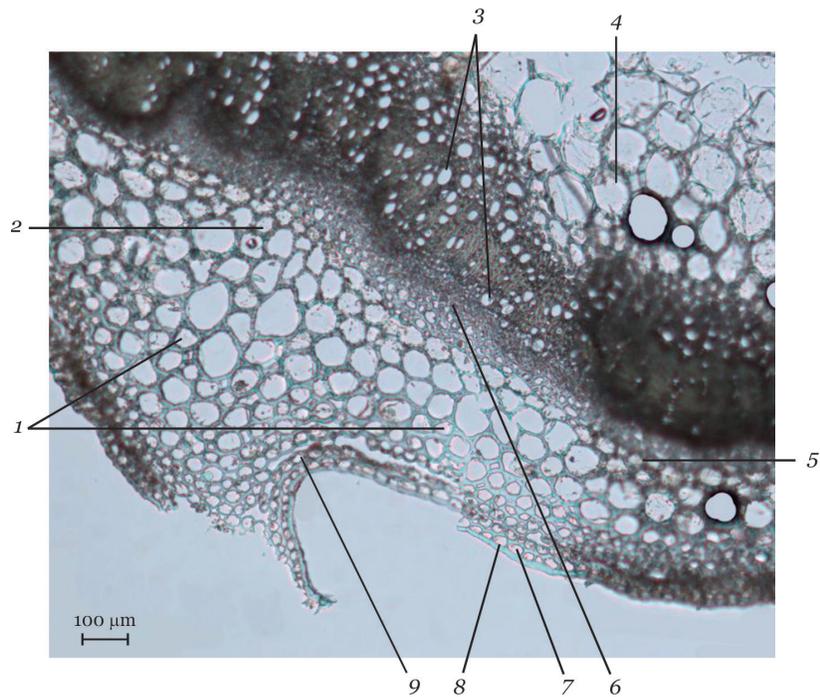


Рис. 3. Анатомическое строение стебля:

1 – рыхлая колленхима; 2 – коровая паренхима; 3 – сосуды ксилемы; 4 – ксилемная паренхима; 5 – эндодерма;
6 – флоэма; 7 – эпидерма; 8 – слой кутикулы; 9 – гиподерма

Fig. 3. The anatomical structure of the stem:

1 – lacunar collenchyme; 2 – parenchyma of the bark; 3 – xylem vessels; 4 – xylem parenchyma; 5 – endoderm;
6 – phloem; 7 – epidermis; 8 – cuticle layer; 9 – hypodermis

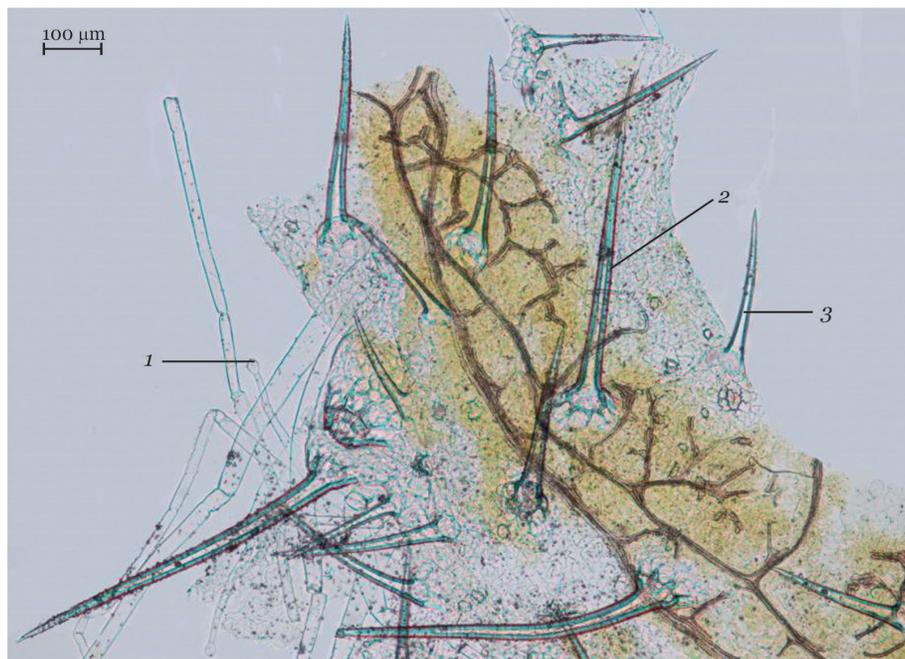


Рис. 4. Опушение органов:

1 – головчатый тонкостенный волосок с многоклеточной ножкой и одноклеточной сферической головкой;
2 – толстостенный одноклеточный волосок с приподнятым пьедесталом; 3 – толстостенный одноклеточный изогнутый волосок

Fig. 4. The pubescence of organs:

1 – capitate thin-walled hair with a multicellular pedicel and a unicellular spheroid head;
2 – thick-walled unicellular hair with a raised pedestal; 3 – thick-walled unicellular curved hair



Рис. 5. Головчатый тонкостенный волосок с многоклеточной ножкой и одноклеточной сферической головкой
Fig. 5. The capitate thin-walled hair with a multicellular pedicel and a unicellular spheroid head

Все растение опушено, что типично для всего семейства *Boraginaceae*. Опушение представлено волосками трех типов:

1) толстостенный одноклеточный прямой или изогнутый волосок с приподнятым пьедесталом длиной до 800 мкм и толщиной стенок до 10 мкм (рис. 4);

2) головчатый тонкостенный волосок с многоклеточной ножкой и одноклеточной сферической головкой (рис. 5);

3) многоклеточный (из 7–11 клеток) тонкостенный ленточный волосок длиной до 3 мм (рис. 6).

Клетки верхней эпидермы листа представлены слабоизвилистыми клетками (рис. 7), а клетки нижней эпидермы (рис. 8) – более изви-

теристической формой с множеством пыльцевых зерен, имеющих гладкую поверхность и 4 отверстия.

CONCLUSION

Microscopic analysis allowed to reveal the main microdiagnostic signs of the aboveground part and the root of *Nonea rossica* Steven. For the leaf – submerged stomata of anomocytic type and a combination of three types of hairs; for the stem – a non-fasciculate type of structure, diameter and presence of a characteristic groove and hairs with a pedestal; for the root – a non-fasciculate type of structure with a large number of parenchymal cells, some of which located in the central cylinder lignify; for the petals – the presence of papillary projections along the edge, and for the pistil – the presence of charac-

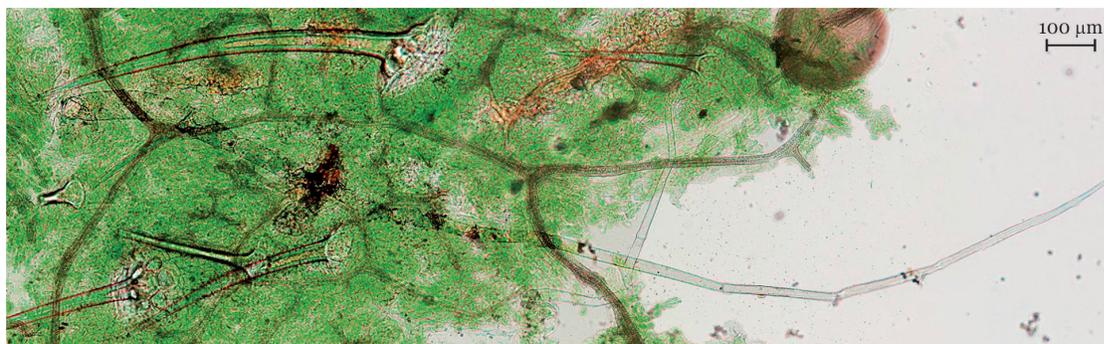


Рис. 6. Многоклеточный простой ленточный волосок
Fig. 6. The multicellular simple ribbon hair

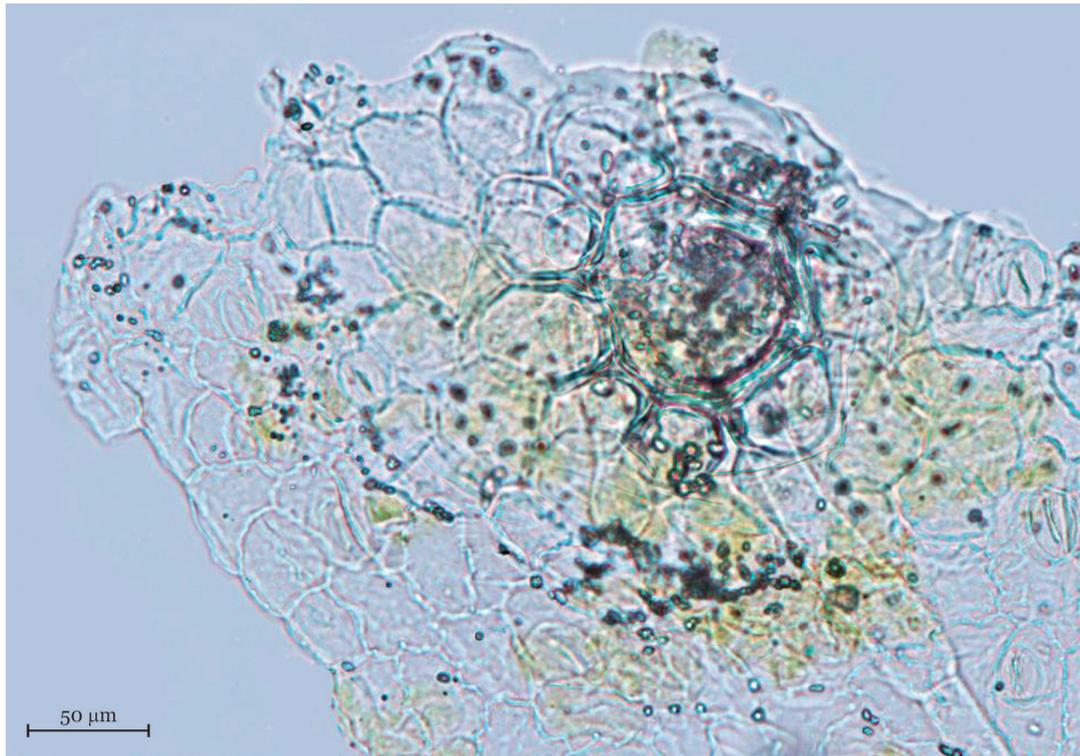


Рис. 7. Слабоизвилистые эпидермальные клетки на верхней стороне листа
Fig. 7. Poor sinuated epidermal cells on the upper side of the leaf

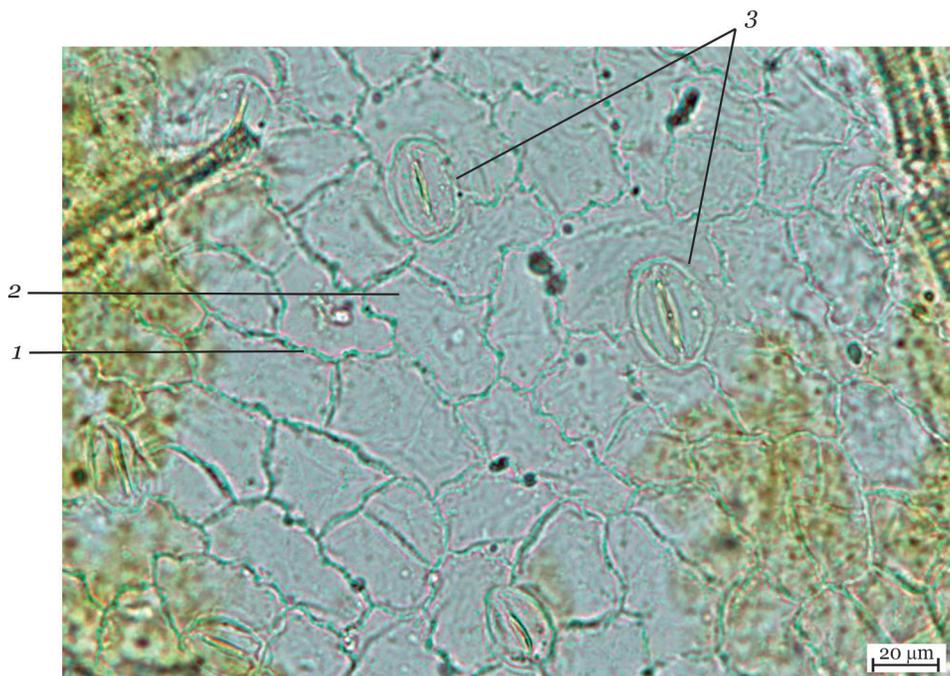


Рис. 8. Эпидерма нижней стороны листа:
1 – четковидное утолщение стенок; 2 – извилистостенные клетки эпидермы; 3 – устьичный аппарат аномоцитного типа

Fig. 8. The epidermis of the lower side of the leaf:
1 – nodose thickening of the walls; 2 – sinuated cells of the epidermis; 3 – stomata apparatus of anomocytic type

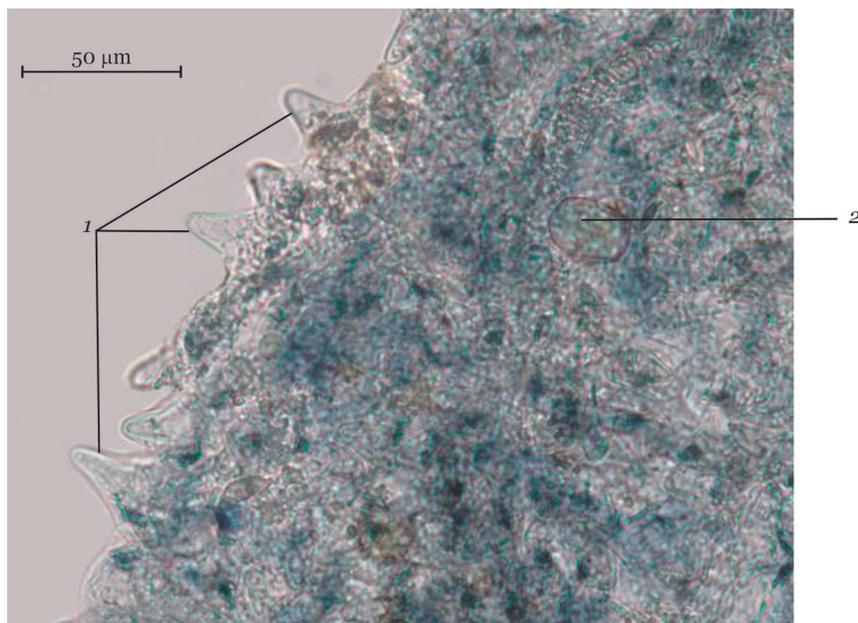


Рис. 9. Микроморфологическое строение лепестка:
1 – сосочковидные выросты; 2 – пыльцевое зерно

Fig. 9. The micromorphological structure of the petal:
1 – papillary projections; 2 – pollen grain

листочные с четковидно-утолщенными клеточными стенками. Устьица погруженные, образуют устьичный аппарат аномоцитного типа.

Для лепестков характерно наличие сосочковидных выростов по краю лепестка (рис. 9) и пыльцевых зерен.

На рыльце пестика (рис. 10) многочисленные пыльцеуловительные клетки характерной

теристические клетки захватывающие пыльцу и пыльцевые зерна на ее стигме.

As a result of the general phytochemical analysis of the herb and roots of *Nonea rossica* Steven, the presence of polysaccharides, tannins, saponins, anthocyanins, coumarins, flavonoids, and xanthenes was established.

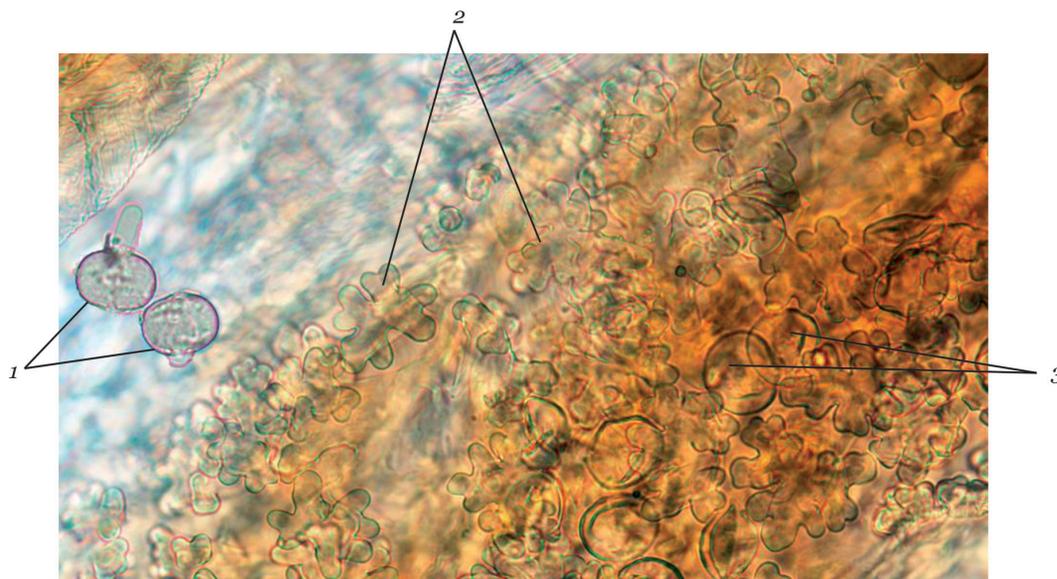


Рис. 10. Строение рыльца пестика:

1 – пыльцевые зерна с пыльцевой трубкой; 2 – пыльцеуловительные клетки; 3 – пыльцевые зерна на пыльцеуловительных клетках

Fig. 10. The structure of the stigma of the pistil:

1 – pollen grains with a pollen tube; 2 – cells capturing pollen; 3 – pollen grains on pollen capturing cells

формы с большим числом пыльцевых зерен, имеющих гладкую поверхность и 4 апертурных отверстия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроскопический анализ позволил установить основные микродиагностические признаки надземной части и корня nonei русской. Для листа – погруженные устьица аномоцитного типа и сочетание трех типов трихом; для стебля – непучковый тип строения, диаметр и наличие характерной бороздки и волосков с пьедесталом; для корня – непучковый тип строения с большим числом паренхимных клеток, часть из которых, расположенная в центральном цилиндре, одревесневает; для лепестков – наличие сосочковидных выростов по краю, а для пестика – наличие на его рыльце характерных пыльцеуловительных клеток и пыльцевых зерен.

В результате проведенного общего фитохимического анализа травы и корней nonei русской установили присутствие полисахаридов, дубильных веществ, сапонинов, антоцианов, кумаринов, флавоноидов и ксантонов.

Разнообразный химический состав nonei русской позволяет сделать вывод о перспективности ее изучения и возможности создания на ее основе новых лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handbuch Phytotherapie. Indicationen-Anwendungen-Wirksamkeit-Präparate. Stuttgart, 2003. 592 s.
2. Dresler S., Szymczak G., Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family // *Pharm. Biol.* 2017;55(1):691–695.
3. Иллюстрированная энциклопедия растительного мира Сибири / И.А. Артемов и др.; гл.ред. чл.-кор. РАН В.П. Седельников. Новосибирск: Арта, 2009. 392 с.
4. Kruglov D.S., Evstropov A.N., Tonkonogov E.V. Research of *Nonea rossica* bioactive compounds and estimation of an antibacterial activity of extracts made from it // *Planta medica.* 2010;66:1303.
5. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis / ed. by M. Wichtl; transl. from German J.A. Brinckmann, M.P. Lindenmaier. Stuttgart, 2004.
6. Доронькин В.М., Ковтонюк Н.К., Зуев В.В. и др. Флора Сибири: в 14 т. Новосибирск: Наука. Новосибирск. издат. фирма РАН, 1997. Т. 11: Pyrolaceae – Lamiaceae (Labiatae). 296 с.
7. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. Т. 4: Семейства Caprifoliaceae – Lobeliaceae. 630 с.

The diverse chemical composition of *Nonea rossica* Steven allows us to conclude about the prospects of its study and the possibility of developing *Nonea rossica* Steven-based new drugs.

Acknowledgement. The authors are grateful to the Center for Collective Use of Microscopic Analysis of Biological Objects of the Russian Academy of Science, Siberian Branch (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) for the equipment provided and to the Lead Engineer of the Center T.E. Alyoshina for assistance in working on the equipment of the center.

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

Благодарности. Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование и ведущему инженеру центра Т.Е. Алешиной за помощь при работе на оборудовании центра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Handbuch Phytotherapie. (2003). Indicationen-Anwendungen-Wirksamkeit-Präparate. Stuttgart. 592 p.
2. Dresler S., Szymczak G., Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family. *Pharm. Biol.* 2017;55(1):691–695.
3. Artemov I.A. et al. Sedelnikov V.P. (chief ed.) (2009). *Illustrated Encyclopedia of the Flora of Siberia.* Novosibirsk: Arta. 392 p. (In Russ.)
4. Kruglov D.S., Evstropov A.N., Tonkonogov E.V. Research of *Nonea rossica* bioactive compounds and estimation of an antibacterial activity of extracts made from it. *Planta medica.* 2010;66:1303.
5. Wichtl M. (ed.) (2004). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis.* (Transl. from German J.A. Brinckmann, M.P. Lindenmaier). Stuttgart.
6. Doronkin V.M., Kovtonyuk H.K., Zuev V.V. et al. (1997). *The Flora of Siberia:* in 14 vol. Novosibirsk: Science. Vol. 11: Pyrolaceae – Lamiaceae (Labiatae). 296 p. (In Russ.)
7. Budantsev A.L. (ed.) (2011). *Plant Resources of Russia: Wild Flowering Plants, Their Composition and Biological Activity.* St. Petersburg; Moscow. Vol. 4: Caprifoliaceae-Lobeliaceae Families. 630 p. (In Russ.)

8. Государственная Фармакопея. XIV издание. М., 2018. Т. 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol.2> (дата обращения: 01.04.2022).
9. British Herbal Pharmacopoeia 1996. British Herbal Medicine Association. 1996. 212 p.
10. Круглов Д.С., Ханина М.А. Основы ботанической микротехники. Новосибирск: Изд-во НГОНБ, 2008. 96 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Величко Виктория Владимировна – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

Карташова Марина Елвардовна – преподаватель кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Круглов Дмитрий Семенович – канд. техн. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6027-5730.

8. *State Pharmacopoeia. XIV edition* (2018). Moscow. Vol. 2. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol.2> (accessed 01.04.2022). (In Russ.)
9. *British Herbal Pharmacopoeia 1996*. (1996). British Herbal Medicine Association. 212 p.
10. Kruglov D.S., Khanina M.A. (2008). *Essentials of the Botanical Microtechnique*. Novosibirsk. 96 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Victoriya V. Velichko – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9224-9350.

Marina E. Kartashova – Lecturer, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Dmitry S. Kruglov – Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6027-5730.



Перспективная комплексная оценка химиоиндуцированной периферической нейропатии у пациенток с раком молочной железы

П.И. Пилипенко^{1,2}, Ю.А. Добреско^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) является частым дозозависимым побочным эффектом противоопухолевой терапии, влияющим на качество жизни пациента. В настоящее время задача эффективной и надежной диагностики ХИПН остается нерешенной, поэтому критично важно разработать рекомендации по комплексной оценке периферической нейропатии с использованием простых тестов на вибрационную, тактильную, болевую чувствительность и опросника.

Ц е л ь . Перспективная комплексная оценка частоты развития и степени тяжести ХИПН с использованием шкалы общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений NCI-CTCAE и опросника нейротоксичности PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Симптомы ХИПН были проспективно оценены у 60 пациенток с помощью опросника PNQ, шкалы NCI-CTCAE и шкалы оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) до начала лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала химиотерапии.

Р е з у л ь т а т ы . Оценки ХИПН по опроснику PNQ были широко распределены среди пациенток по сравнению с оценками по шкале NCI-CTCAE как для сенсорной, так и для моторной нейропатии. Наблюдалось заметное увеличение симптомов моторной нейропатии у пациенток, которые были выявлены только на основе данных, полученных при использовании опросника PNQ. С помощью опросника PNQ была проведена формальная оценка влияния нейропатии на повседневную деятельность пациента.

З а к л ю ч е н и е . Комплексный подход с использованием методов неврологического осмотра, шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ дает возможность более детально оценить тяжесть ХИПН и ее влияние на качество жизни, что в дальнейшем позволяет разработать более эффективный план ведения пациента. Опросник PNQ показал себя как более чувствительный инструмент по сравнению с NCI-CTCAE, особенно в оценке сенсорной нейропатии. Таким образом, целесообразно включение данных, сообщенных пациентом, в оценку ХИПН, чтобы обеспечить более точную идентификацию частоты и тяжести нейропатии.

Ключевые слова: онкология, периферическая нейропатия, химиотерапия, таксаны, рак молочной железы.

Образец цитирования: Пилипенко П.И., Добреско Ю.А. Перспективная комплексная оценка химиоиндуцированной периферической нейропатии у пациенток с раком молочной железы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):102–116. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-102-116

Prospective comprehensive evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer

P.I. Pilipenko^{1,2}, Yu.A. Dobresko^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common dose-dependent side effect of anticancer therapy that affects the patient's quality of life. Currently, the problem of effective and reliable diagnostics for

Поступила в редакцию 18.05.2022
Прошла рецензирование 23.06.2022
Принята к публикации 01.08.2022

Автор, ответственный за переписку
Добреско Юлия Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

Received 18.05.2022
Revised 23.06.2022
Accepted 01.08.2022

Corresponding author
Yulia A. Dobresko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

CIPN remains unresolved. Therefore, it is critically important to develop recommendations for a comprehensive assessment of peripheral neuropathy based on simple tests for vibration, tactile, pain sensitivity together with questionnaires.

A i m . A prospective comprehensive assessment of the incidence and severity of CIPN using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) and the Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) in patients with breast cancer treated with taxanes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Symptoms of CIPN were prospectively assessed in 60 patients using the PNQ, the NCI-CTCAE and the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status scores at baseline, 1 week after and 13 weeks after the start of chemotherapy.

R e s u l t s . The CIPN scores according to the PNQ were widely distributed among patients compared to the NCI-CTCAE scores for both sensory and motor neuropathy. There was a marked increase in symptoms of motor neuropathy in patients who were identified only on the basis of PNQ data. The PNQ was used to formally assess the impact of neuropathy on the patient's activities of daily living.

C o n c l u s i o n . A comprehensive methodology based on a neurological examination together with the NCI-CTCAE and the PNQ will allow a more detailed assessment of the severity of CIPN, and in the future will provide an opportunity to develop a more effective patient management plan. The PNQ has shown itself to be a more sensitive tool compared to the NCI-CTCAE, especially in assessing sensory neuropathy. Thus, it is reasonable to include patient-reported data in the evaluation of CIPN in order to provide a more accurate identification of the frequency and severity of neuropathy.

Keywords: oncology, peripheral neuropathy, chemotherapy, taxanes, breast cancer.

Citation example: Pilipenko P.I., Dobresko Yu.A. Prospective comprehensive evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):102–116. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-102-116

ВВЕДЕНИЕ

Таксаны – это химиотерапевтические средства, получившие широкое распространение в клинической практике в 1990-е гг. Они представляют собой класс противоопухолевых препаратов, которые тормозят деполимеризацию и реполимеризацию микротрубочек опухолевых клеток, вызывая нарушения деления клеток и их гибель. Этот класс включает в себя препараты паклитаксел, доцетаксел и кабазитаксел, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения различных типов рака, включая рак яичников, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких и рак простаты [1].

Частота развития периферической нейропатии на фоне терапии с применением таксанов очень высокая и колеблется от 11 до 87 %, причем самые высокие показатели были установлены при терапии паклитакселом [2]. Это так называемая химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН; chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN), являющаяся частым дозозависимым побочным эффектом [3].

Сенсорные симптомы могут появиться через несколько дней после приема первой дозы, но чаще на 4–5-й день после первого введения. Степень тяжести симптомов зависит от дозы препарата, и, как правило, состояние улучшается после

INTRODUCTION

Taxanes are chemotherapeutic agents that were widely used in clinical practice in the 1990s. They are a family of antineoplastic drugs, which inhibit depolymerization and repolymerization of tumor cells' microtubules, causing cell division disorders and their death. This family includes the FDA-approved drugs paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel for the treatment of various types of malignant tumors, including ovarian cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, and prostate cancer [1].

The incidence of peripheral neuropathy associated with the use of taxanes is very high and ranges from 11 to 87%, and the highest rates were established with paclitaxel therapy [2]. This is the so-called chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), which is a frequent dose-dependent side effect [3].

Sensory symptoms may appear a few days after taking the first dose, but more often on the 4th or 5th day after the first administration. The severity of symptoms depends on a drug dose, and, as a rule, the condition improves after discontinuation of treatment. In some patients, symptoms may persist for 1–3 years after the treatment discontinuation, and sometimes longer. Motor disorders of the arms and legs, as well as autonomic disorders, are less common. From 80 to 97% of patients receiving paclitaxel-based adjuvant chemotherapy noted a decrease in neuropathy symptoms in the interval from the 1st

прекращения лечения. У некоторых пациентов симптомы могут сохраняться в течение 1–3 лет после завершения терапии, а иногда и дольше. Моторные расстройства в руках и ногах, а также вегетативные нарушения встречаются реже. От 80 до 97 % пациентов, получавших адъювантную химиотерапию на основе паклитаксела, отметили снижение симптомов нейропатии в интервале от 1-й до 101-й недели [4]. Нейропатическая боль при химиотерапии часто является основной причиной прекращения лечения [4].

В настоящее время ХИПН принято классифицировать по шкале общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений Национального института рака (The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE), в которой степени нейропатии варьируют от 0 (нормальный диапазон) до 4 и 5 (инвалидность или смерть соответственно) [5], и по шкале общей нейропатии (The Total Neuropathy Score – TNS) Института Джонса Хопкинса [6]. К сожалению, тестирование по шкале TNS отнимает много времени, требует дополнительного оборудования, поэтому редко выполняется врачом, который назначает химиотерапию.

Разработка новых, более простых и надежных методов оценки ХИПН необходима для эффективной диагностики и лечения онкопациентов. В частности, в 2006 г. была разработана анкета нейротоксичности пациента (Patient Neurotoxicity Questionnaire – PNQ) [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективная комплексная оценка частоты и тяжести ХИПН с использованием шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения/невключения. Пациентки были включены для участия в исследовании, если им было назначено введение препаратов из группы таксанов (доцетаксел, паклитаксел) для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. Другими критериями включения были: возраст ≥ 20 и < 75 лет; статус работоспособности (Performance Status – PS) 0–2 по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной онкохимической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG).

Пациенты не включались в исследование, если они получали предшествующую химиотера-

пию до 101-й недели [4]. Нейропатическая боль во время химиотерапии часто является основной причиной прекращения лечения [4].

В настоящее время ХИПН обычно классифицируется согласно Национальным критериям терминалогии для нежелательных событий (NCI-CTCAE), в которых степени нейропатии варьируют от 0 (нормальный диапазон) до 4 и 5 (инвалидность или смерть соответственно) [5], и по Total Neuropathy Score (TNS) Института Джонса Хопкинса [6]. К сожалению, тестирование по шкале TNS отнимает много времени и требует дополнительного оборудования, поэтому редко выполняется врачом, который назначает химиотерапию.

Разработка новых, более простых и надежных методов для оценки ХИПН необходима для эффективной диагностики и лечения онкопациентов. В частности, в 2006 г. была разработана анкета нейротоксичности пациента (Patient Neurotoxicity Questionnaire – PNQ) [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективная комплексная оценка частоты и тяжести ХИПН с использованием шкалы NCI-CTCAE и PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения/невключения. Пациенты были включены в исследование, если им было назначено введение препаратов из группы таксанов (доцетаксел, паклитаксел) для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. Другими критериями включения были: возраст ≥ 20 и < 75 лет; статус работоспособности (Performance Status – PS) 0–2 по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной онкохимической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG).

Пациенты не включались в исследование, если они получали предшествующую химиотерапию с платиновыми препаратами, ингибиторами тубулина (таксаны, винкалалоиды, эрибулин); ингибиторами протеасом (бортезомид, карфилзомид); иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид, помалидомид). Пациенты с симптомами мозговых метастазов, симптоматической гипертензией, инфекциями, были не включены в исследование. Пациенты с неврологическими симптомами, связанными с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, диабетом, ревматоидным артритом, сердечной недостаточностью, ранее принимавшими антрациклины, также были исключены из исследования. Пациенты с психическими заболеваниями или социальными условиями, препятствующими соблюдению режима лечения, наблюдению, также были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета в 2019 г. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании было обязательным условием для проведения исследования.

пию препаратами на основе платины, анти tubулины (таксаны, алкалоиды барвинка, эрибулин); ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб); иммуномодулирующие агенты (талидомид, леналидомид, помалидомид). При симптомах метастазирования в головной мозг, при симптоматической задержке жидкости и тяжелой гипертензии, инфекции пациенты не включались в исследование. Больные, имеющие неврологические симптомы, связанные с заболеванием центральной и периферической нервной системы, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, сердечной дисфункцией из-за предшествующего приема антрациклинов, также были исключены из исследования. Те пациенты, которые имели психиатрические диагнозы или социальные условия, препятствовавшие соблюдению режима лечения, последующему наблюдению, также были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета в 2019 г. Письменное информированное согласие пациента являлось обязательным условием при проведении исследования.

Терапия. Таксаны вводили в амбулаторных условиях путем внутривенной инфузии (доцетаксел (75–100 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4 цикла) или паклитаксел (175 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4 цикла) согласно клиническим рекомендациям 2021 г. [9].

Опросники и шкалы. В данном исследовании мы оценивали ХИПН с помощью шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ одновременно с проведением клинической диагностики неврологического статуса, включая оценку болевой, тактильной, вибрационной чувствительности, мышечной силы, глубоких рефлексов. Оценка проводилась до лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала введения таксанов.

Опросник нейротоксичности PNQ (табл. 1) представляет собой простой инструмент для пациентов, разработанный в 2006 г. F.H. Hausheer et al. [8] при участии FDA, для получения клинически значимой и поддающейся количественной оценке диагностической информации непосредственно от пациента в отношении субъективных симптомов (например, покалывания, боль и онемение). Предназначен для проведения четкого разграничения между отсутствием влияния химиотерапии на повседневную деятельность (уровни А, В, С) и состоянием (уровни D и E), когда влияние нейросенсорных и нейромоторных симптомов на повседневную деятельность значительно и негативно. Опросник раздавался пациентам для самостоятельного заполнения в

Therapy. Taxanes were administered on an outpatient basis by intravenous infusion (docetaxel (75–100 mg/m² once every 3 weeks, 4 cycles) or paclitaxel (175 mg/m² once every 3 weeks, 4 cycles) according to the 2021 clinical guidelines [9].

Questionnaires and scores. In this study, we evaluated CIPN using the NCI-CTCAE and the PNQ simultaneously with the clinical diagnosis of neurological status, including the assessment of pain, tactile, vibration sensitivity, muscle strength, and deep reflexes. The assessment was carried out at baseline, 1 week after and 13 weeks after the start of the administration of taxanes.

The PNQ (Table 1) is a simple tool for patients developed in 2006 by Hausheer et al. [8] in collaboration with the FDA to obtain clinically relevant and quantifiable diagnostic information directly from the patient regarding subjective symptoms (such as tingling, pain, and numbness). The PNQ is designed to make a clear distinction between the absence of the effect of chemotherapy on daily activities (A, B, C stages) and the condition (D and E stages), when the influence of neurosensory and neuromotor symptoms on daily activities is significant and negative. The questionnaire was distributed to patients for self-completion before the treatment, 1 week after and 13 weeks after the start of the administration of taxanes.

The NCI-CTCAE are a set of parameters for the standardized classification of side effects of drugs used in cancer therapy [5]. The current version 5.0 released in 2017, contains a separate assessment for the sensory and motor components of peripheral neuropathy. According to this manual, grade 0 is the normal range; grade 1 – mild symptoms that do not require intervention, only observation; grade 2 corresponds to moderate severity and requires minimal non-invasive interventions; grade 3 – severe or medically significant, but not life-threatening, hospitalization is recommended; grade 4 and 5 indicate disability or death, respectively (Table 2).

Statistical analysis. The primary endpoint of the study was the results of a PNQ survey on the incidence and severity of neurotoxicity in patients receiving taxanes. We calculated that the sample size of 60 people was enough to draw reasonable conclusions. The sample was calculated under the assumption that the neurotoxicity stage B or above according to the PNQ would be 87% [2, 10]. With this sample size, confidence intervals were estimated in the range from ±11.6 to ±12.4%. The Kruskal-Wallis test was used to compare changes in the parameters of CIPN. Statistical analysis was performed using the

Таблица 1. Опросник нейротоксичности PNQ в русскоязычной версии П.И. Пилипенко, Ю.А. Добреско. Предлагаем наш перевод опросника на русский язык для наиболее эффективного применения в диагностике и самодиагностике

Table 1. Patient Neurotoxicity Questionnaire, the Russian version by P. Pilipenko and Yu. Dobresko. In the original text we offer our translation of the questionnaire into Russian for the most effective use in diagnosis and self-diagnosis

Отметьте ответ, который лучше всего описывает именно Ваше состояние
Indicate an answer which better describe your condition

- Пункт 1 A. У меня нет онемения, боли или покалывания в руках и/или ногах.
Item 1 I have no numbness, pain or tingling in my hands or feet.
B. У меня легкое покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
C. У меня умеренное покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have moderate tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
D*. У меня умеренное или сильное покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это ограничивает мою повседневную активность
I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This interferes with my activities of daily living.
E*. У меня сильное покалывание, боль или онемение в области осязания в руках и/или ногах. Это полностью ограничивает большинство видов моей повседневной активности.
I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. It completely prevents me from doing most activities of daily living.
- Пункт 2 A. У меня нет слабости в руках и ногах.
Item 2 I have no weakness in my arms or legs.
B. У меня легкая слабость в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.
C. Я испытываю умеренные трудности при глотании, дыхании, питье или жевании пищи, а также мышечные спазмы во рту/челюсти, руках/пальцах или ногах/пальцах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have moderate difficulties in swallowing, breathing, drinking, and chewing, as well as muscle spasms in mouth/jaw, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere with my activities of daily living.
D*. У меня умеренная или сильная слабость в руках и/или ногах. Это мешает моей повседневной активности.
I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.
E*. У меня сильная слабость в руках и ногах. Это полностью ограничивает большинство видов моей повседневной активности.
E*. I have severe weakness in my arms or legs. It completely prevents me from doing most activities of daily living.

* Дееспособность / Performance status:

Если выше в одном или двух пунктах Вы указали варианты D или E (симптомы «среднетяжелой» или «тяжелой степени»), то, пожалуйста, отметьте в предложенном ниже списке, какие именно виды деятельности и способности пострадали в результате лечения:

If above variant D or E was chosen, please indicate in the below list which activity or activities have been interfered with as a result of therapy:

- Застегивать или расстегивать одежду (пуговицы, застежки, молнии) / Button/unbutton clothes (buttons, zippers)
- Использовать нож / Use a knife
- Использовать вилку / Use a fork
- Использовать ложку / Use a spoon
- Использовать другие кухонные принадлежности / Use other eaten utensils
- Открывать двери / Open doors
- Надевать или снимать контактные линзы / Put in or remove contact lenses
- Пользоваться телефоном / Dial or use telephone
- Управлять пультом дистанционного управления / Operation of remote control
- Пристегивать пряжки / Fasten buckles
- Спать / Sleep
- Подниматься по лестнице / Climb stairs
- Работать за клавиатурой / Type on a keyboard
- Писать / Write
- Ходить / Walk
- Надевать ювелирные изделия / Put on jewelry
- Вязать / Knit
- Шить / Sew
- Завязывать галстук / Knot a tie
- Работать / Work
- Водить машину / Drive

Дополните самостоятельно (на свободном месте внизу списка), если вид деятельности не указан в списке:
Specify below the type of activity not present in the list:

период до лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала введения таксанов.

Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений NCI-CTCAE представляют собой набор параметров для стандартизированной классификации побочных эффектов лекарств, используемых в терапии рака [5]. Текущая версия 5.0 выпущена в 2017 г., содержит отдельно оценку для сенсорного и моторного компонентов периферической нейропатии. Согласно данному руководству, степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – легкие симптомы, которые не требуют вмешательства, только наблюдение; степень 2 соответствует умеренной степени тяжести, требует минимального неинвазивного вмешательства; степень 3 – тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но не угрожающая жизни, рекомендована госпитализация; степени 4 и 5 указывают на инвалидность или смерть соответственно (табл. 2).

OriginPro 9.0 software (Northampton, Massachusetts, USA). Statistical significance was previously set at $p < 0.05$.

Comparability of the NCI-CTCAE and PNQ data. We propose to assess the severity of CIPN as follows: stage A, according to the PNQ, is considered equivalent to grade 0 on the NCI-CTCAE, stage B is grade 1, stage C is grade 2, stage D is grade 3, and stage E is grade 4 and 5, respectively.

RESULTS

A total of 60 patients were included in the study from April 2019 to November 2021 (Table. 3), who were administered injections of drugs from the taxanes family: docetaxel – 95% of participants, paclitaxel – 5%, respectively. The mean age of the patients was 56 years. All patients were diagnosed with right- or left-sided breast cancer; three had the newly diagnosed right- and left-sided breast cancer. The performance status 0 was in 32 patients (53%), in 28 it was

Таблица 2. Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений (NCI CTCAF). Изменения со стороны нервной системы

Table 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Changes from the nervous system

Нежелательное явление Adverse event	Степень токсичности / Grade of toxicity					
	0	1	2	3	4	5
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	Норма No adverse events	Бессимптомно Потеря СХР и/или Парестезии (в том числе покальвание) Выявлено при объективном осмотре, но не мешает ADL Asymptotically Loss of TRs and/or Paresthesias (including tingling) Revealed by physical examination, but does not interfering with ADL	Сенсорное изменение или парестезия (включая покальвание), влияющие на ADL* Sensory change or paresthesia (including tingling) interfering with ADL*	Сенсорные изменения или парестезия (включая покальвание), влияющие на ADL** Sensory changes or paresthesia (including tingling) interfering with ADL**	Развитие жизне-угрожающего состояния, требующее немедленной коррекции Development of a life-threatening condition, requiring immediate treatment	–
Периферическая моторная нейропатия Peripheral motor neuropathy	Норма No adverse events	Бессимптомно. Слабость Выявлено при объективном осмотре, но не мешает ADL Asymptotically Weakness Revealed by physical examination, but does not interfere with ADL	Симптоматическая слабость, влияющая на ADL* Symptomatic weakness interfering with ADL*	Симптоматическая слабость, влияющая на ADL**, требующая использования вспомогательных средств при передвижении Symptomatic weakness interfering with ADL** requiring use of ambulation aids when moving	Развитие жизне-угрожающего состояния, требующее немедленной коррекции Development of a life-threatening condition requiring immediate treatment	Смерть Death

Примечание: СХР – сухожильные рефлексы; ADL – activities of daily living (повседневная активность); ADL* – приготовление пищи, покупка продуктов или одежды, использование телефона, управление деньгами; ADL** – навыки самообслуживания – купание, пользование туалетом, прием пищи, лекарств.

Note: TRs – tendon reflexes; ADL – activities of daily living; ADL* – cooking, buying groceries or clothes, using telephone, managing money; ADL** – self-care skills – bathing, using the toilet, intake of food and medications.

Статистический анализ. Первичной конечной точкой исследования были выбраны результаты опроса по PNQ относительно частоты возникновения и степени тяжести нейротоксичности у пациенток, получающих таксаны. Мы подсчитали, что размера выборки 60 чел. достаточно, чтобы сделать аргументированные выводы. Выборка рассчитывалась исходя из предположения, что уровень нейротоксичности В или выше PNQ будет составлять 87 % [2, 10]. При таком размере выборки доверительные интервалы оценивались в диапазоне от ± 11.6 до ± 12.4 %.

Критерий Краскела – Уоллиса использовался для сравнения изменений параметров ХИПН. Статистический анализ проводили с использованием программы OriginPro 9.0 (Northampton, Massachusetts, USA). Статистическую значимость предварительно задавали при $p < 0.05$.

Сопоставимость данных шкалы и опросника. Мы предлагаем оценивать степень тяжести ХИПН следующим образом: уровень А по опроснику PNQ считать равноценным степени 0 по шкале NCI-CTCAE, уровень В – степени 1, уровень С – степени 2, уровень D – степени 3, уровень Е – степени 4 и 5 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование в период с апреля 2019 г. по ноябрь 2021 г. было включено 60 пациенток (табл. 3), которым было назначено введение препаратов из группы таксанов: доцетаксел – 95 % участниц, паклитаксел – 5 % соответственно. Средний возраст пациенток составлял 56 лет, все пациентки с диагнозом «рак правой/левой молочной железы», у троих – впервые диагностированный сочетанный рак правой и левой молочной железы. Статус работоспособности 0 был у 32 пациенток (53 %), у 28 – статус 1 (47 %). У 18 пациенток (30 %) выявлен нераспространенный рак молочной железы, а 4 (7 %) – метастатический рак молочной железы, отсутствовали данные у 24 чел. (40 %). Большинство пациенток ранее получали терапию, разрешенную нашим протоколом исследования, включая схему химиотерапии AC×4 (доксорубин + циклофосфамид 1 раз в 3 нед, 4 цикла) (57 %), комбинированную терапию (30 %), только оперативное лечение (5 %). Вторая и третья оценки ХИПН проводились через 7 ± 5 дней и 94 ± 12 дней от первого введения соответственно.

Количество пациенток с поддающимися оценке данными для определения уровня ХИПН по PNQ включало 60 (100 %) на всех этапах иссле-

status 1 (47%). In 18 patients (30%), non-advanced breast cancer was diagnosed, and in 4 (7%), metastatic breast cancer. There was no data in 24 people (40%). Most of the patients previously received therapy according to our study protocol, including AC×4 chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide once every 3 weeks, 4 cycles) (57%), combined therapy (30%), or only surgical treatment (5%). The second and third CIPN assessments were made 7 ± 5 days and 94 ± 12 days after the first administration, respectively.

The number of patients with assessable data for determining the level of CIPN using the PNQ included 60 (100%) at all stages of the study. Similarly, the severity of CIPN using the NCI-CTCAE was assessed in 60 people (100%) at baseline, in 60 (100%) – 1 week after the start of therapy, and 60 (100%) – 13 weeks after it.

The incidence of sensory neuropathy (Fig. 1) according to the PNQ results, significantly increased after the administration of taxanes ($H = 110.6443$, $p < 0.05$). At baseline, all patients had stage A. The rate of stage B or higher according to the PNQ was 66.1% 1 week, and 98.3% 13 weeks after the start of therapy. The rate of stage D according to the PNQ also increased significantly during the administration of taxanes (0% at baseline, 6.78% 1 week after, and 45% 13 weeks after). In the study group of patients with breast cancer treated with taxanes, according to the PNQ data only, the sensory neuropathy of stage E was reported, which significantly affected the quality of life of patients.

Similarly, the incidence of motor neuropathy according to the PNQ (Fig. 2) tended to increase after the administration of taxanes. At baseline, all patients had stage A. One week after, stage B and above made 8.33%, and 13 weeks after it was already 48.33%, being clinically significant ($H = 23.4014$, $p < 0.05$).

In the list of activities according to the PNQ that were negatively affected by chemotherapy, 28 patients noted such items as “walk” and “climb stairs”; 13 – “sew/knit”, “sleep” and “write”; 9 – “put on jewelry”, “open doors”, “zip up or unzip”, “fasten buckles”; 2 – “type on a keyboard” and “use telephone”, and 1 patient – “work”.

As for the assessment on the NCI-CTCAE v5.0 (Fig. 3), no sensory neuropathy was observed at baseline. All patients had grade 0. The incidence of grade 1 sensory neuropathy was 73.33% 1 week after and 60% 13 weeks after ($H = 108.6502$, $p < 0.05$). Grade 2 sensory neuropathy was revealed in 5% of cases 1 week after and in 40% 13 weeks after. Sensory neuropathy of grade 3 or higher was not recorded.

Таблица 3. Характеристика пациенток
Table 3. Characteristics of female patients

Параметр / Parameter	n	%
Средний возраст (диапазон), лет / Mean age (range), years	56 (31–73)	–
Химиотерапия / Chemotherapy:		
доцетаксел / docetaxel	57	95
паклитаксел / paclitaxel	3	5
Статус работоспособности / Performance status:		
0	32	53
1	28	47
Диагноз / Diagnosis:		
нераспространенный рак / non-advanced cancer	18	30
распространенный рак / advanced cancer	14	23
метастатический рак / metastatic cancer	4	7
отсутствуют данные / no data	24	40
Предыдущая терапия / Previous therapy:		
отсутствовала / no therapies	5	8
комбинированная: операция + АС×4 + гормонотерапия combined: surgery + АС×4 + hormone therapy	18	30
химиотерапия: АС (доксорубин и циклофосфамид) chemotherapy: АС (doxorubicin and cyclophosphamide)	34	57
оперативное лечение / Surgical treatment	3	5

дования, аналогично и для определения степени ХИПН по NCI-CTCAE было 60 (100 %) – на исходном уровне, 60 (100 %) через 1 нед и 60 (100 %) через 13 нед.

Частота развития сенсорной нейропатии (рис. 1) по результатам заполнения опросника PNQ значительно увеличилась после введения таксанов ($H = 110.6443$, $p < 0.05$). Исходно у всех пациенток был уровень А по PNQ. Частота уровня В или выше по PNQ составила 66.1 % через 1 нед и 98.3 % через 13 нед. Частота уровня D по PNQ также значительно увеличилась в ходе введения таксанов (0 % – в начале исследования, 6.78 % – через 1 нед, 45 % – через 13 нед). В исследуемой группе пациенток с раком молочной железы на фоне лечения таксаном только по опроснику PNQ сообщалось о сенсорной нейропатии уровня Е, которая значительно влияла на качество жизни пациенток.

Точно так же частота развития моторной нейропатии по данным PNQ (рис. 2) имела тенденцию к увеличению после введения таксанов. Исходно у всех пациенток был уровень А. Через 1 нед уровень В и выше составил 8.33 %, через 13 нед – уже 48.33 %, являясь клинически значимым ($H = 23.4014$, $p < 0.05$).

В списке видов деятельности по опроснику PNQ, на которые негативно повлияла химиотерапия, 28 пациенток отметили такие пункты, как «ходить» и «подниматься по лестнице»; 13 –

On the contrary, motor neuropathy of grade 1 was observed in 2 patients 1 week after and 13 weeks after (Fig. 4), being clinically insignificant ($H = 0.1326$, $p = 0.93585$).

When comparing the data obtained from the PNQ and the NCI-CTCAE (Fig. 5), we noted a wide distribution of PNQ sensory neuropathy assessment results between stages A and E 13 weeks after the start of chemotherapy – 48.33% of patients noted a significant impact of symptoms on daily activities (stages D and E). While on the NCI-CTCAE, regardless of time, the vast majority of reported survey outcomes were in the lower part of the scale – from the 1st to the 2nd grade of sensory neuropathy (grades 3–4 were not registered), the symptoms of which affect ADL* (see the note to Table 2). As we can see, there is a significant discrepancy in the assessments of the severity of symptoms and their impact on activities of daily living.

A discrepancy was also observed when comparing the PNQ data and the NCI-CTCAE data in assessing motor neuropathy. According to the PNQ, 1 week after, stage B or higher was 8.33% in total, 13 weeks after – 48.33%. According to the NCI-CTCAE, 1 week after and 13 weeks after was 3.33%. Nonetheless, the data on motor neuropathy obtained according to the PNQ are dubious: we assume that patients are unable to distinguish between motor neuropathy symptoms and chemotherapy-induced fatigue, depression, and cachexia.

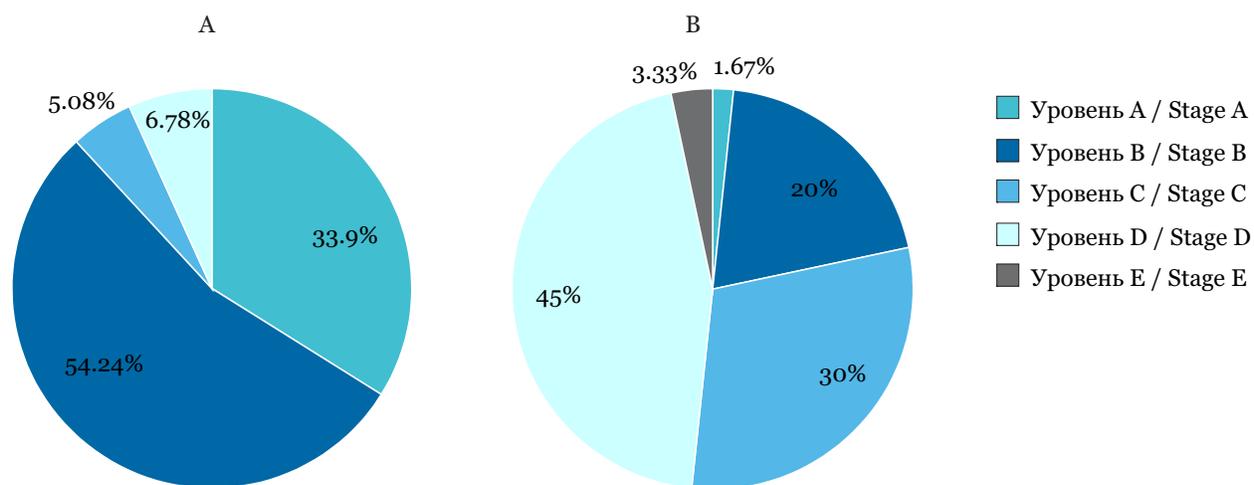


Рис. 1. Изменения данных по сенсорной нейропатии по опроснику PNQ через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (уровень А – нет симптомов нейропатии; уровень В – легкое покалывание/боль/онемение в руках и/или ногах; уровень С – умеренные симптомы (покалывание/боль/онемение) в руках и/или ногах, не влияющие на повседневную активность; уровень D – умеренное или сильное покалывание/боль/онемение в руках и/или ногах, ограничивает повседневную активность; уровень E – выраженные симптомы (покалывание/боль/онемение) в руках и/или ногах, полностью ограничивающие большинство видов повседневной активности)

Fig. 1. Changes in the data on sensory neuropathy according to the PNQ 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the administration of taxanes (stage A – no symptoms of neuropathy; stage B – mild tingling/pain/numbness in the arms and/or legs; stage C – moderate symptoms (tingling/pain/numbness) in the arms and/or legs that do not interfere with activities of daily living; stage D – moderate or severe tingling/pain/numbness in the arms and/or legs interfering with activities of daily living; stage E – severe symptoms (tingling/pain/numbness) in the arms and/or legs, that completely prevent doing most daily activities)

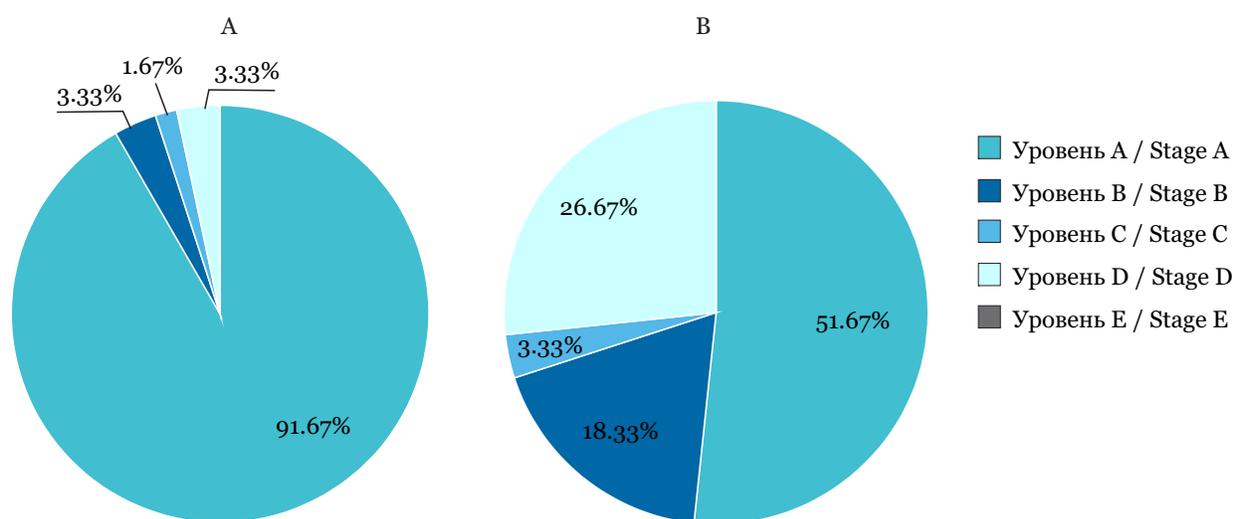


Рис. 2. Изменения данных по моторной нейропатии по опроснику PNQ через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (уровень А – нет симптомов нейропатии; уровень В – легкая слабость в руках и/или ногах; уровень С – умеренные симптомы слабости в руках и/или ногах, не влияют на повседневную активность; уровень D – умеренная или сильная слабость в руках и/или ногах, мешает повседневной активности; уровень E – выраженные симптомы слабости в руках и/или ногах, полностью ограничивают большинство видов повседневной активности)

Fig. 2. Changes in the data on motor neuropathy according to the PNQ 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the taxane administration (stage A – no symptoms of neuropathy; stage B – mild weakness in the arms and/or legs; stage C – moderate symptoms of weakness in the arms and/or legs that do not interfere with activities of daily living; stage D – moderate or severe weakness in the arms and/or legs, interferes with activities of daily living; stage E – severe weakness in the arms and/or legs, completely prevents doing most activities of daily living)

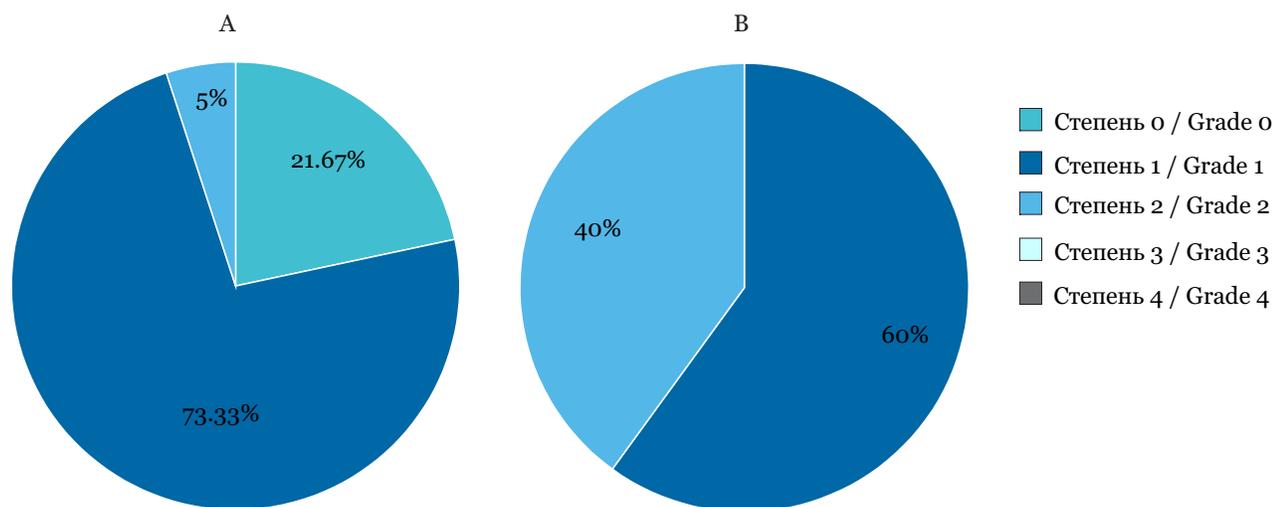


Рис. 3. Изменения данных по сенсорной нейропатии по шкале NCI-CTCAE v5.0 через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – асимптомная: потеря глубоких сухожильных рефлексов и/или парестезии; степень 2 – умеренные симптомы, влияющие на инструментальную повседневную активность – ADL* (см. прим. к табл. 2); степень 3 – тяжелые симптомы, нарушающие навыки самообслуживания – ADL** (см. прим. к табл. 2); степень 4 – жизнеугрожающее состояние)

Fig. 3. Changes in the data on sensory neuropathy according to the NCI-CTCAE v5.0 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the taxane administration (grade 0 – normal range; grade 1 – asymptomatic: loss of deep tendon reflexes and/or paresthesias; grade 2 – moderate symptoms interfering with ADL* (see the note to Table 2); grade 3 – severe symptoms that violate self-care skills – ADL** (see the note to Table 2); grade 4 – life-threatening condition)

«шить/вязать», «спать» и «писать»; 9 – «надевать ювелирные изделия», «открывать двери», «застегивать или расстегивать молнии», «застегивать пряжки»; 2 – «работать за клавиатурой» и «пользоваться телефоном», 1 пациентка – «работать».

Что касается оценки по шкале NCI-CTCAE v5.0 (рис. 3), на исходном уровне сенсорной нейропатии не наблюдалось. У всех пациенток была степень 0. Частота развития сенсорной нейропатии степени 1 составила 73.33 % через 1 нед и 60 % через 13 нед ($N = 108.6502$, $p < 0.05$). Степень 2 сенсорной нейропатии была выявлена в 5 % случаев через 1 нед и в 40 % через 13 нед. Сенсорная нейропатия степени 3 или выше не регистрировалась.

Напротив, моторная нейропатия степени 1 наблюдалась у 2 пациенток через 1 нед и 13 нед (рис. 4), являясь клинически незначимой ($N = 0.1326$, $p = 0.93585$).

При сопоставлении данных, полученных по опроснику PNQ и по шкале NCI-CTCAE (рис. 5), мы отметили широкое распределение оценок сенсорной нейропатии по PNQ между уровнями А и Е через 13 нед после начала химиотерапии – 48.33 % пациентов отмечали значительное влияние симптомов на повседневную деятельность (уровень D и E). Тогда как по шкале NCI-CTCAE независимо от времени подавляющее большинство оценок находилось

DISCUSSION

In this study, we prospectively evaluated the incidence and severity of CIPN in patients with breast cancer who received taxanes according to the treatment protocol. We observed a significant increase in the incidence and severity of sensory neuropathy assessed according to both the PNQ and NCI-CTCAE over time, despite the relatively short follow-up of 13 weeks. Moreover, PNQ assessments provide a more detailed picture of sensory neuropathy, which allows us earlier to identify symptoms, reveal negative effects of various types of activities, and choose individual recommendations for each patient. The questionnaire can be used by neurologists, oncologists, and even patients for self-diagnosis and self-monitoring of neurotoxicity.

It is interesting to note that in the assessment of both sensory and motor neuropathy, there was a discrepancy between the data on the PNQ and the NCI-CTCAE. When assessing sensory neuropathy, patients dramatized the severity of symptoms, which was expressed statistically in the fact that during neurological examination and on the NCI-CTCAE, grade 3–4 was not identified. But the very fact of the occurrence of neuropathy and the differentiation of negative effects by type of activities and at various stages of treatment more accurately reflects the PNQ. Also, the tendency to increase the incidence and the assessment of the severity of

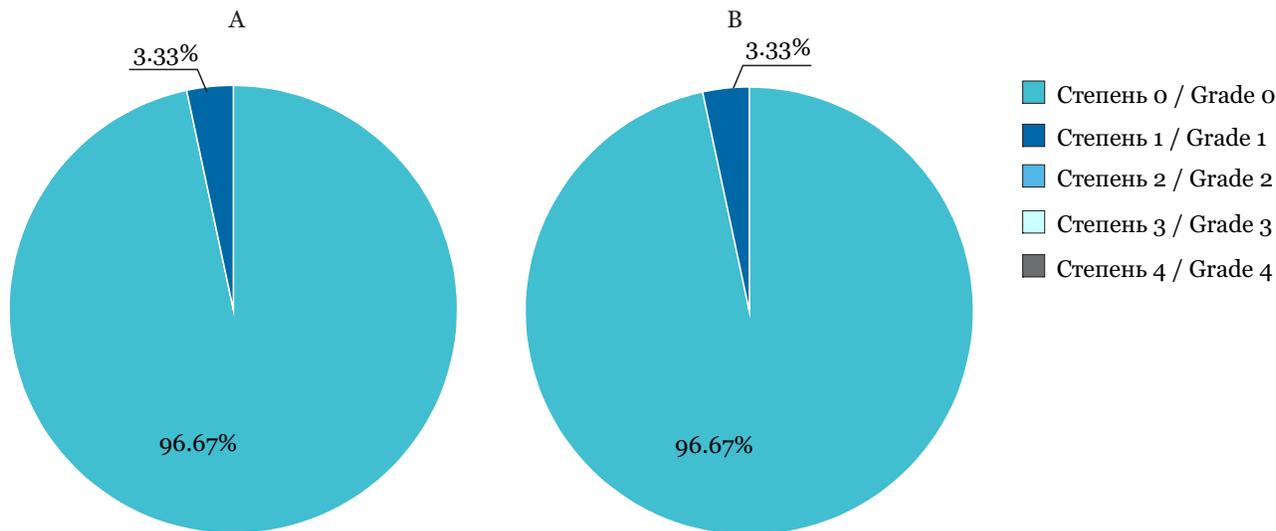


Рис. 4. Изменения данных по моторной нейропатии по шкале NCI-CTCAE v5.0 через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – слабость, выявленная при объективном осмотре; степень 2 – умеренные симптомы, влияющие на инструментальную повседневную активность – ADL* (см. прим. к табл. 2); степень 3 – тяжелые симптомы, нарушающие навыки самообслуживания – ADL** (см. прим. к табл. 2); степень 4 – жизнеугрожающее состояние)

Fig. 4. Changes in the data on motor neuropathy according to the NCI-CTCAE v5.0 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of taxane administration (grade 0 – normal range; grade 1 – weakness detected during the physical examination; grade 2 – moderate symptoms that interfere with ADL* (see the note to Table 2); grade 3 – severe symptoms that interfere with self-care skills – ADL** (see the note to Table 2); grade 4 – life-threatening condition)

в нижней части диапазона – от 1-й до 2-й степени сенсорной нейропатии (степени 3–4 не было зарегистрировано), симптомы которых влияют на инструментальную повседневную деятельность. Как мы видим, наблюдается зна-

motor neuropathy were recorded only using the PNQ. Motor neuropathy scores on the NCI-CTCAE were not clinically significant ($p = 0.93585$). These results do not contradict previous studies [11, 12]. As is known, the most common sign of CIPN is the

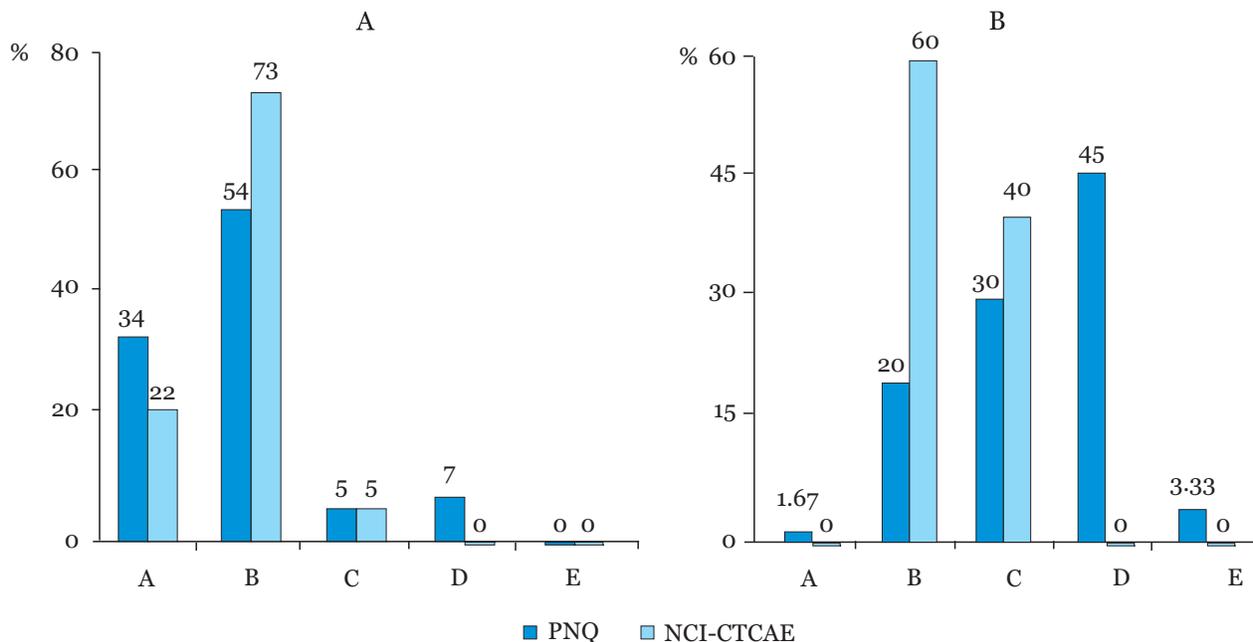


Рис. 5. Сопоставление данных по сенсорной нейропатии, полученных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE через 1 нед (А) и 13 нед (В) после начала химиотерапии

Fig. 5. Comparison of data on sensory neuropathy obtained using the PNQ and the NCI-CTCAE scale 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of chemotherapy

чительное расхождение оценок тяжести симптомов и их влияния на повседневную деятельность.

При сравнении данных, полученных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE по оценке моторной нейропатии, также наблюдалось расхождение. По PNQ через 1 нед уровень В или выше составил 8.33 % суммарно, через 13 нед – 48.33 %. По шкале NCI-CTCAE через 1 нед и 13 нед – 3.33 %. Тем не менее данные, полученные по PNQ по моторной нейропатии, вызывают сомнения: мы предполагаем, что пациенты не могут дифференцировать симптомы моторной нейропатии и симптомы усталости, депрессии, кахексии, вызванные химиотерапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы проспективно оценивали частоту возникновения и степень тяжести ХИПН у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны согласно протоколу лечения. Мы наблюдали значительное увеличение частоты и тяжести сенсорной нейропатии, оцениваемой как по PNQ, так и по NCI-CTCAE с течением времени, несмотря на относительно короткий период наблюдения в 13 нед, причем оценки по PNQ дают более детальную картину сенсорной нейропатии, что позволяет идентифицировать симптомы на более ранней стадии, выявить негативные эффекты по различным видам деятельности и подобрать индивидуальные рекомендации для каждого пациента. Опросник могут использовать и неврологи, и онкологи, и даже пациенты для самодиагностики и самоконтроля нейротоксичности.

Интересно отметить, что в оценке как сенсорной, так и моторной нейропатии наблюдалось расхождение данных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE. При оценке сенсорной нейропатии пациенты преувеличивали тяжесть симптомов, что выражалось статистически в том, что при неврологическом осмотре и по шкале NCI-CTCAE не идентифицировали степень тяжести 3–4. Но сам факт возникновения нейропатии и дифференциация негативных эффектов по видам деятельности и на разных стадиях лечения более точно отражает именно опросник PNQ. Также тенденция к увеличению частоты развития и оценка тяжести моторной нейропатии были зафиксированы только на основе данных опросника PNQ. Оценки моторной нейропатии по

predominance of distal sensory neuropathy, and motor neuropathy is poorly recognized, being more mild in symptoms and much less common [13, 14]. In our study, these data were confirmed. During the physical examination and questioning, we found out that patients cannot differentiate between symptoms of motor weakness and symptoms of chemotherapy-induced fatigue, depression, and cachexia.

It should be clarified that when using the NCI-CTCAE, we recommend using the exact criteria for the assessment of severity, ADL* and ADL** (see the note to Table 2), critical for deciding whether to continue chemotherapy.

A prospective comprehensive approach using the Russified version of the PNQ, modified by P. Pili-penko and Yu. Dobresko, combined with an NCI-CTCAE assessment, makes it possible to assess in more detail the impact of CIPN on the patient's quality of life, helps to choose effective treatment tactics at early stages.

Using the PNQ, we have found that patients noted difficulties when walking or climbing stairs more often (28 patients out of 60). This indicates a more severe lesion of the peripheral nerves of the legs, and a less pronounced lesion of the peripheral nerves of the hands, indicating a high fall-risk in patients. Control and monitoring these patient complaints using the PNQ will help reduce the number of falls and injuries.

CONCLUSION

To date, there is no unified approach with unambiguous criteria for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Therefore, the question of effective methods of prevention and treatment of CIPN remains open. Assessment of pain by using various questionnaires, as the main symptom of CIPN, is not a sufficient criterion. It is necessary to assess the whole set of symptoms of CIPN, both positive (pain, paresthesia, and dysesthesia) and negative (loss of sensation), as well as their impact on activities of daily living.

Our research has shown in practice that a comprehensive approach using the neurological examination, the NCI-CTCAE, and the Russified PNQ at different stages of chemotherapy, is the simplest and most effective for assessing the entire complex of CIPN symptoms. The process of filling out the PNQ does not take much time and does not cause any difficulty, regardless of educational level of patients. The questionnaire should be an important additional patient-oriented tool in the arsenal of

шкале NCI-CTCAE были клинически не значимы ($p = 0.93585$). Эти результаты не противоречат ранее проведенным исследованиям [11, 12]. Как известно, наиболее частым признаком ХИПН является преобладание сенсорной дистальной нейропатии, а моторная нейропатия плохо распознается, будучи более легкой по симптоматике и гораздо менее распространенной [13, 14]. В нашем исследовании эти данные подтвердились. При осмотре и активном опросе мы выяснили, что пациенты не могут дифференцировать симптомы моторной слабости и симптомы усталости, депрессии, кахексии, вызванные химиотерапией.

Необходимо уточнить, что при использовании шкалы NCI-CTCAE мы рекомендуем использовать точные критерии степени тяжести ADL* и ADL** (см. прим. к табл. 2), критически важные для принятия решения о продолжении химиотерапии.

Перспективный комплексный подход с применением русифицированной версии опросника PNQ, в модификации П.И. Пилипенко, Ю.А. Добреско, в сочетании с оценкой по шкале NCI-CTCAE дает возможность более детально оценить влияние ХИПН на качество жизни пациента, помогает выбрать эффективную тактику лечения на ранних стадиях.

Мы обнаружили, используя опросник PNQ, что пациенты чаще отмечали затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице (28 пациентов из 60). Это свидетельствует о более грубом поражении периферических нервов ног и менее выраженном поражении периферических нервов рук, указывает на высокий риск падений пациента. Контроль и мониторинг этих жалоб пациента с помощью опросника PNQ поможет сократить число падений и травм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нет единого подхода, однозначных критериев оценки периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. Поэтому и вопрос эффективных методов профилактики и лечения ХИПН остается открытым. Оценка боли по различным шкалам, в качестве основного симптома ХИПН, не является достаточным критерием. Необходимо рассматривать весь комплекс симптомов ХИПН – как положительных (боль, парестезия и дизестезия), так и отрицательных (онемение), а также их влияние на повседневную деятельность.

Проведенное нами исследование на практике показало, что комплексный подход с использова-

both oncologists and neurologists, as it allows to receive the necessary data in a timely manner to adjust the plans for chemotherapy and rehabilitation of a patient. It should be noted that the questionnaire is the most effective (and sensitive tool) in detecting symptoms of sensory neuropathy, and can be recommended to patients at the beginning of treatment for prospective self-diagnosis of neurotoxicity throughout the course of chemotherapy for self reporting.

Thus, a much more accurate and earlier determination of the symptoms and severity of CIPN is achieved with the comprehensive approach using the neurological examination, the PNQ, and the NCI-CTCAE.

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

нием методов неврологического осмотра, шкалы NCI-CTCAE и русифицированного опросника PNQ на разных этапах применения химиотерапии является наиболее простым и эффективным инструментом оценки всего комплекса ХИПН. Процесс заполнения опросника PNQ не отнимает много времени и не вызывает никакой сложности независимо от образовательного уровня пациентов. Опросник должен быть важным дополнительным пациентоориентированным инструментом в арсенале и онкологов, и неврологов, так как позволяет своевременно получать необходимую информацию для корректировки планов проведения химиотерапии и реабилитации пациента. Следует отметить, что наиболее эффективно (в качестве чувствительного инструмента) использование опросника для выявления симптомов сенсорной нейропатии. Опросник можно рекомендовать пациентам в начале лечения для проведения проспективной самодиагностики нейротоксичности в течение всего хода химиотерапии с целью повышения самоконтроля.

Таким образом, значительно более точное и раннее определение симптомов и степени тяжести ХИПН достижимо с помощью комплексного подхода, с использованием формального неврологического осмотра, опросника PNQ и шкалы NCI-CTCAE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yared J.A., Tkaczuk K.H. Update on taxane development: new analogs and new formulations // *Drug Des. Devel Ther.* 2012;6:371–384. DOI: 10.2147/DDDT.S28997.
2. Scripture C.D., Figg W.D., Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: Recent insights and future perspectives // *Curr. Neuropharmacol.* 2006;4(2):165–172. DOI: 10.2174/157015906776359568.
3. Reyes-Gibby C.C., Morrow P.K., Buzdar A., Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel // *J. Pain.* 2009;10(11):1146–1150. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
4. Tanabe Y., Hashimoto K., Shimizu C. et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18:132–138. DOI: 10.1007/s10147-011-0352-x.
5. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies // *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2021;112(1):90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
6. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale // *Neurology.* 2003;11;61(9):1297–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000092015.03923.19.
7. Garcia S.F., Cella D., Clouser S.B. et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative // *J. Clin. Oncol.* 2007;25(32):5106–5112. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2341.
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., Berghorn E.J., Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Semin. Oncol.* 2006;33(1):15–49. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.010.
9. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (дата обращения: 02.06.2022).
10. Kerckhove N., Collin A., Condé S. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology // *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009. (In French)
11. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention // *Neuro Oncol.* 2012;14(4):iv45–54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203.
12. Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity // *Toxics.* 2015;3(2):152–169. DOI: 10.3390/toxics3020152.
13. Basch E., Iasonos A., McDonough T. et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study // *Lan-*

REFERENCES

1. Yared J.A., Tkaczuk K.H. Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des. Devel Ther.* 2012;6:371–384. DOI: 10.2147/DDDT.S28997.
2. Scripture C.D., Figg W.D., Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: Recent insights and future perspectives. *Curr. Neuropharmacol.* 2006;4(2):165–172. DOI: 10.2174/157015906776359568.
3. Reyes-Gibby C.C., Morrow P.K., Buzdar A., Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J. Pain.* 2009;10(11):1146–1150. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
4. Tanabe Y., Hashimoto K., Shimizu C. et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18:132–138. DOI: 10.1007/s10147-011-0352-x.
5. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2021;112(1):90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
6. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology.* 2003;11;61(9):1297–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000092015.03923.19.
7. Garcia S.F., Cella D., Clouser S.B. et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(32):5106–5112. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2341.
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., Berghorn E.J., Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin. Oncol.* 2006;33(1):15–49. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.010.
9. Breast cancer. Clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (accessed 02.06.2022).
10. Kerckhove N., Collin A., Condé S. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009. (In French)
11. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14(4):iv45–54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203.
12. Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity. *Toxics.* 2015;3(2):152–169. DOI: 10.3390/toxics3020152.
13. Basch E., Iasonos A., McDonough T. et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study.

cet Oncol. 2006;7(11):903–909. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70910-X.

14. Velikova G., Wright P., Smith A.B. et al. Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records // J. Clin. Oncol. 2001;19(7):2064–2073. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.7.2064.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилипенко Павел Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Добреско Юлия Александровна – аспирант ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3555-7381.

Lancet Oncol. 2006;7(11):903–909. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70910-X.

14. Velikova G., Wright P., Smith A.B. et al. Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(7):2064–2073. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.7.2064.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel I. Pilipenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Head, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Yulia A. Dobresko – Post-graduate Student, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3555-7381.



Сравнение эффективности распространенных схем лечения бактериального вагиноза

У.В. Пилецкая, И.О. Маринкин, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова, Т.В. Киселева

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Бактериальный вагиноз (БВ), являясь одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов, до сих пор представляет интерес для практикующего врача. В современных условиях, требующих за короткое время установить диагноз и начать лечение, часто приходится назначать лечение эмпирически. С учетом разнообразия схем, предложенных для лечения БВ, целесообразно выявить наиболее эффективную для эмпирической терапии.

Ц е л ь . Определить наиболее эффективную схему лечения БВ среди распространенных на территории Российской Федерации.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследовании приняли участие 120 женщин от 18 до 45 лет, которые соответствовали критериям включения: обращение в женскую консультацию с жалобами на патологические выделения из половых путей, наличие БВ, подтвержденного критериями R. Amsel при первичном приеме. Наблюдение проводилось в ходе 4 последовательных визитов. При первом визите пациентки проводилось клиническое обследование: забор материала для бактериоскопического и бактериологического исследований, pH-метрии отделяемого заднего свода влагалища, аминный тест с отделяемым влагалища, взятие материала для исследования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) «Фемофлор-16». На втором визите все женщины были распределены на 4 репрезентативные группы в зависимости от метода лечения (группа 1: метронидазол (гель) + влагалищные капсулы «Лактожиналь»; группа 2: клиндамицин (крем) + «Лактожиналь»; группа 3: хлоргексидина биглюконат (вагинальные таблетки) + «Лактожиналь»; группа 4: «Эльжина» (вагинальные таблетки) + «Лактожиналь»). На третьем визите, на 7-й день лечения оценивалась промежуточная эффективность исследуемых схем, выявлялись побочные эффекты. Четвертый визит назначался через 10–14 дней после окончания лечения, во время него оценивался конечный результат лечения и осложнения лечения.

Р е з у л ь т а т ы . Достоверных различий в исследуемых группах по наличию жалоб на патологические выделения из половых путей, результатам бактериоскопического исследования, положительному аминному тесту и уровню pH не было ($p > 0.05$). При исследовании методом «Фемофлор-16» нормоценоз определялся у 26.67 % пациенток каждой группы ($p = 1.0$), умеренный анаэробный дисбиоз – в 33.33 % ($p = 1.0$), выраженный анаэробный дисбиоз – от 33.33 % (в 4-й группе) до 40 % (в группах 1–3) ($p > 0.05$). Клинически наиболее эффективной была схема лечения с применением препарата «Эльжина», ее эффективность составила 80 %. Также по результатам исследования методом ПЦР-РВ «Фемофлор-16», препарат «Эльжина» показал наибольшую эффективность – 96.67 %.

З а к л ю ч е н и е . Наиболее эффективной оказалась схема лечения с применением комбинированного препарата с антибактериальным, противопаразитарным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного применения – «Эльжина». Данный препарат обладает высокой эффективностью и может быть рекомендован в качестве эмпирического лечения БВ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, «Фемофлор-16», нормоценоз, эмпирическое лечение.

Образец цитирования: Пилецкая У.В., Маринкин И.О., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Киселева Т.В. Сравнение эффективности распространенных схем лечения бактериального вагиноза // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):117–128. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-117-128

Поступила в редакцию 10.01.2022
Прошла рецензирование 26.01.2022
Принята к публикации 17.02.2022

Автор, ответственный за переписку
Макаров Константин Юрьевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: fdpngma@mail.ru

Received 10.01.2022
Revised 26.01.2022
Accepted 17.02.2022

Corresponding author
Konstantin Yu. Makarov: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: fdpngma@mail.ru

Comparison of the effectiveness of common treatment regimens for bacterial vaginosis

U.V. Piletskaya, I.O. Marinkin, K.Yu. Makarov, T.M. Sokolova, T.V. Kiseleva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Bacterial vaginosis (BV), being one of the most common diseases of the female genital organs, is still of interest to a practitioner. In modern conditions, requiring a short time to make a diagnosis and start treatment, it is often necessary to prescribe treatment empirically. Given the variety of regimens for the treatment of BV, it is advisable to identify the most effective for empirical therapy.

Aim. To determine the most effective treatment regimen for BV among those common in the Russian Federation.

Materials and methods. The study involved 120 women aged 18 to 45 years who met the inclusion criteria: applying to the antenatal clinic with complaints of abnormal vaginal discharge, the presence of BV, confirmed by the Amsel criteria at the initial admission. The follow-up was carried out during 4 consecutive visits. At the first visit, a clinical investigation was carried out: sampling for bacterioscopic and bacteriological studies, pH-metry of the posterior vaginal vault secretion, the amine whiff test, sampling for the Femoflor 16 real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). At the second visit, all women were divided into 4 representative groups depending on the treatment regimen (group 1: metronidazole (gel) + Lactogynal (vaginal capsules); group 2: clindamycin (cream) + Lactogynal; group 3: chlorhexidine gluconate (vaginal tablets) + Lactogynal; group 4: Elzhina (vaginal tablets) + Lactogynal). At the third visit, on the 7th day of treatment, the intermediate efficacy of the studied regimens was evaluated, and side effects were identified. The fourth visit was scheduled 10–14 days after the end of treatment, during which the final result of treatment and treatment complications were assessed.

Results. There were no significant differences in the studied groups in terms of the presence of complaints of vaginal abnormal discharge, the results of bacterioscopic examination, a positive amine whiff test, and the pH level ($p > 0.05$). In using the Femoflor-16 RT-PCR, normal state of vaginal biocenosis was determined in 26.67% of patients of each group ($p = 1.0$), moderate anaerobic dysbiosis – in 33.33% ($p = 1.0$), severe anaerobic dysbiosis – from 33.33% (in group 4) to 40% (in groups 1–3) ($p > 0.05$). The most effective was the treatment regimen with the use of Elzhina, its effectiveness was 80%. Also, according to the results of the Femoflor RT-PCR, the drug Elzhina showed the highest efficacy – 96.67%.

Conclusion. The most effective was the treatment regimen with the use of a combined drug with antibacterial, antiprotozoal, antifungal and anti-inflammatory action for topical administration – Elzhina. This drug is highly effective and can be recommended as an empirical treatment for BV.

Keywords: bacterial vaginosis, Femoflor 16, normocenosis, empirical treatment.

Citation example: Piletskaya U.V., Marinkin I.O., Makarov K.Yu., Sokolova T.M., Kiseleva T.V. Comparison of the effectiveness of common treatment regimens for bacterial vaginosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):117–128. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-117-128

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) – инфекционный невоспалительный процесс, который характеризуется нарушением соотношения лактобациллярной флоры к условно-патогенным микроорганизмам во влагалище [1]. Данное заболевание является одной из основных причин патологических выделений из половых путей женщины [2]. К факторам риска БВ экзогенного характера можно отнести: нерациональную антибиотикотерапию, заболевания желудочно-кишечного тракта. Напротив, образование, место жительства, профессия, полигамия не имеют существенной связи с БВ [3]. Также фактором риска является применение комбинированных

INTRODUCTION

Bacterial vaginosis (BV) is an infectious non-inflammatory process, which is characterized by an imbalance of the ratio of lactobacilli to opportunistic microorganisms in the vagina [1]. This disease is one of the main causes of abnormal vaginal discharge [2]. Exogenous BV risk factors include: irrational antibiotic therapy, diseases of the gastrointestinal tract. On the contrary, education, place of residence, profession, polygamy have no substantial association with BV [3]. Also, a risk factor is the use of combined oral contraceptive pills and a decrease in estradiol level [4].

Of the complications that BV leads to, it is worth noting vaginitis, which develops in 40–50% of cases,

оральных контрацептивов и снижение уровня эстрадиола [4].

Из осложнений, к которым приводит БВ, стоит отметить вагиниты, они развиваются в 40–50 % случаев, а с воспалительными заболеваниями органов малого таза БВ ассоциирован в 41.2 % случаев [5]. БВ является фактором риска для возникновения рака шейки матки [6], ВИЧ-инфицирования и других инфекций, передающихся половым путем [7].

Лечение требуется всем женщинам при наличии жалоб и подтвержденного лабораторными методами диагноза БВ [8]. Антибактериальная терапия на сегодняшний день и в обозримом будущем является основной терапией БВ [9].

Несмотря на наличие ряда пероральных и интравагинальных антибактериальных препаратов для лечения БВ, лечение этого состояния остается сложной задачей. Рецидивирующий БВ встречается более чем у 50 % пациентов, получающих рекомендованное лечение [10]. Примерно у 10–15 % женщин общепринятые схемы лечения не обладают первичной эффективностью [11].

Комбинированная терапия БВ представляет интерес в связи с сочетанием в 15–20 % случаев обращений женщин с патологическими выделениями из половых путей БВ и вульвовагинального кандидоза [12], а повышение pH влагалищной жидкости может быть самостоятельным фактором риска инфицирования *Candida glabrata* [13]. Полностью соответствуют критериям выбора идеального препарата топические комбинированные лекарственные средства [14].

Для снижения частоты вероятных осложнений предпочтительнее применять препараты местного действия (интравагинальные). Также местное применение антибактериальных препаратов предпочтительнее из-за простоты и удобства их использования [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наиболее эффективную схему лечения БВ среди распространенных на территории Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2018–2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ): ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1» г. Новосибирска (женская консультация Центрального района), клиника «Медицинский консультативный центр» НГМУ, а также на базе

and in 41.2% of cases BV is associated with inflammatory diseases of the pelvic organs [5]. BV is a risk factor for cervical cancer [6], HIV infection and other sexually transmitted infections [7].

Treatment is required for all women with complaints and laboratory-confirmed diagnosis of BV [8]. Antibacterial therapy today and in the foreseeable future is the main treatment for BV [9].

Despite the availability of a number of oral and intravaginal antibacterial drugs, the treatment of this condition remains a challenge. Recurrent BV occurs in more than 50% of patients under treatment [10]. Approximately 10–15% of women have conventional therapy regimens that do not have primary efficacy [11].

Combined therapy for BV is of interest due to its association with vulvovaginal candidiasis in 15–20% of women with abnormal vaginal discharge diagnosed with BV [12], especially as an increase in the pH of vaginal fluid may be an independent risk factor for *Candida glabrata* infection [13]. Topical combined drugs fully meet the criteria of the ideal medication [14].

To reduce the frequency of possible complications, it is preferable to use topical preparations (intravaginal). Also, topical administration of antibacterial drugs is preferable because of its convenience and ease [15].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the most effective treatment regimen for BV among those common in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS

The study was performed in 2018–2020 at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Novosibirsk State Medical University (NSMU): City Outpatient Clinic No. 1, Novosibirsk (antenatal clinic of the Central District), NSMU Medical Consultative Center clinic, as well as on the basis of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk.

The study involved 120 women aged 18 to 45 years who met the inclusion criteria: visiting the antenatal clinic with complaints of abnormal vaginal discharge, diagnosis of BV, confirmed by the Amsel criteria at the initial consultation. Patients were followed up on four consecutive visits. At the first visit, the patients signed an informed consent, a clinical investigation was carried out: sampling for bacterioscopic and bacteriological examinations, pH-metry of the posterior vaginal vault, the amine whiff test, sampling for the Femoflor 16 real-time polymerase chain reaction

Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

В исследовании приняли участие 120 женщин от 18 до 45 лет, которые соответствовали критериям включения: обращение в женскую консультацию с жалобами на патологические выделения из половых путей, наличие БВ, подтвержденного критериями R. Amsel при первичном приеме.

Наблюдение пациенток проводилось в ходе четырех последовательных визитов. При первом визите пациентки подписывали информированное согласие, проводилось клиническое обследование: забор материала для бактериоскопического и бактериологического исследования, рН-метрия отделяемого заднего свода влагалища, аминный тест с отделяемым влагалища, взятие материала для исследования методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) «Фемофлор-16». После получения результатов обследования оценивалось наличие критериев включения и отсутствие критериев исключения. На втором визите все женщины были распределены на 4 репрезентативные группы (по 30 пациенток в каждой группе) в зависимости от метода лечения: в 1-й группе на следующий день после рандомизации начинали лечение метронидазолом в гелевой форме (0.75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; женщины из 2-й группы начинали лечение клиндамицином – вводили крем 2% 5.0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; в 3-й группе проводили лечение хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней; 4-я группа была пролечена препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65 000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг («Эльжина») по 1 таблетке во влагалище 1 раз в сутки в течение 9 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней. На третьем визите, на 7-й день лечения оценивалась промежуточная эффективность исследуемых схем, выявлялись побочные эффекты. Четвертый визит назначался через 10–14 дней после окончания лечения, во время этого визита оценивались эффективность лечения БВ, осложнения лечения, проводилось клиническое обследование женщин, включающее забор материала для бактериоско-

(RT-PCR). After receiving the investigation results, the presence of inclusion criteria and absence of exclusion criteria were assessed. At the second visit, all women were divided into 4 representative groups (30 patients in each) depending on the treatment regimen: in the 1st group, the next day after randomization, women received metronidazole in gel form (0.75%) intravaginally, 5 ml once a day for 5 days, then Lactogynal, vaginal capsules 1 capsule twice a day for 7 days; in the 2nd group, women started treatment with clindamycin, cream 2% 5.0 g intravaginally once a day for 7 days, then Lactogynal 1 capsule twice a day for 7 days; group 3 was treated with chlorhexidine gluconate, 16 mg, 1 vaginal tablet twice a day for 10 days, then Lactogynal 1 capsule twice a day for 7 days; group 4 was treated with Elzhina (ornidazole 500 mg, neomycin 65 000 IU, prednisolone 3 mg, econazole 100 mg), 1 vaginal tablet once a day for 9 days, then Lactogynal 1 capsule twice a day for 7 days. At the third visit, on the 7th day of the treatment, the intermediate effectiveness of the regimens was evaluated, and side effects were identified. The fourth visit was scheduled 10–14 days after the end of therapy, during this visit the effectiveness of BV treatment, complications were evaluated, the clinical investigation of women was carried out, including sampling for bacterioscopic and bacteriological examinations, pH-metry of the posterior vaginal vault, the amine whiff test, sampling for the Femoflor 16 RT-PCR.

RESULTS AND DISCUSSION

The mean age of patients included in the study was 28.86 ± 7.20 years; there was no statistically significant difference in age between the groups ($p = 0.21$). There were also no significant differences in the presence of complaints of abnormal vaginal discharge, the results of bacterioscopic examination, a positive amine whiff test, and the pH level ($p > 0.05$). In bacteriologic culture, the opportunistic pathogens were not detected in any group. With the Femoflor 16 RT-PCR test, the normal state of vaginal biocenosis (normocenosis) was detected in 26.67% of patients in each group ($p = 1.0$), moderate anaerobic dysbiosis – in 33.33% ($p = 1.0$), severe anaerobic dysbiosis – in the range from 33.33% (in the 4th group) to 40% (in groups 1–3) ($p > 0.05$).

Significant differences in groups according to the Femoflor 16 RT-PCR test were detected for *Eubacterium* spp. due to the lower occurrence in the 3rd group compared to the 1st and 2nd groups ($p < 0.05$); *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. due to differences between the 3rd group (these microorganisms were not detected in

пического и бактериологического исследования, рН-метрию отделяемого заднего свода влагалища, аминный тест с отделяемым влагалища, взятие материала для исследования методом ПЦР-РВ «Фемофлор-16».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 28.86 ± 7.20 года, статистически значимого различия по возрасту в группах не выявлено ($p = 0.21$). Достоверных различий по наличию жалоб на патологические выделения из половых путей, результатам бактериоскопического исследования, положительному аминному тесту и уровню рН также не было ($p > 0.05$). В посевах на условно-патогенную микрофлору возбудители не выявлены ни в одной группе. При исследовании методом «Фемофлор-16» нормоценоз определялся у 26.67 % пациенток каждой группы ($p = 1.0$), умеренный анаэробный дисбиоз – у 33.33 % ($p = 1.0$), выраженный анаэробный дисбиоз – в диапазоне от 33.33 % (в 4-й группе) до 40 % (в группах 1–3) ($p > 0.05$).

Достоверные различия в группах по данным ПЦР-РВ выявлены при обнаружении *Eubacterium* spp. за счет меньшей частоты встречаемости в 3-й группе по отношению к 1 и 2-й группам ($p < 0.05$); *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. за счет различий между 3-й группой (в образцах не выявлены данные микроорганизмы) и 1 и 2-й группами, а также 2 и 4-й группами ($p < 0.05$). Также выявлены различия при обнаружении *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp.: в 3-й группе они выявлялись достоверно реже, чем в остальных ($p < 0.05$). Различия в обнаружении *Peptostreptococcus* spp. обусловлены разницей между 2 и 3-й группами, в 3-й группе этот микроорганизм не был выделен ни в одной пробе ($p < 0.05$). Таким образом, различия при обнаружении облигатно-анаэробной флоры по данным «Фемофлор-16» были обусловлены меньшим микробным разнообразием в 3-й группе (табл. 1).

В 1-й группе все пациентки при обращении в женскую консультацию предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей. У всех обследованных при помощи тест-полосок «Кольпотест» было выявлено повышение рН (5.87 ± 0.4) влагалищного содержимого, аминотест оказался положительным у 28 (93.33 %) пациенток. Среднее количество лейкоцитов в заднем своде влагалища при микроскопии влагалищных мазков составило 6.43 ± 4.91 в поле зре-

the samples) and the 1st and 2nd groups, as well as the 2nd and 4th groups ($p < 0.05$). Differences were also found in the detection of *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp.: in the 3rd group, they were detected significantly less frequently than in other groups ($p < 0.05$). Differences in detection of *Peptostreptococcus* spp. were caused by the difference between the 2nd and 3rd groups, in the 3rd group this microorganism was not isolated in any sample ($p < 0.05$). Thus, the differences in the detection of obligate anaerobic flora according to the Femoflor 16 RT-PCR data, were due to lower microbial diversity in the 3rd group (Table 1).

In the 1st group, all patients, when attending the antenatal clinic, complained of abnormal vaginal discharge. All those examined using the Colpo-test strips showed an increase in pH (5.87 ± 0.4) of vaginal fluid, and the amine whiff test was positive in 28 (93.33%) patients. The mean white blood cell count in smears from the posterior vault of the vagina during microscopy was 6.43 ± 4.91 per field of vision, clue cells were detected in 27 samples (90%). In 10–14 days after the end of treatment, the symptoms of the disease completely disappeared in 14 women (46.67%) ($p < 0.0001$). The amine whiff test was positive in 11 samples (36.67%); by microscopy of vaginal smears, clue cells were found in 6 patients (20%) ($p < 0.0001$), and fungal mycelium – in 7 (23.33%). The mean white blood cell count in a smear was 7.67 ± 8.5 . Bacteriological examination of the posterior vault discharge revealed *Candida albicans* in 7 patients (23.33%), *Staphylococcus epidermidis* in 1 patient (3.33%), *Streptococcus* spp. – also in 1 patient (3.33%). Thus, according to the Amsel criteria, the effectiveness of metronidazole gel for vaginal use was 46.67%. In 7 patients (23.33%), the drug did not show effect. In 7 (23.33%) cases, the use of topical metronidazole led to vulvovaginal candidiasis, and in 2 (6.67%) patients, a vaginitis developed. According to the results of RT-PCR, normoценоз was diagnosed in 21 (70%) women ($p < 0.001$), and significant differences were shown for *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. at baseline and after the treatment ($p < 0.05$).

Patients of the 2nd group at the first visit complained of profuse vaginal discharge. The amine whiff test of samples from the posterior vaginal vault was positive in 30 (100%) cases, clue cells were found in 28 (93.33%). An increase in pH (5.73 ± 0.4) was recorded in all examined patients. The mean white blood cell count in the smears from the posterior vaginal vault was 6.0 ± 5.25 per field of vision.

Таблица 1. Структура представителей анаэробной флоры относительно общей бактериальной массы по данным исследования вагинального биотопа методом ПЦР-РВ до лечения, n (%)**Table 1.** The structure of anaerobic flora representatives relative to the total bacterial load according to the study of the vaginal biotope using RT-PCR at baseline, n (%)

Параметр Parameter	1-я группа (n = 30) 1st group (n = 30)	2-я группа (n = 30) 2nd group (n = 30)	3-я группа (n = 30) 3rd group (n = 30)	4-я группа (n = 30) 4th group (n = 30)	p
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i>					
Не выявлено Not revealed	2 (6.67)	4 (13.33)	6 (20)	2 (6.67)	0.25
1–10 %	2 (6.67)	4 (13.33)	0	4 (13.33)	
≥11 %	26 (86.67)	22 (73.33)	24 (80)	24 (80)	
<i>Eubacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	6 (20)	4 (13.33)	16 (53.33)	8 (26.67)	0.01
1–10 %	8 (26.67)	8 (26.67)	2 (6.67)	4 (13.33)	
≥11 %	16 (53.33)	18 (60)	12 (40)	18 (60)	
$p_{1-2} = 0.77, p_{1-3} = 0.01, p_{1-4} = 0.42, p_{2-3} = 0.002, p_{2-4} = 0.26, p_{3-4} = 0.1$					
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	24 (80)	16 (53.33)	30 (100)	28 (93.33)	<0.001
1–10 %	4 (13.33)	8 (26.67)	0	2 (6.67)	
≥11 %	2 (6.67)	6 (20)	0	0	
$p_{1-2} = 0.09, p_{1-3} = 0.04, p_{1-4} = 0.23, p_{2-3} < 0.001, p_{2-4} = 0.002, p_{3-4} = 0.25$					
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	16 (53.33)	14 (46.67)	28 (93.33)	14 (46.67)	0.003
1–10 %	12 (40)	12 (40)	2 (6.67)	12 (40)	
≥11 %	2 (6.67)	4 (13.33)	0	4 (13.33)	
$p_{1-2} = 0.67, p_{1-3} = 0.02, p_{1-4} = 0.67, p_{2-3} < 0.001, p_{2-4} = 1.0, p_{3-4} < 0.001$					
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	28 (93.33)	26 (86.67)	28 (93.33)	26 (86.67)	0.23
1–10 %	2 (6.67)	2 (6.67)	0	4 (13.33)	
≥11 %	0	2 (6.67)	2 (6.67)	0	
<i>Mobilincus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	26 (86.67)	26 (86.67)	28 (93.33)	26 (86.67)	0.28
1–10 %	2 (6.67)	4 (13.33)	2 (6.67)	4 (13.33)	
≥11 %	2 (6.67)	0	0	0	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	26 (86.67)	20 (66.67)	30 (100)	26 (86.67)	0.01
1–10 %	4 (13.33)	8 (26.67)	0	2 (6.67)	
≥11 %	0	2 (6.67)	0	2 (6.67)	
$p_{1-2} = 0.13, p_{1-3} = 0.056, p_{1-4} = 0.26, p_{2-3} = 0.002, p_{2-4} = 0.11, p_{3-4} = 0.12$					
<i>Atopobium vaginae</i>					
Не выявлено Not revealed	22 (73.33)	18 (60)	26 (86.67)	22 (73.33)	0,15
1–10 %	2 (6.67)	4 (13.33)	2 (6.67)	0	
≥11 %	6 (20)	8 (26.67)	2 (6.67)	8 (26.67)	

ния, ключевые клетки выявлены в 27 пробах (90 %). Через 10–14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью исчезли у 14 женщин (46.67 %) ($p < 0.0001$). Аминотест оказался положительным в 11 пробах (36.67 %), ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены у 6 пациенток (20 %) ($p < 0.0001$), мицелий грибов – у 7 (23.33 %). Среднее число лейкоцитов в мазке составило 7.67 ± 8.5 . При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища были выявлены *Candida albicans* у 7 пациенток (23.33 %), *Staphylococcus epidermidis* – у 1 пациентки (3.33 %), *Streptococcus* spp. – также у 1 пациентки (3.33 %). Таким образом, эффективность метронидазола для вагинального применения согласно критериям R. Amsel составила 46.67 %. У 7 (23.33 %) исследуемых препарат не показал свою эффективность. В 7 (23.33 %) случаях применение метронидазола спровоцировало вульвовагинальный кандидоз, а у 2 (6.67 %) пациенток развился вагинит. По результатам ПЦР-РВ нормоценоз был достигнут у 21 (70 %) женщины ($p < 0.001$), достоверные различия были выявлены при обнаружении *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. до и после лечения ($p < 0.05$).

Пациентки 2-й группы при первичном осмотре предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей. При исследовании отделяемого заднего свода влагалища аминотест оказался положительным у 30 (100 %) женщин, ключевые клетки обнаружены у 28 (93.33 %). Повышение pH (5.73 ± 0.4) зарегистрировано у всех обследованных. Среднее количество лейкоцитов в отделяемом заднего свода влагалища – 6.0 ± 5.25 в поле зрения. Через 10–14 дней симптомы заболевания полностью регрессировали у 15 (50 %) пациенток ($p = 0.001$). У всех обследованных при микроскопии отделяемого заднего свода влагалища среднее число лейкоцитов составило 10.17 ± 12.2 , аминотест остался положительным у 9 (30%), ключевые клетки обнаруживались у 7 (23.33 %) ($p < 0.001$), мицелий грибов – у 4 (13.33 %) пациенток. При бактериологическом исследовании влагалищного отделяемого у 4 (13.33 %) пациенток выявлен *Candida albicans*, *Streptococcus* spp. – у 1 пациентки (3.33 %), *Escherichia coli* – также у 1 пациентки (3.33 %). Таким образом, эффективность клиндамицина для влагалищного применения составила 50 % согласно критериям R. Amsel. Не показал эффективности клиндамицин у 8 (26.67 %) обследован-

Ten-fourteen days after, the symptoms of the disease completely disappeared in 15 (50%) patients ($p = 0.001$). In all examined under microscope smears from the posterior vaginal vault, the mean white blood cell count was 10.17 ± 12.2 , the amine whiff test remained positive in 9 (30%), clue cells were found in 7 (23.33%) ($p < 0.001$), fungal mycelium – in 4 (13.33%) patients. Bacteriological examination of the vaginal discharge revealed *Candida albicans* in 4 (13.33%) cases, *Streptococcus* spp. in 1 patient (3.33%), *Escherichia coli* also in 1 patient (3.33%). Thus, according to the Amsel criteria, the effectiveness of clindamycin for vaginal use was 50%, it did not show efficacy in 8 (26.67%) patients. After the administration of clindamycin, the vulvovaginal candidiasis developed in 4 (13.33%) patients, vaginitis – in 3 (10%) patients. According to the Femoflor 16 RT-PCR test, the normocenosis was detected in 23 patients (76.67%) ($p < 0.001$). After treatment, such infectious agents as *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae* were detected significantly less ($p < 0.05$).

All patients of the 3rd group at the initial visit complained of abnormal vaginal discharge. The amine whiff test was positive in 28 women (93.33%), clue cells were found in 19 (63.3%). In all women, pH of the vaginal discharge was high and amounted to 6.37 ± 0.3 , the mean white blood cell count was 5.73 ± 5.05 . By ten-fourteen days after the end of the treatment, the symptoms of the disease had completely disappeared in 11 women (36.67%) ($p < 0.001$). The amine whiff test remained positive in 8 (26.67%) patients ($p < 0.001$). During bacterioscopic examination, clue cells were still present in 7 patients (23.33%) ($p = 0.001$), fungal mycelium – in 5 (16.67%), the mean white blood cell count was 7.87 ± 7.07 . In the microbial cultures taken from the posterior vaginal vault, *Candida albicans* was found in 4 (13.33%) samples, *Klebsiella* spp. – in 1 (3.33%). Thus, the effectiveness of chlorhexidine gluconate for vaginal administration was 36.67% according to the Amsel criteria. The drug was ineffective in 10 (33.33%) treated patients. Vulvovaginal candidiasis was diagnosed in 5 patients (16.67%), cytolytic vaginosis – in 1 (3.33%), vaginitis – in 3 (10%). According to RT-PCR, normocenosis was assessed in 18 (60%) patients. After the treatment, representatives of *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp. were detected significantly less frequently ($p < 0.05$).

ных. Вульвовагинальный кандидоз на фоне применения клиндамицина развился у 4 (13.33 %), вагинит – у 3 (10 %) пациенток. Нормоценоз по данным «Фемофлор-16» был достигнут у 23 пациенток (76.67 %) ($p < 0.001$). Достоверно меньше после лечения были выявлены *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae* ($p < 0.05$).

Все пациентки 3-й группы на первичном приеме предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей. При исследовании отделяемого заднего свода влагалища аминотест был положительным у 28 женщин (93.33 %), ключевые клетки при микроскопии обнаружены у 19 (63.3 %). У всех женщин pH влагалищного отделяемого был высоким и составлял 6.37 ± 0.3 , среднее число лейкоцитов – 5.73 ± 5.05 . Через 10–14 дней после окончания лечения симптомы заболевания полностью регрессировали у 11 женщин (36.67 %) ($p < 0.001$). Аминотест остался положительным у 8 (26.67 %) пациенток ($p < 0.001$). При бактериоскопическом исследовании ключевые клетки сохранялись у 7 пациенток (23.33 %) ($p = 0.001$), мицелий грибов – у 5 (16.67 %), среднее число лейкоцитов составило 7.87 ± 7.07 . В бактериологическом посеве отделяемого заднего свода влагалища обнаружены *Candida albicans* в 4 (13.33 %) пробах, *Klebsiella* spp. – в 1 (3.33 %). Таким образом, эффективность хлоргексидина биглюконата для вагинального применения составила 36.67 % по критериям R. Amsel. Неэффективен препарат оказался у 10 (33.33 %) пролеченных. Вульвовагинальный кандидоз диагностирован у 5 пациенток (16.67 %), цитолитический вагиноз – у 1 (3.33 %), вагинит – у 3 (10 %). Достигнуть нормоценоза по данным ПЦР-РВ удалось у 18 (60 %) пациенток. Достоверно реже после лечения выявлялись представители *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp. ($p < 0.05$).

В 4-й группе все пациентки при первичном осмотре предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей. Аминотест с влагалищным отделяемым был положительным у 28 (93.3 %) обследованных, pH повышен – 5.76 ± 0.6 . При бактериоскопии отделяемого заднего свода влагалища у всех пациенток обнаружены ключевые клетки, среднее число лейкоцитов составило 5.73 ± 5.54 . Через 10–14 дней после окончания лечения препаратом «Эльжина» 24 (80 %) пациентки отметили полное исчезновение симптомов

In the 4th group, all patients at the initial examination complained of profuse vaginal discharge. The amine whiff test was positive in 28 (93.3%) cases, pH was high – 5.76 ± 0.6 . During bacterioscopy of the posterior vaginal vault discharge, clue cells were found in all patients, the mean white blood cell count was 5.73 ± 5.54 . Ten-fourteen days after the end of the treatment with Elzhina, 24 (80%) patients noted the complete disappearance of symptoms of the disease ($p < 0.001$). An amine whiff test was still positive in 6 (20%) samples, clue cells were found microscopically in vaginal smears of 3 (10%) cases ($p < 0.001$). The mean white blood cell count was 5.46 ± 5.25 per field of vision. In the microbial culture of the vaginal discharge *Corynebacterium* spp. were detected in 1 (3.33%) sample. Thus, the effectiveness of the Elzhina combination according to the Amsel criteria was 80%. The drug was ineffective in 5 (16.67%) patients, vaginitis developed in 1 (3.33%) woman. According to the Femoflor 16 RT-PCR test, normocenosis had 29 (96.67%) patients. The following microorganisms were detected significantly less after the treatment: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Atopobium vaginae* ($p < 0.05$).

Significant differences in pH values in groups 1–3 compared to group 4 were revealed 10–14 days after the treatment ($p < 0.05$). The normocenosis types differed in groups 1, 3, and 4, as well as in groups 2 and 3 ($p < 0.05$). When obligate anaerobic microflora was detected according to the Femoflor 16 RT-PCR method after the treatment, differences in *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* were revealed in the groups due to a decrease in the number of these microorganisms in the 4th group. *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. more often found in the 1st group than in the 2nd and 4th groups, *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. were also more often detected in the 1st group in relation to the 2nd and 3rd groups, as well as *Peptostreptococcus* spp. *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. were detected significantly more often in group 2 compared with groups 1 and 3 ($p < 0.05$). Thus, normocenosis was achieved less frequently in the 3rd group, and obligate anaerobic microorganisms were significantly more often detected in the 1st group (Table 2).

CONCLUSION

The most effective was the treatment regimen with the use of the drug Elzhina, the effectiveness of this regimen was 80%. A real-time PCR also showed the highest efficacy of Elzhina – 96.67%. When using

Таблица 2. Структура представителей анаэробной флоры относительно общей бактериальной массы по данным исследования вагинального биотопа методом ПЦР-РВ после лечения, *n* (%)**Table 2.** The structure of anaerobic flora representatives relative to the total bacterial load according to the study of the vaginal biotope using RT-PCR after the treatment, *n* (%)

Параметр Parameter	1-я группа (n = 30) 1st group (n = 30)	2-я группа (n = 30) 2nd group (n = 30)	3-я группа (n = 30) 3rd group (n = 30)	4-я группа (n = 30) 4th group (n = 30)	<i>p</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i>					
Не выявлено Not revealed	20 (66.67)	22 (73.33)	20 (66.67)	26 (86.67)	0.04
1–10 %	2 (6.67)	0	0	3 (10)	
≥11 %	8 (26.67)	8 (26.67)	10 (33.33)	1 (3.33)	
$p_{1-2} = 0.35, p_{1-3} < 0.001, p_{1-4} = 0.04, p_{2-3} = 0.57, p_{2-4} = 0.01, p_{3-4} = 0.004$					
<i>Eubacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	21 (70)	24 (80)	22 (73.33)	24 (80)	0.23
1–10 %	3 (10)	6 (20)	4 (13.33)	2 (6.67)	
≥11 %	6 (20)	0	4 (13.33)	4 (13.33)	
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	24 (80)	30 (100)	28 (93.33)	30 (100)	0.01
1–10 %	2 (6.67)	0	2 (6.67)	0	
≥11 %	4 (13.33)	0	0	0	
$p_{1-2} = 0.04, p_{1-3} = 0.12, p_{1-4} = 0.04, p_{2-3} = 0.15, p_{2-4} = 1.0, p_{3-4} = 0.15$					
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	21 (70)	28 (93.33)	28 (93.33)	27 (90)	0.02
1–10 %	9 (30)	2 (6.67)	2 (6.67)	3 (10)	
≥11 %	0	0	0	0	
$p_{1-2} = 0.02, p_{1-3} = 0.02, p_{1-4} = 0.053, p_{2-3} = 1.0, p_{2-4} = 0.64, p_{3-4} = 0.64$					
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	30 (100)	26 (86.67)	30 (100)	29 (96.67)	0.03
1–10 %	0	4 (13.33)	0	1 (3.33)	
≥11 %	0	0	0	0	
$p_{1-2} = 0.04, p_{1-3} = 1.0, p_{1-4} = 0.31, p_{2-3} = 0.04, p_{2-4} = 0.16, p_{3-4} = 0.31$					
<i>Mobilincus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	27 (90)	28 (93.33)	30 (100)	29 (96.67)	0.32
1–10 %	3 (10)	2 (6.67)	0	1 (3.33)	
≥11 %	0	0	0	0	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.					
Не выявлено Not revealed	24 (80)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	0.004
1–10 %	4 (13.33)	0	0	0	
≥11 %	2 (6.67)	0	0	0	
$p_{1-2} = 0.04, p_{1-3} = 0.04, p_{1-4} = 0.04, p_{2-3} = 1.0, p_{2-4} = 1.0, p_{3-4} = 1.0,$					
<i>Atopobium vaginae</i>					
Не выявлено Not revealed	24 (80)	30 (100)	28 (93.33)	28 (93.33)	0.06
1–10 %	2 (6.67)	0	2 (6.67)	0	
≥11 %	4 (13.33)	0	0	2 (6.67)	

заболевания ($p < 0.001$). Положительный аминотест сохранился в 6 (20 %) пробах, ключевые клетки при микроскопии влагалищных мазков обнаружены в 3 (10 %) случаях ($p < 0.001$). Среднее число лейкоцитов в мазке – 5.46 ± 5.25 . В бактериологическом посеве содержимого влагалища в 1 (3.33 %) пробе обнаружены *Corynebacterium* spp. Таким образом, эффективность комплексного препарата «Эльжина» согласно критериям R. Amsel составила 80 %. Неэффективен препарат оказался у 5 (16.67 %) пациенток, вагинит на фоне лечения развился у 1 (3.33 %) женщины. Достигнут нормоценоз по данным «Фемофлор-16» у 29 (96.67 %) пациенток. Достоверно реже определялись после лечения следующие микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Atopobium vaginae* ($p < 0.05$).

Через 10–14 дней после лечения были выявлены достоверные различия значений pH в группах 1–3 по отношению к 4-й группе ($p < 0.05$). Различны были результаты нормоценоза в группах 1, 3 и 4, а также во 2 и 3-й группах ($p < 0.05$). При выявлении облигатно-анаэробной микрофлоры по данным ПЦР-РВ «Фемофлор-16» после лечения в группах были выявлены различия по *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* за счет уменьшения количества данных микроорганизмов в 4-й группе. *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. чаще обнаруживались в 1-й группе, чем во 2 и 4-й группах, *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. также чаще определялись в 1-й группе по отношению ко 2 и 3-й группам, как и *Peptostreptococcus* spp. *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. достоверно чаще выявлялись во 2-й группе по сравнению с 1 и 3-й группами ($p < 0.05$). Таким

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р. и др. Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN // Медицинский совет. 2021;13:223–230. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-223-230.
2. Ледина А.В. Вагинальные выделения: причины, алгоритм ведения пациенток и современные подходы к лечению и профилактике // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. 2019;7(3):107–111. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13016.
3. Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R. et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen // BMC Infect. Dis. 2019;19(1):879. DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.

this drug, vulvovaginal candidiasis did not develop, since the composition contains a component with an antifungal effect. The combination with antibacterial, antiprotozoal, antifungal and anti-inflammatory action for topical administration is highly effective and can be recommended as an empirical treatment for BV.

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

образом, нормоценоз реже достигался в 3-й группе, а облигатно-анаэробные микроорганизмы достоверно чаще выявлялись в 1-й группе (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически наиболее эффективной была схема лечения с применением препарата «Эльжина», эффективность этой схемы составила 80 %. Исследование методом ПЦР в режиме реального времени также показало наибольшую эффективность препарата «Эльжина» – 96.67 %. При применении данного препарата не развивалось такого осложнения, как вульвовагинальный кандидоз, так как в составе присутствует компонент с противогрибковым действием. Комбинированный препарат с антибактериальным, противопрозоальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для местного применения обладает высокой эффективностью и может быть рекомендован в качестве эмпирического лечения БВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Peremykina A.V., Andreyev A.O., Bayramova G.R. et al. The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN. *Medical Council*. 2021;13:223–230. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-223-230. (In Russ.)
2. Ledina A.V. Vaginal discharge: causes, algorithm of management of patient, modern approaches to treatment and prevention. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2019;7(3):107–111. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13016. (In Russ.)
3. Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R. et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. *BMC Infect. Dis*. 2019;19(1):879. DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.

4. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. DOI: 10.1128/mSphere.00593-20.
5. Хурасева А.Б., Реминная Т. В. Бактериальный вагиноз – что за зверь? // Региональный вестн. 2020;2(41):3–4.
6. Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности цервик-вагинального микробиоценоза с определением видового состава лактобактерий у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями // Лечение и профилактика. 2020;10(3):30–35.
7. Donders G., Bellen G., Donders F. et al. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(4):731–738. DOI: 10.1007/s10096-016-2856-9.
8. Селихова М.С., Абабекян Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами // Доктор.Ру. 2020;19(6):36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
9. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis // *J. Women's Health (Larchmt)*. 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
10. Muzny C.A., Kardas P. A narrative review of current challenges in the diagnosis and management of bacterial vaginosis // *Sex Transm. Dis.* 2020;47(7):441–446. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001178.
11. Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Козак Ю.В. Сравнительный анализ распространенных схем лечения бактериального вагиноза на примере женщин репродуктивного возраста, проживающих в Центральном районе г. Новосибирска // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021;1:188–193. DOI: 10.37882/2223-2966.2021.01.24.
12. Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушникова П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза // *Клин. дерматология и венерология*. 2018;17(4):65–70. DOI: 10.17116/klinderma20181704165.
13. Савичева А.М., Крысанова А.А., Лищук О.В. Современные данные о *Gardnerella vaginalis* и ее роли в развитии бактериального вагиноза // *Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2019;5(61):32–39.
14. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы // *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):314–320. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-320.
15. Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Гончаренко Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(1):39–43. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43.
4. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E. et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise. *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. DOI: 10.1128/mSphere.00593-20.
5. Khuraseva A.B., Reminnaya T.V. Bacterial vaginosis – what is it? *Regional Bulletin*. 2020;2(41):3–4. (In Russ).
6. Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Features of cervico-vaginal microbiocenosis with determination of the species composition of lactobacilli in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Disease, Treatment and Prevention*. 2020;10(3):30–35. (In Russ.)
7. Donders G., Bellen G., Donders F. et al. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(4):731–738. DOI: 10.1007/s10096-016-2856-9.
8. Selikhova M.S., Ababekyan N.V. Optimal treatment of bacterial vaginosis before delivery. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35. (In Russ.)
9. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J. Women's Health (Larchmt)*. 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
10. Muzny C.A., Kardas P. A narrative review of current challenges in the diagnosis and management of bacterial vaginosis. *Sex Transm. Dis.* 2020;47(7):441–446. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001178.
11. Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M., Kozak Yu.V. Comparative analysis of common treatment regimens for bacterial vaginosis on the example of women of reproductive age living in the Central district of Novosibirsk. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;1:188–193. DOI: 10.37882/2223-2966.2021.01.24. (In Russ).
12. Dmitruk V.S., Denisov A.A., Lushnikova P.A. Modern opportunities of effective combined treatment of vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2018;17(4):65–70. DOI: 10.17116/klinderma20181704165. (In Russ.)
13. Savicheva A.M., Krysanova A.A., Lishchuk O.V. Current data on *Gardnerella vaginalis* and its role in the development of bacterial vaginosis. *Status Praesens. Gynecology. Obstetrics. Infertile Couple*. 2019;5(61):32–39. (In Russ.)
14. Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):314–320. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-320. (In Russ.)
15. Chilova R.A., Proklova G.F., Goncharenko N.V. Differential diagnosis and treatment for bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):39–43. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилецкая Ульяна Владимировна – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ

ABOUT THE AUTHORS

Uliana V. Piletskaya – Senior Laboratory Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk

ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3299-177X.

Маринкин Игорь Олегович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Соколова Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3435-3536.

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

State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3299-177X.

Igor O. Marinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Rector, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9409-4823.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Tatyana M. Sokolova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3435-3536.

Tatyana V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.



Ишемическая болезнь сердца у больных с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические фенотипы

Д.А. Яхонтов, Ю.О. Останина

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Большой интерес представляют пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и пограничными стенозами коронарных артерий, поскольку, несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений очень высок и обусловлен рядом сопутствующих факторов.

Ц е л ь . Изучение факторов кардиоваскулярного риска и оценка клинико-ангиографической картины у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий различных клинических фенотипов.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Обследовано 236 больных стабильной стенокардией I–III функционального класса (190 мужчин, 46 женщин, возраст 49–59 лет) с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография. Исходя из значений показателя «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс» (СЛСИ) определялся коэффициент «паспортный возраст/биологический возраст». Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование четырех параллельных групп.

Р е з у л ь т а т ы . Преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий при осуществлении случайной выборки оказались пациенты с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); с ИБС с перенесенным ИМ давностью > 6 мес; с ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНФО) без сахарного диабета (СД) и с ИБС с СД 2-го типа. У пациентов со стабильной ИБС с наличием МНФО и СД 2-го типа значимо не различалась частота перенесенного в прошлом инфаркта миокарда. Помимо этого, больные с ИБС и МНФО, перенесшие ранее ИМ, отличались наиболее ранним возрастом его возникновения. Несмотря на 100%-е наличие артериальной гипертензии (АГ) в группах больных с различными фенотипами, у пациентов с ИБС и СД 2-го типа были наибольшие значения индекса массы миокарда левого желудочка. У них же при ангиографическом исследовании наиболее часто регистрировалось многососудистое поражение коронарных артерий. Несмотря на проводившееся амбулаторное лечение в течение года, оказались высокими значения липидных и воспалительных показателей (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды, С-реактивный белок), лишь у единичных пациентов были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, а также выявлено большое количество лиц с недостаточным контролем артериального давления. Более чем у половины обследованных биологический возраст преобладал над паспортным.

З а к л ю ч е н и е . Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически 100%-м наличием АГ, высокими значениями индекса массы тела, значительной частотой ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, высоким биологическим возрастом.

Ключевые слова: пограничные стенозы, ишемическая болезнь сердца, фенотипы, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Ишемическая болезнь сердца у больных с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические фенотипы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):129–142. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-129-142

Поступила в редакцию 14.03.2022
Прошла рецензирование 18.03.2022
Принята к публикации 07.04.2022

Автор, ответственный за переписку
Останина Юлия Олеговна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: julia679@yandex.ru

Received 14.03.2022
Revised 18.03.2022
Accepted 07.04.2022

Corresponding author
Yuliya O. Ostanina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: julia679@yandex.ru

Clinical phenotypes of coronary artery disease patients with intermediate coronary artery stenosis

D.A. Yakhontov, Yu.O. Ostanina

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Patients with stable coronary artery disease (CAD) and intermediate coronary artery stenosis are of great interest because, despite the absence of obstructive coronary artery lesion, the risk of cardiovascular complications is very high and is conditioned by a number of concomitant factors.

A i m . Study of cardiovascular risk factors and assessment of clinical and angiographic picture in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis of various clinical phenotypes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . 236 stable angina pectoris class I–III patients (190 men, 46 women, age 49–59 years) with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis were examined. All patients underwent general clinical examination, ultrasound of the heart and coronary angiography. Based on the cardio-ankle vascular index (CAVI) values, the chronological age/biological age coefficient was determined. The study design is a comparative non-randomized descriptive study of four parallel groups.

R e s u l t s . The prevailing phenotypes in CAD patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis in a random sample turned out to be those with: CAD without a previous myocardial infarction (MI); CAD with MI > 6 months ago; CAD with metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype without diabetes mellitus (DM) and, finally, CAD with type 2 DM. In CAD patients with MUO and type 2 DM, the frequency of previous MI did not significantly differ. In addition, patients with CAD and MUO, who had previously had MI, differed in the earliest age of its onset. Despite the 100% presence of arterial hypertension (AH) in different phenotypes groups, CAD and type 2 DM patients had the highest values of the left ventricular mass index. They also had the most frequently recorded multivessel lesion during coronary angiography. Despite the ongoing outpatient year-long treatment, the values of lipid and inflammatory parameters (low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, C-reactive protein) were high, so, only in few patients the target values of LDL-C were reached; besides a large number of patients with insufficient blood pressure control were revealed. In more than half of the surveyed, the biological age prevailed over the chronological age.

C o n c l u s i o n . Stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis represent a rather serious group in terms of prognosis. Despite the absence of vascular obstructive lesions, the risk of cardiovascular complications is conditioned by almost 100% presence of hypertension, high body mass index values, a significant frequency of obesity, dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, and high biological age.

Keywords: intermediate stenosis, coronary artery disease, phenotypes, cardio-ankle vascular index.

Citation example: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. Clinical phenotypes of coronary artery disease patients with intermediate coronary artery stenosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):129–142. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-129-142

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста, что требует дальнейшей разработки и широкого внедрения эффективных методов ее ранней диагностики и лечения [1, 2]. История предметного изучения стенокардии берет начало с работ Леонардо да Винчи, описавшего анатомию коронарных артерий в 1511 г., однако функциональная концепция коронарной микроциркуляции была обоснована в 1649 г. после выхода манускрипта «De Circulo Sanguinis in Corde» [3]. В 1772 г. Геберден предложил термин «грудная жаба» для характеристики синдрома, сочетаю-

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) remains the main cause of morbidity, disability and mortality of working age individuals, which requires further development and widespread introduction of effective methods for its early diagnosis and treatment [1, 2]. The history of the angina pectoris subject study dates back to the works of Leonardo da Vinci, who described the anatomy of the coronary arteries in 1511, but the functional concept of coronary microcirculation was substantiated in 1649 after the publication of the manuscript “De Circulo Sanguinis in Corde” [3]. In 1772, Heberden proposed the term “angina pectoris” to characterize a syndrome that combines “sense of strangling and anxiety”, espe-

щего чувство удушья и тревогу, особенно при физических нагрузках [4]. Он не говорил о корональном происхождении данного синдрома, однако вскоре было продемонстрировано поражение коронарных артерий (КА) при изучении патоморфологической картины умерших пациентов с симптомами грудной жабы [5].

При ангиографическом исследовании примерно у 40 % больных стабильной ишемической болезнью сердца обнаруживаются так называемые пограничные стенозы коронарных артерий, под которыми понимается сужение их диаметра в пределах 40–70 %. Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками уже более полувека продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения оптимального медикаментозного лечения либо хирургической реваскуляризации вследствие частого несовпадения тяжелой клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ) с наличием пограничного поражения коронарных артерий [6–9].

Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством и выраженностью сердечно-сосудистых факторов риска, а также ишемическим анамнезом – возрастом манифестации ИБС, перенесенными ранее острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда, характером поражения коронарного русла [10]. Несмотря на отсутствие обструктивных поражений коронарных сосудов, больные ИБС с пограничными стенозами нередко характеризуются тяжелыми исходами заболевания, особенно при наличии сопутствующей патологии, в первую очередь – сахарного диабета (СД) и ожирения [11]. Причиной неблагоприятных исходов ИБС с пограничными стенозами КА являются дисфункция эндотелия, микроваскулярное ремоделирование, вазомоторные нарушения и др. [12]. Сахарный диабет 2-го типа является основным фактором сердечно-сосудистого риска, увеличивающим частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, более чем вдвое [11, 13]. У больных ИБС в сочетании с СД имеются свои особенности поражения коронарного русла, характеризующиеся кальцинозом, многососудистым поражением и большей нагрузкой на атеросклеротические бляшки даже в случае пограничного стенозирования [14]. Однако ассоциация ИБС с четкими метаболическими фенотипами до конца не изучена, что, в частности, касается и пациентов с ИБС и наличием метаболически здорового

сpecially during physical exertion [4]. He did not speak about the cardiac origin of this syndrome, however, a lesion of coronary arteries (CA) was soon demonstrated when studying the pathomorphological picture of deceased patients who had symptoms of angina pectoris [5].

During angiography in approximately 40% of patients with stable coronary artery disease (CAD) the so-called intermediate stenoses of the coronary arteries, which refer to the narrowing of their diameter within 40–70%, are revealed. The management of patients with such angiographic characteristics has been a dilemma for cardiologists for more than half a century in terms of preferring optimal medical treatment or surgical revascularization due to the frequent discrepancy between the severe clinical picture of CAD, up to the development of myocardial infarction (MI), and the diagnosis of intermediate coronary artery disease [6–9].

Undoubtedly, CAD patients with intermediate coronary artery stenoses represent a heterogeneous group. The severity of the disease is determined by the number and severity of cardiovascular risk factors, as well as ischemic history – the age of CAD onset, previous acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction, and the nature of the coronary lesion [10]. Despite the absence of obstructive lesions of coronary vessels, CAD patients with intermediate stenoses are often characterized by poor outcomes of the disease, especially in comorbidities, primarily diabetes mellitus (DM) and obesity [11]. The causes of unfavorable outcomes of CAD with intermediate stenoses of the coronary artery are endothelial dysfunction, microvascular remodeling, vasomotor disorders, etc. [12]. Type 2 diabetes mellitus is a major cardiovascular risk factor, more than doubling the incidence of cardiovascular outcomes, including mortality [11, 13]. Patients with CAD and DM have their own peculiarities of the coronary bed, characterized by calcification, multivessel lesion and a greater burden on atherosclerotic plaques even in the case of intermediate stenosis [14]. However, the CAD association with clear defined metabolic phenotypes has not been fully studied, which, in particular, also applies to patients with CAD and the presence of a metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity (MHO and MUO) phenotype [15]. The latter terms are introduced into practice, since obesity in itself does not completely determine the metabolic status. Metabolically healthy obesity characterizes patients with obesity and the absence of metabolic disorders; and metabolically unhealthy obesity is manifested by the signs of metabolic syndrome in combination with a body mass index (BMI)

и метаболически нездорового фенотипа ожирения (МНФО) [15]. Последние термины внедрены в практику, поскольку ожирение само по себе не определяет полностью метаболический статус. «Метаболически здоровое ожирение» характеризует пациентов с ожирением и отсутствием метаболических нарушений, а «метаболически нездоровое ожирение» проявляется компонентами метаболического синдрома в сочетании с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$. Данный фенотип в наибольшей степени ассоциирован с высоким риском ИБС и основных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (МАСЕ) [16, 17].

При атеросклерозе страдают эластические свойства артерий, что сопровождается повышением их жесткости и увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с повышением пред- и постнагрузки на левый желудочек, артериального давления (АД) и увеличением потребности миокарда в кислороде. Повышение СРПВ тесно взаимосвязано с процессом старения и является одним из маркеров так называемого синдрома раннего сосудистого старения (early vascular ageing – EVA-syndrome) с ранней манифестацией артериальной гипертензии (АГ) и ИБС [18, 19]. В последние годы с целью оценки сосудистой жесткости стал широко использоваться такой показатель, как cardio-ankle vascular index (CAVI) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), позволяющий оценивать эластичность аорты на всем ее протяжении [20]. Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст сосудов, отражающий повышение жесткости артериальной стенки, уменьшение ее эластичности и нарушение функции эндотелия [21, 22]. Поэтому фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. На биологический возраст помимо возраста хронологического могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, гиперлипидемия, нарушения микроциркуляции. Преобладание биологического возраста над паспортным, безусловно, является маркером сосудистого старения. Однако до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения биологического и паспортного возраста. Так, А.С. Алиева и соавт. предлагают считать сосудистый возраст повышенным в том случае, если он превышает паспортный более чем на 4 года [23].

Нами для оценки взаимоотношения биологического и паспортного возраста предложено

$> 30 \text{ кг/м}^2$. This phenotype is most associated with a high CAD risk and major adverse cardiovascular events (MACE) [16, 17].

In atherosclerosis, the elastic properties of the arteries are compromised, which is accompanied by an increase in their stiffness and the pulse wave velocity (PWV), with an elevation of pre- and afterload on the left ventricle, blood pressure (BP) and an increase in myocardial oxygen demand. An increase in PWV is closely related to the aging process and is one of the markers of the so-called early vascular aging syndrome (EVA-syndrome) with early arterial hypertension (AH) and CAD [18, 19]. In recent years, in order to assess vascular stiffness, such an indicator as the cardio-ankle vascular index (CAVI) has become widely used, which allows assessing the elasticity of the aorta throughout its entire length [20]. One of the most important factors of human aging is the biological age of blood vessels, which reflects an increase in the stiffness of the arterial wall, a decrease in its elasticity, and endothelial function disorder [21, 22]. Therefore, the risk factor for cardiovascular pathology is not so much chronological age of a patient, as the “age” of his vascular system. In addition to the chronological age, the biological age can be influenced by BP, glycemia, obesity, hyperlipidemia, and microcirculation disorders. The predominance of biological age over chronological one, of course, is a marker of vascular aging. However, criteria for assessing the relationship between biological and chronological age have not yet been determined. So, Alieva et al. suggest that vascular age be considered elevated if it exceeds the chronological age by more than 4 years [23].

To assess the relationship between biological and chronological age, we proposed the definition of the chronological age/biological age coefficient, whose values < 1 indicate the predominance of biological age over chronological age and can serve as a marker of vascular aging.

AIM OF THE RESEARCH

The study of cardiovascular risk factors and assessment of the clinical and angiographic picture in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis of various clinical phenotypes.

MATERIALS AND METHODS

236 stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis were examined at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University. All patients underwent general clinical examination, cardiac ultrasound and coronary angiography (CAG)

определение коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании биологического возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение факторов кардиоваскулярного риска и оценка клинико-ангиографической картины у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий различных клинических фенотипов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» обследовано 236 больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография (КАГ) на ангиографическом аппарате GE INNOVA 3100 (США). Показатели СЛСИ оценивались с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония). Исходя из значений СЛСИ, вычислялся биологический возраст пациента, а затем определялся коэффициент «паспортный возраст/биологический возраст» (K). В зависимости от значений данного коэффициента были выделены пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.81; 0.97]), и пациенты с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K > 1.0$; [1.3; 1.6]); $p < 0.01$. Наличие ожирения определялось по критериям Всемирной организации здравоохранения (ИМТ ≥ 30). Учитывая то, что все обследованные относились к пациентам очень высокого кардиоваскулярного риска, за целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) были приняты показатели < 1.4 ммоль/л, за целевые значения триглицеридов (ТГ) < 1.7 ммоль/л [19], за целевые значения АД $< 140/90$ мм рт. ст. [20]. Критериями включения в исследования были наличие стабильной ИБС; пограничные (40–70 %) стенозы коронарных артерий; возраст до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 мес; ранее перенесенные оперативные вмешательства на коронарных артериях; онкологические заболевания; хронические забо-

using a GE INNOVA 3100 (USA) angiography system. CAVI parameters were assessed using a VaSera VS-1500N sphygmomanometer (FUKUDA DENSHI, Japan). Based on the values of CAVI, the biological age of the patient was calculated, and then the chronological age/biological age (K) coefficient was determined. Depending on the values of this coefficient, patients with a biological age exceeding the chronological age ($K < 1.0$ [0.81; 0.97]) and patients with a biological age equal or inferior to the chronological age ($K > 1.0$; [1.3; 1.6]) were identified; $p < 0.01$. The presence of obesity was determined according to the World Health Organization criteria (BMI ≥ 30). Considering that all examined patients belonged to a very high cardiovascular risk group, the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were taken as < 1.4 mmol/l, the target values of triglycerides (TG) < 1.7 mmol/l [19], the target values of BP $< 140/90$ mmHg [20]. Inclusion criteria for the study were the presence of stable CAD; intermediate (40–70%) stenoses of the coronary arteries; age up to 60 years; signed voluntary informed consent. Exclusion criteria: myocardial infarction and ACS less than 6 months ago; previous surgical interventions on the coronary arteries; oncological diseases; chronic diseases in the acute stage; highly infectious diseases; mental illness; familial hypercholesterolemia.

The study design: a comparative, non-randomized, descriptive study of four parallel groups. All statistical calculations were carried out using the RStudio program (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) in the R language (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>). The nonparametric Mann-Whitney U -test was used to compare values between groups. Descriptive characteristics are presented as a median [first quartile; third quartile] for numerical data, percents [lower limit – 95% confidence interval (CI); upper limit – 95% CI] for categorical data with calculation of CI limits using the Wilson formula. For statistical checking of hypotheses of equality of numerical characteristics of sampling distributions in the compared groups, the unpaired Mann-Whitney U -test was used; the distribution bias was calculated with the construction of a 95% confidence interval for the bias. The two-sided Fisher's exact test was used to compare binary and categorical indicators. Statistical hypotheses were checked at the critical significance level $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$. The lower limit of evidentiary power was taken equal to 80%.

левания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; семейная гиперхолестеринемия.

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование четырех параллельных групп. Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>). Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница – 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница – 95% ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный *U*-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0.05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была проведена случайная выборка больных стабильной ИБС (стенокардия напряжения I–III функционального класса) с пограничными стенозами КА, которые в дальнейшем, исходя из преобладающей клинико-anamnestической картины, были распределены на 4 группы: 1-ю группу составили пациенты с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без перенесенных ОКС, инфаркта миокарда и СД ($n = 70$ (29.7 %)) в возрасте 55.1 [51; 58] года – 58 мужчин и 12 женщин; 2-ю группу – пациенты с фенотипом стабильной ИБС с документированным ИМ давностью более 6 мес без наличия СД и ожирения ($n = 37$ (15.7 %)) в возрасте 54 [49; 56] года – 36 мужчин и одна женщина; 3-ю группу – пациенты с фенотипом стабильной ИБС с МНФО без СД ($n = 80$ (33.9 %)) в возрасте 54 [49; 57] года – 65 мужчин и 15 женщин и 4-ю группу –

RESULTS

Patients with stable CAD (angina I–III class) with intermediate coronary artery stenoses were randomized, then divided into 4 groups based on the prevailing clinical and anamnestic picture. Group 1 consisted of patients with a phenotype of stable CAD with intermediate coronary artery stenoses without previous ACS, MI, and DM ($n = 70$ (29.7%)) aged 55.1 [51; 58] years – 58 men and 12 women; group 2 consisted of patients with a stable CAD phenotype with MI > 6 months ago without DM and obesity ($n = 37$ (15.7%)) aged 54 [49; 56] years – 36 men and one woman; group 3 consisted of patients with a stable CAD phenotype with MUO without DM ($n = 80$ (33.9%)), aged 54 [49; 57] years – 65 men and 15 women; group 4 consisted of patients with a phenotype of stable CAD and type 2 DM ($n = 49$ (20.8%)), aged 56 [53; 59] years – 31 men and 18 women (Table 1). All patients had hypertension with AH stage I–II.

The age at onset for AH and CAD and their duration in groups were comparable, although the duration of the hypertensive anamnesis prevailed over the duration of the ischemic one in all groups. There was a history of myocardial infarction in patients of the 2nd, 3rd and 4th groups, while the incidence of MI in the groups of patients with DM and obesity did not differ significantly. Separately, we would like to turn our attention to the group of CAD patients with intermediate coronary artery stenosis and metabolically unhealthy obesity phenotype (group 3). In this group, the mean age of MI occurrence was lower (44.3 [41; 50] years, $p < 0.01$); we revealed the longest duration of clinical manifestations of CAD (4.6 year), the high duration of AH (9.1 years), comparable with the group of patients with a previous MI (group 2), the frequency of recurrent MI (3.5%). When analyzing clinical and laboratory parameters in patients with a biological age greater than the chronological one ($K < 1.0$ [0.63; 0.95]; CAVI = 8.6; $n = 52.5\%$), and with a biological age equal or inferior to the chronological one ($K > 1.0$; [1.02; 1.7], the CAVI = 7.2; $p < 0.01$; $n = 47.2\%$), incidence of abdominal obesity (47.6 vs 47.4%), BMI (31.6 vs 31.6%), LDL-C (3.5 vs 3.2 mmol/l) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (1.5 vs 1.4 mmol/l) values were found to be comparable. At the same time, patients with high biological age had significantly higher triglyceride levels (2.3 vs 1.4 mmol/l; $p < 0.01$).

In addition to patients with CAD + MUO, the presence of abdominal obesity was detected in 75.5% of patients with CAD + DM (group 4). Despite the comparable duration of hypertension, the patients of the 4th group with type 2 DM had the highest left ventricular mass index (LVMI) (240.6 g/m²) (Table 2).

пациенты с фенотипом стабильной ИБС и СД 2-го типа ($n = 49$ (20.8 %)) в возрасте 56 [53; 59] лет – 31 мужчина и 18 женщин (табл. 1). У всех обследованных имела место гипертоническая болезнь с наличием АГ 1–2-й степени.

Возраст дебюта АГ и ИБС и длительность их течения по группам были сопоставимы, хотя длительность гипертонического анамнеза во всех группах преобладала над длительностью ишемического. Инфаркт миокарда в анамнезе имелся у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп, при этом частота ИМ в группах больных СД и ожирением значимо не различалась. Отдельно хочется остановиться на группе больных ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездоровым фенотипом ожирения (группа 3). В этой группе оказался ниже средний возраст возникновения ИМ (44.3 [41; 50] года, $p < 0.01$), отмечалась наибольшая длительность клинических проявлений ИБС (4.6 года), высокая длительность АГ (9.1 года), сопоставимая с группой больных, перенесших ИМ (группа 2), частота повторного ИМ (3.5 %). При анализе клинко-лабораторных показателей у пациентов с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.63; 0.95]; СЛСИ = 8.6; $n = 52.5$ %), и с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K > 1.0$; [1.02; 1.7]; СЛСИ = 7.2; $p < 0.01$; $n = 47.2$ %), оказались сопоставимыми частота абдоминального ожирения (47.6 vs 47.4 %), величина ИМТ (31.6 vs 31.6 %), показатели ХС ЛПНП (3.5 vs 3.2 ммоль/л) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (1.5 vs 1.4 ммоль/л). В то же время у больных с высоким биологическим возрастом оказался значимо выше уровень триглицеридов (2.3 vs 1.4 ммоль/л; $p < 0.01$).

According to the CAG results, single-vessel coronary artery disease was significantly more common in patients with MI without DM and obesity (group 2), compared with patients of the other three groups ($p < 0.01$); in the group of stable CAD without MI (group 1), single-vessel disease were detected less frequently than in the groups with MUO and DM ($p < 0.01$). Multivessel coronary artery disease was detected significantly more often in the group of patients with DM (group 4) compared with patients of other groups (Table 3).

Of particular interest was the assessment of the frequency of taking the antianginal drugs of the main groups, that affect the prognosis in stable CAD [21], in the examined patients during the previous year of follow-up. All patients were under outpatient follow-up observation of therapists or cardiologists, and received the prescribed therapy (Table 4). Patients with uncomplicated CAD (group 1) significantly less frequently (57.3%) received angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers. Patients with CAD and type 2 DM (group 4) significantly more frequently (92.5%) received statins. In general, in the vast majority of cases, the frequency of taking the essential antianginal drugs of various groups ranged from 70.7–92.5%.

In view of the sufficient frequency of taking statins and drugs with antihypertensive properties throughout the year, it was of interest to evaluate the indicators of lipid profile, a marker of systemic inflammation – C-reactive protein (CRP), as well as the frequency of reaching the target values of lipid profile and office BP in patients of all groups. The highest values of total cholesterol (TC) (5.1 [2.3; 8.1] mmol/l) were found in patients of group 2; the highest values of LDL cholesterol (3.6 [1.3; 7.2] mmol/l) and TG (2.2 [1.1; 6.1] mmol/l) – in patients

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients

Показатель Parameter	ИБС без перенесенного ИМ – группа 1 CAD without MI – group 1	ИБС с перенесенным ИМ давностью > 6 мес – группа 2 CAD with MI > 6 months ago – group 2	ИБС с МНФО без СД – группа 3 CAD with MUO without DM – group 3	ИБС с СД2 – группа 4 CAD with DM2 – group 4
Количество, n (%) Number, n (%)	70 (29.7)	37 (15.7)	80 (33.9)	49 (20.8)
Возраст, лет Age, years	55.1 [51; 58]	54 [49; 56]	54 [49; 57]	56 [53; 59]
Мужчины/женщины Men/women	58/12	36/1	65/15	31/18

П р и м е ч а н и е . ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.
N o t e . CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; MUO – metabolically unhealthy obesity; DM2 – type 2 diabetes mellitus.

Наличие абдоминального ожирения помимо пациентов с ИБС + МНФО было выявлено у 75.5 % пациентов с ИБС + СД (группа 4). Несмотря на сопоставимую длительность гипертонического анамнеза, у больных 4-й группы, страдавших СД 2-го типа, был наибольший индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (240.6 г/м²) (табл. 2).

По результатам КАГ однососудистое поражение КА достоверно чаще встречалось у больных, перенесших ИМ, без СД и ожирения (группа 2), по сравнению с больными трех остальных групп ($p < 0.01$); в группе стабильной ИБС без ИМ (группа 1) однососудистое поражение выявлялось реже, чем в группах с МНФО и СД ($p < 0.01$).

of 4th group; the highest CRP values (4.6 [0; 8.2] and 5.3 [0; 27.3] mg/l) were in patients of the 2nd and 4th groups, respectively. The frequency of increased LDL-C was comparable in groups, and amounted to more than 90%; the target values of this parameter (<1.4 mmol/l) were achieved only in 4.3% of patients of the 1st group and in 4.1% of patients of the 4th group, and were not found in the 2nd and 3rd groups of examined. The largest number of patients with target TG values (<1.7 mmol/l), 50.0% was observed in the 3rd group. The number of patients who achieved the BP reference ranges (BP 140/90 mmHg), did not differ significantly between groups and amounted to 18.9–31.3% (Table 5).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов
Table 2. Clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	ИБС без перенесенного ИМ – группа 1 CAD without MI – group 1 (n = 70)	ИБС с перене- сенным ИМ дав- ностью > 6 мес – группа 2 CAD with MI > 6 months ago – group 2 (n = 37)	ИБС с МНФО без СД – группа 3 CAD with MUO without DM – group 3 (n = 80)	ИБС с СД ₂ – группа 4 CAD with DM ₂ – group 4 (n = 49)	<i>p</i>
Возраст дебюта ИБС, лет Age at CAD onset, years	52.5 [46.7; 54.3]	50.5 [45.7; 52]	49.6 [43; 52]	52.8 [47.5; 54.8]	
Длительность ИБС (клинически), лет Duration of CAD (clinically), years	2.1 [0.8; 2.9]	3.5 [1.3; 5.3]	4.6 [2.3; 6.9]	2.8 [0.9; 3.8]	
Возраст дебюта АГ, лет Age at AH onset, years	42.9 [39.7; 48.1]	43.4 [39.8; 49.3]	42.9 [38.5; 47.8]	42.5 [38.3; 48.6]	
Длительность АГ, лет Duration of AH, years	7.2 [2.4; 10.5]	6.3 [1.9; 9.6]	9.1 [3.1; 15.9]	11.3 [5.4; 18.9]	
Частота ИМ, абс. (%) Incidence of MI, abs. (%)	–	38 (100)	29 (34.1 [21.3; 46.1])	26 (49.1 [32.2; 58.2])	
Частота повторного ИМ, абс. (%) Incidence of recurrent MI, abs. (%)	–	1 (2.6) [2.3; 2.9]	3 (3.5) [3.1; 3.8]	–	
Возраст развития ИМ, лет Age at MI occurrence, years	–	52.4 [42.6; 55.3]	44.3 [41; 50]	53.7 [49.5; 55.7]	3–2 3–4 < 0.01
Частота ожирения, абс. (%) Obesity rate, abs. (%)	–	–	80 (100)	40 (75.5 [71.5; 79.6])	
ИМТ, г/м ² BMI, g/m ²	26.6 [21.6; 27.8]	26.3 [24.4; 28.1]	33.4 [30.4; 40.1]	33.7 [30; 39.8]	
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	157.8 [96.1; 198.2]	177.1 [102.4; 204.6]	125.9 [97.4; 156.3]	240.6 [146.3; 286.3]	4–1 4–2 4–3 < 0.01

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; СД₂ – сахарный диабет 2-го типа; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Note. CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; MUO – metabolically unhealthy obesity; DM₂ – type 2 diabetes mellitus; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; LVMI – left ventricular mass index.

Многососудистое поражение КА значимо чаще выявлялось в группе больных с СД (группа 4) по сравнению с пациентами других групп (табл. 3).

Особый интерес представляла оценка частоты приема основных групп антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС [21], у обследованных больных на протяжении предшествующего года наблюдения. Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением терапевтов либо кардиологов и получали назначенную ими терапию (табл. 4). Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина значимо реже (57.3 %) получали пациенты с неосложненной ИБС (1-я группа), статины значимо чаще (92.5 %) получали пациенты с ИБС и СД 2-го типа (4-я группа). В целом же в абсолютном большинстве случаев частота приема различных групп базисных антиангинальных препаратов колебалась в пределах 70.7–92.5 %.

Учитывая достаточную частоту приема статинов и препаратов с антигипертензивными свойствами на протяжении года, представляла интерес оценка показателей липидного спектра, маркера системного воспаления – С-реактивного белка (СРБ), а также частота достижения целевых значений показателей липидного спектра и

DISCUSSION

The predominant phenotypes of stable CAD patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenoses during randomization turned out to be patients with: CAD without MI ($n = 70$); CAD with MI > 6 months ago ($n = 37$); CAD with MUO phenotype without DM ($n = 80$), and CAD with type 2 DM ($n = 49$). In stable CAD patients with MUO phenotype and type 2 DM, the incidence of myocardial infarction in the past did not differ significantly (34.1 and 49.1%), and the frequency of recurrent MI in patients with MUO phenotype in the group as a whole (3.5%) did not significantly differ from values of patients with a previous MI (2.6%). In addition, the patients with CAD and MUO phenotype who had a history of MI, were notable for the earliest age of its occurrence (44.3 years). Despite the 100% presence of AH in groups of patients with different phenotypes, the patients with CAD and type 2 DM had the highest values of LVMI (240.6 g/m²). Moreover, in angiographic examination, they were most often registered with multivessel coronary artery disease (47.2%), which is consistent with the literature data [15]; as well as the highest values of LDL-C, TG and CRP were determined (along with the patients with a history of MI).

Таблица 3. Характер поражения коронарного русла у обследованных пациентов, абс. (%)
Table 3. The nature of coronary artery disease in the examined patients, abs. (%)

Показатель Parameter	ИБС без перенесенного ИМ – группа 1 CAD without MI – group 1 ($n = 70$)	ИБС с перенесенным ИМ давностью > 6 мес – группа 2 CAD with MI > 6 months ago – group 2 ($n = 37$)	ИБС с МНФО без СД – группа 3 CAD with MUO without DM – group 3 ($n = 80$)	ИБС с СД2 – группа 4 CAD with DM2 – group 4 ($n = 49$)
Однососудистое поражение Single-vessel disease	10 (14.3 [11.4; 19.2])	22 (57.9 [43.5; 62.4])	35 (41.2 [31; 47])	10 (18.9 [12.4; 21.3])
<i>p</i>	1–3 1–4 <0.01	2–1 2–3 2–4 <0.01		
Многососудистое поражение Multivessel disease	24 (34.3 [21.4; 41.4])	9 (27.3 [19.3; 33])	25 (29.4 [25.1; 32.4])	25 (47.2 [33.4; 52.3])
<i>p</i>				4–1 4–2 4–3 <0.01

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

Note. CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; MUO – metabolically unhealthy obesity; DM2 – type 2 diabetes mellitus.

Таблица 4. Частота назначения антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, на амбулаторном этапе, абс. (%)**Table 4.** The frequency of prescription of antianginal drugs that affect the prognosis in stable CAD at the outpatient stage, abs. (%)

Показатель Parameter	ИБС без перенесенного ИМ – группа 1 CAD without MI – group 1 (n = 70)	ИБС с перене- сенным ИМ давностью > 6 мес – группа 2 CAD with MI > 6 months ago – group 2 (n = 37)	ИБС с МНФО без СД – группа 3 CAD with MUO without DM – group 3 (n = 80)	ИБС с СД2 – группа 4 CAD with DM2 – group 4 (n = 49)	p
ИАПФ/БРА ACEIs/ARBs	43 (57.3 [41; 59.1])	31 (81.6 [67.4; 98.5])	65 (76.5 [68.4; 91.4])	46 (86.8 [71.3; 95.3])	2–1 3–1 4–1 <0.05
АСК / ASA	63 (84.0 [67.3; 93])	32 (84.2 [71.1; 95.4])	67 (78.8 [69.3; 89.5])	49 (92.5 [81.4; 98.7])	
Бета- блокаторы Beta blockers	53 (70.7 [47.3; 83.4])	28 (73.7 [65.4; 89.3])	63 (74.1 [58.4; 85.3])	45 (84.8 [69.3; 92])	
Статины Statins	54 (72.0 [57; 89])	27 (71.1 [59.7; 88.6])	63 (74.1 [65.4; 87.3])	49 (92.5 [79.1; 95.3])	4–1 4–2 4–3 <0.05

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Note. CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; MUO – metabolically unhealthy obesity; DM2 – type 2 diabetes mellitus; ACEIs/ARBs – angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers; ASA – acetylsalicylic acid.

офисного АД у пациентов всех групп. Наиболее высокие значения общего холестерина (ОХС) (5.1 [2.3; 8.1] ммоль/л) были обнаружены у больных 2-й группы; наиболее высокие значения ХС ЛПНП (3.6 [1.3; 7.2] ммоль/л) и ТГ (2.2 [1.1; 6.1] ммоль/л) – у больных 4-й группы; наиболее высокие значения СРБ (4.6 [0; 8.2] и 5.3 [0; 27.3] мг/л) – у больных 2-й и 4-й групп соответственно. Частота повышения ХС ЛПНП была сопоставима по группам и составила более 90 %, а целевые значения данного показателя (<1.4 ммоль/л) были достигнуты лишь у 4.3 % больных 1-й группы и у 4.1 % больных 4-й группы и не встречались во 2-й и 3-й группах обследованных. Наибольшее количество больных с целевыми значениями ТГ (<1.7 ммоль/л) – 50.0 % наблюдалось в 3-й группе. Количество больных, достигших нормотонии (АД 140/90 мм рт. ст.), значимо между группами не различалось и составило 18.9–31.3 % (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами КА при осуществлении случайной выборки оказались больные ИБС без перенесенного ИМ (n = 70); ИБС с перенесенным ИМ давностью

Based on the values of CAVI, the biological age of patients was determined, which turned out to be higher than the chronological age in 52.5% of the examined. The data obtained require further study and comprehension, since the only parameter significantly increased in patients with a predominance of biological age was the level of triglycerides.

It should be noted that the frequency of taking the main groups' antianginal drugs that affect the prognosis in stable CAD (statins, acetylsalicylic acid, beta-blockers, renin-angiotensin system blockers) was quite high in all the examined patients, making up, with rare exceptions, more than 71%. The highest compliance was noted in the group of patients with CAD and type 2 DM in relation to taking statins (92.5%). However, despite the outpatient treatment during the year, in all groups there were high values of lipid and inflammatory parameters (LDL-C, TG, CRP); only in single patients the target values of LDL-C were achieved, and a large number of subjects with insufficient blood pressure control were identified.

CONCLUSION

Patients with stable angina with intermediate coronary artery stenoses represent a fairly serious group of people in terms of prognosis. Despite

Таблица 5. Показатели липидного спектра, СРБ и АД у обследованных больных
Table 5. Lipid profile, CRP and BP values in the examined patients

Показатель Parameter	ИБС без перенесенного ИМ – группа 1 CAD without MI – group 1 (n = 70)	ИБС с перенесенным ИМ давностью > 6 мес – группа 2 CAD with MI > 6 months ago – group 2 (n = 37)	ИБС с МНФО без СД – группа 3 CAD with MUO without DM – group 3 (n = 80)	ИБС с СД2 – группа 4 CAD with DM2 – group 4 (n = 49)	p
ОХС, ммоль/л TC, mmol/l	4.7 [2.1; 6.4]	5.1 [2.3; 8.1]	4.7 [2.3; 6.2]	5.8 [2.1; 10.3]	1–4 3–4 <0.01
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	2.9 [1.2; 5.4]	3.3 [1.3; 6.2]	3.2 [1.2; 6.1]	3.6 [1.3; 7.2]	1–4 <0.01
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.4 [0.87; 1.65]	1.1 [0.82; 1.43]	1.3 [0.9; 1.54]	1.6 [1; 2.2]	2–4 <0.01
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1.5 [0.96; 2.1]	1.9 [1.1; 4.3]	1.8 [1; 4.1]	2.2 [1.1; 6.1]	1–4 <0.01
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3.2 [0; 10.4]	4.6 [0; 8.2]	2.9 [0; 7.4]	5.3 [0; 27.3]	1–4 <0.05, 2–4 <0.01
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mmHg	132.2 [110; 161.3]	134.8 [115; 158.4]	131.9 [118.3; 153.4]	137.3 [120.3; 165.2]	
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic BP, mmHg	85.6 [75; 104]	85.6 [73.4; 102.4]	83.7 [69.1; 101.1]	83.9 [70; 99.2]	
Количество больных с ХС ЛПНП < 1.4 ммоль/л Number of patients with LDL-C < 1.4 mmol/l	3 (4.3 [1.1; 6.3])	0	0	2 (4.1 [1.1; 7.1])	
Количество больных с ТГ < 1.7 ммоль/л Number of patients with TG < 1.7 mmol/l	15 (21.4 [15.2; 28.1])	16 (43.2 [24; 53.1])	40 (50.0 [35.1; 67.2])	20 (40.8 [28.3; 56.3])	1–3 <0.01
Количество больных с АД < 140/90 мм рт. ст. Number of patients with BP < 140/90 mm Hg	17 (24.3 [11.2; 29])	7 (18.9 [10.1; 23.4])	25 (31.3 [21.3; 42.4])	11 (22.5 [15; 34.1])	

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛПНП и ЛПВП – липопротеиды низкой и высокой плотности; ТГ – триглицериды; СРБ – С-реактивный белок; АД – артериальное давление.

Note. CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; MUO – metabolically unhealthy obesity; DM2 – type 2 diabetes mellitus; TC – total cholesterol; LDL and HDL – low and high density lipoproteins cholesterol; TG – triglycerides; CRP – C-reactive protein; BP – blood pressure.

> 6 мес (n = 37); больные ИБС с МНФО без СД (n = 80) и больные ИБС с СД 2-го типа (n = 49). У пациентов со стабильной ИБС с наличием МНФО и СД 2-го типа значимо не различалась частота перенесенного в прошлом инфаркта миокарда (34.1 и 49.1 %), а частота повторного ИМ у пациентов с МНФО по группе в целом (3.5 %) значимо не отличалась от показателя пациентов, перенесших ИМ (2.6 %). Помимо этого, больные с ИБС и МНФО, перенесшие ранее ИМ, отличались

the absence of obstructive coronary lesions, the risk of cardiovascular complications is conditioned by almost 100% presence of AH, high BMI values, significant frequency of obesity, dyslipidemia, and carbohydrate metabolism disorders.

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

наиболее ранним возрастом его возникновения (44.3 года). Несмотря на 100%-е наличие АГ в группах больных с различными фенотипами, у пациентов с ИБС и СД 2-го типа были наибольшие значения ИММЛЖ (240.6 г/м²). У них же при ангиографическом исследовании наиболее часто регистрировалось многососудистое поражение коронарных артерий (47.2 %), что согласуется с данными литературы [15], а также определялись наиболее высокие значения показателей ХС ЛПНП, ТГ и СРБ (наряду с больными, перенесшими ИМ).

Исходя из значений СЛСИ определялся биологический возраст пациентов, который оказался выше паспортного у 52.5 % обследованных. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и осмысливания, поскольку единственным показателем, значимо повышенным у больных с преобладанием биологического возраста, оказался уровень триглицеридов.

Следует отметить, что частота приема основных групп антиангинальных препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС (статины, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы), была достаточно высокой у всех обследо-

ванных, составляя за редким исключением более 71 %. Наибольшая приверженность отмечена в группе пациентов с ИБС и СД 2-го типа в отношении приема статинов (92.5 %). Однако, несмотря на проводившееся амбулаторное лечение в течение года, во всех группах оказались высокими значения липидных и воспалительных показателей (ХС ЛПНП, ТГ, СРБ), лишь у единичных пациентов были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, а также выявлено большое количество лиц с недостаточным контролем АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически 100%-м наличием АГ, высокими значениями ИМТ, значительной частотой ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome // *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
3. Tavella R., Beltrame J.F. Angina pectoris: how has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago? // *e-J. Card. Pract.* 2017;15(1).
4. Heberden W. Some account of a disorder of the breast // *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London.* 1772;2:59.
5. Parry C.H. An inquiry into the Symptoms and Causes of Syncope Anginosa, Commonly Called Angina Pectoris. Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow. 1799.
6. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man // *Circulation.* 1962;26:494-499.
7. Stefano G.T., Bezerra H.G., Attizzani G. et al. Utilization of frequency domain optical coherence tomography and fractional flow reserve to assess intermediate coronary artery stenoses: conciliating anatomic and physiologic information // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2011;27(2):299-308. DOI: 10.1007/s10554-011-9847-9.

REFERENCES

1. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
3. Tavella R., Beltrame J.F. Angina pectoris: how has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago? *e-J. Card. Pract.* 2017;15(1).
4. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London.* 1772;2:59.
5. Parry C.H. An inquiry into the Symptoms and Causes of Syncope Anginosa, Commonly Called Angina Pectoris. *Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow.* 1799.
6. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation.* 1962;26:494-499.
7. Stefano G.T., Bezerra H.G., Attizzani G. et al. Utilization of frequency domain optical coherence tomography and fractional flow reserve to assess intermediate coronary artery stenoses: conciliating anatomic and physiologic information. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2011;27(2):299-308. DOI: 10.1007/s10554-011-9847-9.

8. Reeh J., Thering C.B., Heitmann M. et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina // *Eur. Heart J.* 2019;40(18):1426–1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
10. D'Andrea A., Severino S., Mita C. et al. Clinical outcome in patients with intermediate stenosis of left anterior descending coronary artery after deferral of revascularization on the basis of noninvasive coronary flow reserve measurement // *Echocardiography.* 2009;26(4):357–487. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00807.x.
11. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
12. Rahman H., Corcoran D., Aetesam-Ur-Rahman M. et al. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory // *Heart.* 2019;105:1536–1542. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315042.
13. Wright A.K., Kontopantelis E., Emsley R. et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus // *Circulation.* 2019;139(24):2742–2753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100.
14. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Kalidindi S. et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(4):255–262.
15. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(21):1925–1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
16. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *Am. J. Med.* 2006;119(10):812–819. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031.
17. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(4):403–414.
18. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста // *Мед. алфавит.* 2018;1(3):33–36.
19. Нилсон П.М., Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы (обзор) // *Сиб. науч. мед. журн.* 2016;5(36):6–13.
20. Рекомендации ESC/EAS 2019 года по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // *Атеросклероз.* 2020;16(3):61–81. DOI: 10.15372/ATER20200308.
21. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Reeh J., Thering C.B., Heitmann M. et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur. Heart J.* 2019;40(18):1426–1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
10. D'Andrea A., Severino S., Mita C. et al. Clinical outcome in patients with intermediate stenosis of left anterior descending coronary artery after deferral of revascularization on the basis of noninvasive coronary flow reserve measurement. *Echocardiography.* 2009;26(4):357–487. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00807.x.
11. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
12. Rahman H., Corcoran D., Aetesam-Ur-Rahman M. et al. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart.* 2019;105:1536–1542. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315042.
13. Wright A.K., Kontopantelis E., Emsley R. et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(24):2742–2753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100.
14. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Kalidindi S. et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(4):255–262.
15. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(21):1925–1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
16. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006;119(10):812–819. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031.
17. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(4):403–414.
18. Yakhontov D.A., Ostanina Ju.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical Alphabet.* 2018;1(3):33–36. (In Russ.)
19. Nilsson P.M., Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. Early vascular aging. Nowadays status of the problem (review). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2016;5(36):6–13. (In Russ.)
20. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atheroscleroz.* 2020;16(3):61–81. DOI: 10.15372/ATER20200308. (In Russ.)
21. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.)

22. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
23. Алиева А.С., Бояринова М.А., Баранова Е.И. и др. Ассоциация сосудистого возраста с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением // Российский национальный конгресс кардиологов: сб. тезисов. Екатеринбург, 2019. С. 813.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Останина Юлия Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

22. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076. (In Russ.)
23. Alieva A.S., Boyarinova M.A., Baranova E.I. et al. Association of vascular age with metabolic health in obese patients. *Russian National Congress of Cardiologists: collection of theses*. Yekaterinburg, 2019. P. 813. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Davyd A. Yakhontov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Yuliya O. Ostanina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4810-4795.



Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики)

Г.Р. Сагитова¹, О.В. Давыдова¹, А.А. Антонова¹, Т.Л. Ильенко²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия

АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что более 70 % наследственных заболеваний можно считать редкими, их встречаемость в популяции составляет 2 %. Болезнь Помпе (гликогеноз II типа, генерализованный гликогеноз) – редкое генетическое заболевание, которое сопровождается повреждением мышечных клеток и нервных волокон вследствие накопления в них гликогена. Последнее обусловлено недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы. Актуальность болезни Помпе обусловлена редкостью заболевания и набором неспецифических симптомов, а также тем, что она может манифестировать в любом возрасте. В зависимости от срока манифестации выделяют раннюю младенческую и позднюю взрослую формы. Ранняя младенческая форма болезни Помпе манифестирует с первых месяцев жизни, клиника включает генерализованную мышечную слабость, частые респираторные инфекции, макроглоссию, гепато- и кардиомегалию.

В статье описан случай младенческой формы болезни Помпе у ребенка первого года жизни, который показывает, что без результатов специфических исследований, в том числе генетического, диагноз не будет верифицирован, а дорога к обоснованному назначению таких исследований часто оказывается длинной. У педиатра, а также узких специалистов, работающих с детьми, должна быть настороженность в отношении младенцев с необычными сочетаниями симптомов, мультиорганными поражениями, поскольку крайне важно своевременно направить такого ребенка на консультацию к генетику. Такие действия помогут не только спасти жизнь, но и сохранить качество жизни этих пациентов. В связи со сложностью диагностики на сегодняшний день перспективным является включение болезни Помпе в список заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу. В этом случае лечение будет носить превентивный характер и не даст развиваться симптомам заболевания. Превентивная терапия позволит не только снизить риск летального исхода при болезни Помпе, но и значительно уменьшить процент инвалидизации.

Ключевые слова: ребенок, случай из практики, болезнь Помпе.

Образец цитирования: Сагитова Г.Р., Давыдова О.В., Антонова А.А., Ильенко Т.Л. Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):143–153. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153

Early manifestation of infantile Pompe disease (case report)

G.R. Sagitova¹, O.V. Davydova¹, A.A. Antonova¹, T.L. Ilyenko²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

Despite the fact that more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, their prevalence in the population is 2%. Pompe disease (glycogen storage disease type II, glycogenosis type II) is a rare genetic disease that is accompanied with a damage to muscle cells and nerve fibers due to the accumulation of glycogen in them. The latter is due to a deficiency of the

Поступила в редакцию 19.03.2022
Прошла рецензирование 19.04.2022
Принята к публикации 11.05.2022

Автор, ответственный за переписку
Сагитова Гульнара Рафиковна: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

Received 19.03.2022
Revised 19.04.2022
Accepted 11.05.2022

Corresponding author
Gulnara R. Sagitova: Astrakhan State Medical University, 121, Baku, Astrakhan, 414000, Russia.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

acid alpha-glucosidase enzyme. The relevance of Pompe disease is due to her rarity and the set of nonspecific symptoms, as well as the fact that it can manifest at any age. Depending on the onset, early infantile and late adult forms are distinguished. The early infantile form of Pompe disease manifests itself from the first months of life, the clinic includes generalized muscle weakness, frequent respiratory infections, macroglossia, hepato- and cardiomegaly.

The article describes a case of infantile Pompe disease in a child of the first year of life, which shows that without the results of specific tests, including genetic ones, the diagnosis will not be verified, and the way to a reasonable assignment of such tests often turns out to be long. A pediatrician, as well as subspecialist physicians, should be wary of infants with unusual combinations of symptoms, multiple organ lesions, since it is extremely important to transfer such a child for a consultation with a geneticist in a timely manner. Such actions will help not only save lives, but also preserve the quality of life of these patients. Due to the complexity of diagnosis, today it is promising to include Pompe disease in the list of diseases for newborn screening. In this case, the treatment will be preventive and will not allow the symptoms of the disease to develop. Preventive therapy will allow not only reduce the risk of fatal outcome in Pompe disease, but also significantly decrease the percentage of disability.

Keywords: child, case report, Pompe disease.

Citation example: Sagitova G.R., Davydova O.V., Antonova A.A., Ilyenko T.L. Early manifestation of infantile Pompe disease (case report). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в 14 регионах РФ завершилось масштабное генетико-эпидемиологическое исследование наследственных заболеваний. Суммарно в нем участвовало 4 млн чел. Несмотря на то, что более 70 % наследственных заболеваний можно считать редкими, их встречаемость в популяции достигает 2 %, разнообразие наследственных заболеваний с учетом гетерогенности составило более 800 нозологических форм [1, 2]. Наиболее трудными для диагностики до сих пор остаются редкие (орфанные) наследственные заболевания, частота распространенности которых в РФ, согласно статье 44 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», составляет не более 10 случаев на 100 тыс. или 0.2 на 2000 населения. К редким болезням относятся многие формы наследственных нарушений обмена веществ, в том числе болезнь Помпе [3].

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа, генерализованный гликогеноз) – генетическое заболевание, которое сопровождается повреждением мышечных клеток и нервных волокон вследствие накопления в них гликогена. Последнее обусловлено недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомных гидролаз и в норме должен расщеплять гликоген до глюкозы. В результате происходит накопление гликогена в лизосомах клеток. Дефицит КАГ обусловлен мутацией в гене *GAA*, который расположен на длинном плече 17-й хромосомы, тип наследования болезни Помпе – аутосомно-рецессивный [4–12].

INTRODUCTION

In 2020, a large-scale genetic and epidemiological study of hereditary diseases was completed in 14 regions of the Russian Federation. A total of 4 million people participated in it. Despite the fact that more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, their occurrence in the population reaches 2%, the diversity of hereditary diseases, taking into account heterogeneity, amounted to more than 800 nosological entities [1, 2]. The most difficult to diagnose are still rare (orphan) hereditary diseases, the prevalence of which in the Russian Federation, according to Article 44 of the Federal Law No. 323-FZ “On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation” is no more than 10 cases per 100 thousand or 0.2 per 2000 population. Rare diseases include many forms of hereditary metabolic disorders, including Pompe disease [3].

Pompe disease (glycogen storage disease type II, glycogenosis type II) is a genetic disease that is accompanied by damage to muscle cells and nerve fibers due to the accumulation of glycogen in them. The latter is due to a deficiency of the acid alpha-glucosidase (AAG) enzyme, which belongs to the group of lysosomal hydrolases and should normally break down glycogen to glucose. As a result, glycogen is accumulated in lysosomes. AAG deficiency is caused by a mutation in the *GAA* gene, which is located on the long arm of chromosome 17; the inheritance pattern of Pompe disease is autosomal recessive [4–12].

Glycogenosis type II is a rare disease, its incidence is approximately 1 case per 40 000 newborns,

Гликогеноз II типа – редкое заболевание, частота его составляет примерно 1 случай на 40 000 новорожденных, оно встречается практически во всех этнических группах. По данным на 2019 г. в России насчитывается примерно 36 пациентов с болезнью Помпе [5, 7, 10, 11].

Однако, как отмечают эксперты, их может быть и больше, поскольку заболевание не имеет патогномичных симптомов, манифестирует в любом возрасте (выделяют как раннюю младенческую, так и позднюю взрослую формы), эффективно лечится специфическим ферментным препаратом (аглюкозидазой альфа) и пока не входит в перечень патологий, диагностируемых с помощью неонатального скрининга [5, 7, 9, 11–13].

Ранняя младенческая (инфантильная) форма болезни Помпе манифестирует с первых месяцев жизни, клиника включает генерализованную мышечную слабость, частые респираторные инфекции, макроглоссию, гепато- и кардиомегалию. Лабораторно отмечается высокий уровень ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК). Обычная терапия таким пациентам не помогает, заболевание быстро прогрессирует, приводя к инвалидности. Средняя продолжительность жизни пациентов, не получающих специфическое лечение, составляет 2 года. Для пациентов с инфантильной формой болезни Помпе крайне важны ранняя диагностика и максимально быстро начатая специфическая терапия ферментом аглюкозидазой альфа, поскольку доказано, что именно раннее применение ферментозаместительной терапии уменьшает риск смерти на 99 % [5, 8–10, 13].

Далее мы представляем клинический случай младенческой формы болезни Помпе, к сожалению, с неблагоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок (Т., девочка) поступил 23.08.2021 в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 (ОАРИТ № 2) Областной детской клинической больницы им. Н.Н. Силищевой (ОДКБИС) г. Астрахани в возрасте 5 мес 7 дней.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден в неродственном браке здоровыми родителями, матери 28 лет, отцу 27 лет, по национальности родители – казахи. Девочка родилась от 1-й беременности и срочных родов с обвитием пуповины вокруг шеи, с массой тела 2550 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов.

Беременность протекала с преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, хрониче-

it occurs in almost all ethnic groups. As of 2019, there are approximately 36 patients with Pompe disease in Russia [5, 7, 10, 11].

However, as experts note, there may be more of them, since the disease does not have pathognomic symptoms, manifests at any age (both early infantile and late adult forms are distinguished), is effectively treated with a specific enzyme preparation (аgлюcosidase alfa) and is not yet included in list of pathologies diagnosed via neonatal screening [5, 7, 9, 11–13].

The early infantile form of Pompe disease manifests itself from the first months of life, the clinic includes generalized muscle weakness, frequent respiratory infections, macroglossia, hepato- and cardiomegaly. Laboratory findings show high levels of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK) enzymes. Conventional therapy does not help such patients, the disease progresses rapidly, leading to disability. The average life expectancy of patients not receiving specific treatment is 2 years. For patients with infantile Pompe disease, early diagnosis and the earliest possible start of specific therapy by аgлюcosidase alfa are extremely important, since it has been proven that it is the earlier use of enzyme replacement therapy that reduces the risk of death by 99% [5, 8–10, 13].

Next, we present a clinical case of infantile early onset Pompe disease, unfortunately, with a fatal outcome.

CLINICAL CASE

The child (T., a girl) was admitted on August 23, 2021 to the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2 of the Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (RCCHS), Astrakhan City, at the age of 5 months and 7 days.

From the history it is known that the infant was born in a non-consanguineous marriage by healthy parents, the mother is 28 years old, the father is 27 years old, the parents are ethnic Kazakhs. The girl was born from the 1st pregnancy and at term, with nuchal cord; the body weight was 2550 g, body length 50 cm, Apgar score 6–7.

Pregnancy proceeded with preeclampsia, fetoplacental insufficiency, chronic intrauterine fetal hypoxia, oligohydramnios. The child was born with signs of intrauterine growth retardation (IUGR). In the first days of life, there was a clinic of perinatal CNS damage, hyperexcitability syndrome. During treatment, neurological symptoms were reversed, the condition at discharge was satisfactory. Only BCG vaccination was carried out, hepatitis B vaccination was cancelled due to counterindication. During newborn hearing screening, an otoacoustic

ской внутриутробной гипоксией плода, маловодием. Ребенок родился с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР). В первые дни жизни отмечалась клиника перинатального поражения ЦНС, синдром гипервозбудимости. На фоне лечения неврологическая симптоматика купировалась, состояние при выписке было удовлетворительное. Была проведена только вакцинация БЦЖ, вакцинация против гепатита В не проводилась по показаниям. При проведении аудиологического скрининга отоакустическая эмиссия не зарегистрирована, ребенок включен в группу риска по развитию нейросенсорной тугоухости.

В месячном возрасте ребенку проведена нейросонография (НСГ), УЗИ тазобедренных суставов, органов брюшной полости – патологии не выявлено. На УЗИ почек отмечалась легкая пиелоктазия слева (0.3 см).

В возрасте 2 мес появились симптомы острой респираторной инфекции в виде бронхита, ребенок был госпитализирован в областную инфекционную больницу. От рентгенографии органов грудной клетки и лечения мать отказалась, девочка выписана на амбулаторно-поликлиническое лечение с рекомендациями.

Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 2.5 мес мать стала замечать у ребенка дистанционные хрипы, по поводу которых неоднократно обращалась в поликлинику. Участковым педиатром не выявлена патология со стороны бронхолегочной системы. До 3–4 мес девочка росла и развивалась по возрасту, держала голову, переворачивалась.

С 5-месячного возраста у ребенка стала нарастать мышечная слабость, появились симптомы респираторной вирусной инфекции, повышение температуры до фебрильных цифр, усиление одышки. Ребенок был вновь госпитализирован в инфекционную больницу по поводу обструктивного бронхита, тогда же мать заметила и потерю массы тела (за неделю ребенок потерял 300 г, за одно кормление она съедала около 30 г). В инфекционном отделении проводилась симптоматическая и антибактериальная терапия. Несмотря на лечение, полностью купировать обструкцию не удалось. При инструментальном исследовании заподозрен врожденный порок сердца (ВПС), для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в ОДКБис.

При поступлении в ОАРИТ № 2 состояние ребенка расценивалось как тяжелое. Обращал на себя внимание дефицит массы тела – 21 %, фактическая масса тела при поступлении составляла

emission was not revealed, the child was included in the risk group for sensorineural hearing loss.

At the age of one month, the child underwent neurosonography (NSG), ultrasound of the hip joints, abdominal organs – no pathology was detected. Ultrasound of the kidneys showed mild pyelectasis in the left (0.3 cm).

At the age of 2 months, symptoms of an acute respiratory infection appeared in the form of bronchitis, the child was hospitalized to the regional infectious diseases hospital. The mother withdrew chest X-ray and treatment, the girl was discharged for outpatient treatment with recommendations.

According to the anamnesis, from the age of 2.5 months, the mother started to notice distant rales (wheezing) coming from the child's chest, about which she consulted repeatedly. The local pediatrician did not reveal any pathology of the bronchopulmonary system. Up to 3-4 months, the girl grew and developed according to her age, held her head up, turned over.

From the age of 5 months, the child began to develop muscle weakness, symptoms of a respiratory viral infection, high fever, increasing shortness of breath. The child was again hospitalized to the infectious diseases hospital for obstructive bronchitis, at the same time the mother also noticed a loss of body weight (in a week the child lost 300 g, she ate about 30 g per feeding). Antibacterial and symptomatic therapy was administered in the Infectious Diseases Department. Despite the treatment, the obstruction was not completely relieved. During clinical examination, a congenital heart disease (CHD) was suspected, for further examination and treatment, the child was transferred to the RCCHS.

Upon admission to Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2, the child's condition was severe. Attention was drawn to the deficiency of body weight – 21%, on admission, the body weight was 4890 g. The skin was pale with a grayish tinge, clean, moderately moist, with pronounced cyanosis of the nasolabial triangle. Visually, attention was drawn to the absence of facial expression and face puffiness, periodic rolling of the eyes, horizontal palpebral fissures, and macroglossia. On examination, the child was floppy, with marked hypotonia, areflexia, decreased gag response, hypersalivation, and therefore the child was allowed to be on tube feeding. The large fontanel measuring 2.0×2.0 cm was at the level of the skull bones and pulsated.

The cough was nonproductive, scanty. Breathing was accompanied by intercostal retraction; lung auscultation revealed a mass of dry high-pitched and

4890 г. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, чистые, умеренной влажности, выражен цианоз носогубного треугольника. Визуально обращала на себя внимание амимичность и одутловатость лица, периодическое закатывание глаз, горизонтальный разрез глазных щелей, макроглоссия. Ребенок при осмотре был вялым, отмечалась выраженная мышечная гипотония, арефлексия, снижение глоточного рефлекса, гиперсаливация, в связи с чем ребенок переведен на зондовое питание. Большой родничок размером 2.0×2.0 см находился на уровне костей черепа, пульсировал.

Кашель был непродуктивным, редким. Дыхание осуществлялось с втяжением межреберных промежутков, аускультативно в легких на фоне жесткого дыхания по всем полям выслушивалась масса сухих свистящих и влажных мелкопузырчатых хрипов. Одышка – до 70 движений в минуту.

Перкуторно границы сердца расширены в поперечнике, аускультативно тоны сердца умеренно приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 125 в мин, насыщение кислородом (SpO₂) – 96 %. Артериальное давление – 78/42 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень +3 см из-под края реберной дуги, край плотный при пальпации. Селезенка не пальпировалась. Стул кашицей, диурез по возрасту.

В стационаре проведено лабораторное исследование, в общем анализе крови выявлены относительный нейтрофилез и лимфопения, в общем анализе мочи патологических отклонений не обнаружено.

В биохимическом анализе крови отмечалась гипогликемия, гипокальциемия, но особо обращала на себя внимание гиперферментемия по показателям трансаминаз – аланинаминотрансферазе (АЛТ) и аспаратаминотрансферазе (АСТ), а также ЛДГ и КФК (табл. 1).

По данным табл. 1 наблюдалось нестабильное, но отчетливое повышение показателей трансаминаз, ЛДГ и КФК.

Результаты инструментального исследования:

- УЗИ органов брюшной полости – умеренная гепатомегалия;
- нейросонография – признаки венрикуломегалии и расширения наружных ликворных пространств;
- компьютерная томография органов грудной клетки – значительная бивентрикулярная кардиомегалия, выраженная гипертрофия стенок преимущественно левого желудочка (ЛЖ).

fine moist rales with stridor in all fields. Shortness of breath – up to 70 movements per 1 min.

On percussion, the borders of the heart are expanded transversely, the heart tones are moderately muffled, rhythmic, heart rate (HR) is 125 per minute, oxygen saturation (SpO₂) is 96%. Blood pressure – 78/42 mm Hg. The abdomen is soft, palpable. The liver +3 cm from the costal margin, its edge is hard on palpation. The spleen was not palpable. Stool is loose, diuresis is appropriate to the age.

In the hospital, lab tests were made: in the blood count, relative neutrophilia and lymphopenia were detected, the urine test – without pathological findings.

In the biochemical blood test, hypoglycemia and hypocalcemia were noted, but particular attention was drawn to hyperenzymemia in terms of transaminases – alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), as well as LDH and CPK (Table 1).

According to Table 1, an unstable but distinct increase in transaminases was observed, LDH and CPK.

Results of imaging studies:

- abdominal ultrasound – mild hepatomegaly;
- neurosonography – signs of ventriculomegaly and dilatation of external cerebrospinal fluid spaces;
- computed tomography of the chest – significant biventricular cardiomegaly, marked hypertrophy of the walls, predominantly of the left ventricle (LV). Bilateral polysegmental infiltrative changes were found in the lungs, with consolidation of S2 in the right lung, and S2, S8 in the left;
- echocardiography – mild dilatation of the left ventricle and asymmetric thickening of its walls, more due to the papillary muscles of the mitral valve and the posterior, lateral walls. The myocardium in this area is of heterogeneous density (local fibroelastosis?), dyskinetic (acute ischemia of the posterior lateral wall of the LV). Myocardial contractility is decreased pronouncedly, ejection fraction (EF) – 35%; the global systolic LV function is moderately reduced (EF – 58%). There was a small amount of fluid in the pericardium along the posterior wall of the LV, the presence of a diagonal trabecula in the LV;
- electrocardiography (ECG) – signs of the atypical Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), tachyarrhythmia. Episodes of paroxysmal tachycardia stopped spontaneously; there was an increase in the electrical activity of the LV with myocardial repolarization disturbances of the subendocardial ischemia type.

Таблица 1. Показатели трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в динамике
Table 1. Values of transaminases, lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase in dynamics

Дата Date	АЛТ, мккат/л ALT, μ kat/l	АСТ, мккат/л AST, μ kat/l	ЛДГ*, Ед./л LDH*, U/l	КФК**, Ед./л СРК**, U/l
23.08.2021	2.5	3.2	150	326
8.09.2021	4.1	4.3	755	273
15.09.2021	3.8	6.0	1118	299
19.09.2021	4.5	7.1	2846	178
03.10.2021	4.3	8.1	2269	635

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа.

* Норма у детей в 5 мес – до 430 Ед./л.

** Норма у детей в 5 мес – до 295 Ед./л.

Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; LDH – lactate dehydrogenase; СРК – creatine phosphokinase.

* The reference values in children at 5 months are up to 430 U/l.

** The reference values in children at 5 months are up to 295 U/l.

В легких обнаружены двусторонние полисегментарные инфильтративные изменения, консолидации S2 правого легкого и S2, S8 левого легкого;

- эхокардиоскопия – умеренное расширение ЛЖ и асимметричное утолщение его стенок, больше за счет папиллярных мышц митрального клапана и задней, боковой стенок. Миокард в этой области неоднородной плотности (локальный фиброэластоз?), дискинетичен (острая ишемия заднебоковой стенки ЛЖ). Резко снижена сократимость миокарда, фракция выброса (ЕФ) – 35 %; глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ снижена умеренно (ЕФ – 58 %). Отмечалось незначительное количество жидкости в перикарде по задней стенке ЛЖ, наличие диагональной трабекулы ЛЖ;

- электрокардиография (ЭКГ) – признаки атипичного синдрома Wolff-Parkinson-White (WPW), тахиаритмия. Приступы пароксизмальной тахикардии купировались самостоятельно, отмечалось повышение электрической активности ЛЖ с выраженным нарушением реполяризации миокарда по типу субэндокардиальной ишемии.

Ребенок проконсультирован детским кардиологом, высказано предположение, что у ребенка наблюдалась симптоматика подостро текущего кардита с дилатацией ЛЖ и асимметричной гипертрофией стенок ЛЖ, снижением сократительной функции миокарда, атипичным синдромом WPW, нарушением ритма сердца по типу пароксизмальной тахикардии, сердечной недостаточности (СН) 2А степени (ст). Не исключался врожденный генез кардита с исходом в идиопатическую кардиомиопатию.

По заключению невролога у пациента последствия гипоксически-ишемического поражения

The child was consulted by a pediatric cardiologist, an assumption was made that the child suffered symptoms of subacute carditis with LV dilatation and asymmetric hypertrophy of the LV walls, decreased myocardial contractility, atypical WPW syndrome, cardiac arrhythmia in the form of paroxysmal tachycardia, class 2A heart failure (HF). Congenital carditis with an outcome in idiopathic cardiomyopathy was not excluded.

According to the conclusion of a neurologist, the patient has the consequences of hypoxic-ischemic injury of the central nervous system, motor developmental disorder (retardation), myotonic syndrome.

According to the physical examination, data of the tests and consultations of subspecialist physicians, a presumptive diagnosis was made: Subacute carditis with LV dilatation and asymmetric hypertrophy of the LV walls, a decrease in myocardial contractile function, 2A HF. Community-acquired bilateral multisegmental pneumonia. Respiratory failure, degree 2. Consequences of hypoxic-ischemic injury of the central nervous system. Motor development retardation. Myotonic syndrome. Malnutrition, degree II.

In the department, the child underwent infusion therapy with Dexason, Trental, antibacterial therapy with Bacperazone, inhalations with Pulmicort, Atrovent.

The child was also consulted by a cardiologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan. There were no data indicating the presence of congenital heart disease; the changes were considered as a result of past perinatal carditis.

Despite the ongoing therapy, the child's condition remained severe, heart failure progressed. In order to stimulate myocardial contractility and circulatory insufficiency control, Dopamine was prescribed in a

ЦНС, нарушение (задержка) моторного развития, миотонический синдром.

По данным объективного осмотра, данных дополнительных исследований и консультаций узких специалистов был поставлен предположительный диагноз: Подострый кардит с дилатацией ЛЖ и асимметричной гипертрофией стенок ЛЖ, снижением сократительной функции миокарда, СН 2А ст. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 2-й ст. Последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Нарушение (задержка) моторного развития. Миотонический синдром. Недостаточность питания II ст.

В отделении ребенку проводилась инфузионная терапия с включением Дексазона, Трентала, антибактериальная терапия Бакперазоном, ингаляции Пульмикортом, Атровентом.

Ребенок также был проконсультирован кардиологом Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахань. Данных, свидетельствующих о наличии ВПС, не выявлено, изменения рассматривались как результат перенесенного перинатального кардита.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало оставаться тяжелым, сердечная недостаточность прогрессировала. С целью стимуляции сократительной способности миокарда и борьбы с недостаточностью кровообращения назначен Дофамин в кардиотонической дозе, Рибоксин, Капотен, Верошпирон, Неотон. Отрицательная динамика наблюдалась и в отношении полисегментарной пневмонии, которая усугублялась застоем в малом круге кровообращения, в результате чего была проведена замена Бакперазона на комбинацию антибиотиков – Имипинема и Амикацина. В связи с нарастанием миотонического синдрома и дыхательной недостаточности ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), для санации трахеобронхиального дерева наложена трахеостома.

Учитывая своеобразную клиническую картину, было высказано предположение о генетическом генезе поражения сердца и ЦНС, рекомендована консультация генетика. Возможность наличия у девочки болезни Помпе подтверждалась:

- по данным анамнеза – задержкой моторного развития на фоне синдрома мышечной гипотонии, на которую было обращено внимание с 5-месячного возраста; респираторными заболеваниями с обструкцией с 3 мес;
- по данным объективного обследования:

cardiotonic dose, Riboxin, Capoten, Verospiron, Neoton. Negative dynamics was also observed in relation to multisegmental pneumonia, which was aggravated by pulmonary congestion. For that reason Bacperazone was replaced with a combination of antibiotics – Imipinem and Amikacin. Due to the aggravation of myotonic syndrome and respiratory failure, the child was transferred to mechanical ventilation (MV), a tracheostomy tube was placed for toilet bronchoscopy.

Taking into account the peculiar clinical picture, a supposition was made about genetic origin of the heart and central nervous system lesions; a geneticist consultation was recommended. The possibility of the girl having Pompe disease was confirmed:

- according to the anamnesis – delayed motor development associated with the syndrome of muscular hypotension, the attention to which was drawn from the age of 5 months; obstructive respiratory diseases from 3 months;

- according to the physical examination:

a typical phenotype with the absence of facial expression and puffiness of the face, horizontal palpebral fissures, macroglossia;

the presence of diffuse muscular hypotonia, areflexia, decreased gag reflex, hypersalivation, pulsation of the large fontanel, periodic rolling of the eyes;

the need for tube feeding, degree II malnutrition; protracted course of the bronchopulmonary process with symptoms of respiratory failure;

- hepatomegaly;

- according to the clinical tests:

cardiomegaly – according to the results of chest X-ray, non-obstructive pseudohypertrophy of the myocardium of the left ventricle and interventricular septum – according to the results of echocardiography;

the WPW syndrome with short episodes of paroxysmal tachycardia (stopped spontaneously), increased electrical activity of the left ventricle with a pronounced myocardial repolarization disturbances of subendocardial ischemia type – according to ECG results;

dilatation of the ventricular system of the brain and external cerebrospinal fluid spaces – according to the results of neurosonography;

- according to the lab tests (biochemical blood test) hyperenzymemia was noted – an increase in ALT, AST by more than 5 times, LDH – up to 2269 U/l, CPK – up to 635 U/l, hypoglycemia.

To confirm a diagnosis of Pompe disease, acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots using tandem mass spectrometry was assessed. A dramatic decrease in alpha-glucosidase to 0.09 $\mu\text{mol/l/h}$

типичным фенотипом с амимичностью и одутловатостью лица, горизонтальным разрезом глазных щелей, макроглоссией;

наличием диффузной мышечной гипотонии, арефлексии, снижения глоточного рефлекса, гиперсаливации, пульсации большого родничка, периодического закатывания глаз;

необходимостью зондового кормления, недостаточностью питания II степени;

затяжным течением бронхолегочного процесса с явлениями дыхательной недостаточности;

гепатомегалией;

• по данным инструментального исследования:

кардиомегалией – по результатам рентгенографии грудной клетки, необструктивной псевдогипертрофией миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки – по результатам эхокардиоскопии;

синдромом WPW с короткими приступами пароксизмальной тахикардии (купировались самостоятельно), повышением электрической активности левого желудочка с выраженным нарушением реполяризации миокарда по типу субэндокардиальной ишемии – по результатам ЭКГ;

расширением желудочковой системы и наружных ликворных пространств – по результатам НСГ;

• по данным лабораторного исследования – в биохимическом анализе крови отмечались гиперферментемия – повышение показателей АЛТ, АСТ более чем в 5 раз, ЛДГ – до 2269 Ед./л, КФК – до 635 Ед./л, гипогликемия.

Для подтверждения болезни Помпе было проведено исследование на определение активности кислой альфа-глюкозидазы в пятнах высушенной крови с применением тандемной масс-спектрометрии. Выявлено резкое снижение альфа-глюкозидазы до 0.09 мкмоль/л/ч (норма 1.00–25.00 мкмоль/л/ч). Снижение активности фермента послужило основанием для последующей ДНК-диагностики. 29.09.2021 получены результаты исследования крови ребенка методом «сухого пятна». С использованием метода прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GAA. Выявлены 2 гетерозиготные мутации, подтверждающие диагноз болезни Помпе.

Таким образом, на основании данных анамнеза, объективного обследования, специфических и неспецифических лабораторных и инструментальных исследований, осмотра специали-

(reference values 1.00–25.00 $\mu\text{mol/l/h}$) was revealed. The decrease in enzyme activity served as the basis for the subsequent DNA diagnostics. On September 29, 2021, the results of dry blood spot analysis were received. A complete analysis of the GAA gene was performed by direct sequencing. Two heterozygous mutations were identified, confirming the diagnosis of Pompe disease.

Thus, based on the data of the anamnesis, physical examination, specific and non-specific lab and clinical test, examination of specialist physicians, the final clinical diagnosis was made:

Principal: type II glycogenosis, Pompe disease, early infantile form, severe course.

Complications of the principal disease: secondary metabolic cardiomyopathy (secondary symmetrical non-obstructive pseudohypertrophy of the myocardium of the ventricles and interventricular septum with a moderate decrease in myocardial contractility). WPW syndrome with paroxysmal tachycardia episodes. Circulatory failure 2B, degree 3.

Bilateral multisegmental pneumonia, respiratory failure, degree 2.

Secondary myopathic syndrome (flaccid tetraparesis, bulbar palsy, gross retardation of psychomotor development). Syndrome of hydrocephalus.

Malnutrition, degree II.

Pathogenetic therapy with the α -glucosidase enzyme is the only possible pathogenetic treatment for this disease registered in the Russian Federation. α -Glucosidase is a recombinant form of human acid α -glucosidase. After receiving the results of measuring the acid α -glucosidase activity in dried blood spots, DNA diagnostics and verification of the diagnosis on 10/03/2021, a face-to-face consultation was held by Dr. Sci. (Med.), Professor of the V.A. Tabolina Department of Hospital Pediatrics No. 1 of the Pirogov Russian National Research Medical University, pediatric cardiologist, member of the Expert Commission on Pompe disease N.P. Kotlukova. As a result, a decision was made to start therapy with Myozyme (α -glucosidase). On October 12, 2021, the first injection of Myozyme was performed at a dosage of 100 mg + 80.0 ml of NaCl 0.9% intravenously, as a continuous infusion for 3 hours, starting at a rate of 5 ml/h. The girl bore the infusion satisfactorily. No adverse reactions observed. Parenteral nutrition (Aminoven, Lipofundin), Carvedilol was added to the previous therapy, correction of the identified syndromes continued. On October 26, 2021, the second administration of Myozyme was carried out without adverse reactions. The next day, October 27, 2021, the girl's condition deteriorated dramatically, bradyarrhythmia with a transition to

стов поставлен окончательный клинический диагноз:

Основной: гликогеноз II типа, болезнь Помпе, ранняя инфантильная форма, тяжелое течение.

Осложнения основного заболевания: вторичная метаболическая кардиомиопатия (вторичная симметричная необструктивная псевдогипертрофия миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки с умеренным снижением сократительной способности миокарда). Синдром WPW с приступами пароксизмальной тахикардии. Недостаточность кровообращения 2Б – 3-й ст.

Двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 2-й ст.

Вторичный миопатический синдром (вялый тетрапарез, бульбарный синдром, грубая задержка психомоторного развития). Гидроцефальный синдром.

Недостаточность питания II ст.

Патогенетическая терапия ферментом алглюкозидазой альфа является единственным возможным патогенетическим методом лечения данного заболевания, зарегистрированным на территории РФ. Алглюкозидаза альфа представляет собой рекомбинантную форму человеческой кислой альфа-глюкозидазы. После получения результатов исследования на определение активности кислой альфа-глюкозидазы в пятнах высушенной крови, ДНК-диагностики и верификации диагноза 03.10.2021 была проведена очная консультация д-ра мед. наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии № 1 им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», детского кардиолога, члена экспертной комиссии по болезни Помпе Н.П. Котлуковой, в результате принято решение начать терапию препаратом «Майозайм» (алглюкозидаза альфа). 12.10.2021 произведено первое введение препарата «Майозайм» в дозировке 100 мг + 80.0 мл NaCl 0.9% внутривенно, в виде непрерывной инфузии в течение 3 ч, начиная со скорости 5 мл/ч. Девочка введение перенесла удовлетворительно. Побочных реакций не наблюдалось. К ранее проводимой терапии добавлено парентеральное питание (Аминовен, Липофундин), Карведилол, продолжалась коррекция выявленных синдромов. 26.10.2021 было проведено второе введение препарата «Майозайм», побочных реакций на введение не было. На следующие сутки, 27.10.2021, состояние девочки резко ухудшилось, отмечалась брадикардия с переходом в асистолию. Начаты реанимационные мероприятия: закрытый массаж

асистоле was noted. Resuscitation was started: closed-chest resuscitation, adrenaline, atropine, hormones intravenously. MV was continued (FiO₂ – 100%, rate – 50). After 15 min of resuscitation, cardiac activity was restored, after which the resuscitation for cardiac arrest was performed twice. The last resuscitation continued for 30 minutes but without success, and at 16:15 on October 27, 2021 death was pronounced.

CONCLUSION

The presented clinical case demonstrates the most negative of the possible consequences of the infantile form of Pompe disease – the death of a child. It is possible that the clinical form in this child had an unfavorable prognosis initially, it developed and progressed rapidly, leaving no time for a diagnostic search. Unfortunately, this is often the case with many rare diseases. Without the specific test results, including genetic, the diagnosis will not be confirmed, and the way to a reasonable assignment of such tests is quite long. Competent actions of a pediatrician, clinical suspicion for infants with unusual combinations of symptoms, multiorgan lesions, involvement of subspecialist physicians, including genetics, in the examination of the patient will help to increase the efficiency of the diagnostic stage. Finally, the inclusion of Pompe disease in the list of diseases for neonatal screening is relevant. In this case, the treatment will be preventive in nature and will not allow the symptoms of the disease to develop in a severe form. Preventive therapy will not only prevent death in Pompe disease, but also significantly reduce the percentage of disability.

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

сердца, адреналин в/в, атропин в/в, гормоны в/в. Продолжена ИВЛ с параметрами FiO₂ 100 %, rate 50. Через 15 мин реанимационных мероприятий сердечную деятельность удалось восстановить, после этого еще дважды выполнялись реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, последний раз реанимационные мероприятия, проводимые в течение 30 минут, успеха не имели, в 16:15 27.10.2021 констатирована смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует самое негативное из возможных последствий младенческой формы болезни Помпе –

смерть ребенка. Возможно, что именно у этого ребенка клиническая форма изначально имела неблагоприятный прогноз, быстро развивалась и прогрессировала, не оставляя времени для диагностического поиска. К сожалению, со многими редкими заболеваниями так часто и происходит. Без результатов специфических исследований, в том числе генетического, диагноз подтвержден не будет, а дорога к обоснованному назначению таких исследований оказывается довольно длинной. Повысить эффективность диагностического этапа помогут грамотные действия педиатра, настороженность в отношении младенцев с необычными сочетаниями симптомов, мульти-

органными поражениями, привлечение к обследованию пациента узких специалистов, в том числе генетика. И наконец, актуальным является включение болезни Помпе в список заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу. В этом случае лечение будет носить превентивный характер и не даст развиваться симптомам заболевания в тяжелой форме. Превентивная терапия позволит не только предотвратить летальный исход при болезни Помпе, но и значительно уменьшить процент инвалидизации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., Куцев С.И. Особенности разнообразия наследственных болезней в различных регионах и полиэтнических популяциях Российской Федерации // *Мед. генетика*. 2020;19(7):13–14. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.13-14.
2. Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S. et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals // *Genet. Med.* 2013;15(3):178–186. DOI: 10.1038/gim.2012.114.
3. Васильева Т.П., Зинченко Р.А., Комаров И.А. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):229–237. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237.
4. Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе // *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11.
5. Болезнь Помпе. Клинические рекомендации 2019 / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь Помпе КР 2020.pdf> (дата обращения: 23.05.2022).
6. Лаптева Н.М., Скачкова М.А., Корнеев В.Г., Тарасенко Н.Ф., Карпова Е.Г. Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе // *Доктор.Ру*. 2016;6(123):24–28.
7. Ключников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом – клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями // *Нервные болезни*. 2017;1:68–74.
8. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение // *Нервно-мышечные болезни*. 2012;4:66–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73.

REFERENCES

1. Zinchenko R.A., Ginter E.K., Kutsev S.I. Features of the diversity of hereditary diseases in different regions and multiethnic populations of the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2020;19(7):13–14. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.13-14. (In Russ.)
2. Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S. et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet. Med.* 2013;15(3):178–186. DOI: 10.1038/gim.2012.114.
3. Vasilieva T.P., Zinchenko R.A., Komarov I.A. et al. The prevalence and diagnosis of rare (orphan) diseases in pediatric population of the Russian Federation. *Pediatrics*. 2020;99(4):229–237. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237. (In Russ.)
4. Nikitin S.S., Kutsev S.I., Basargina E.N. et al. Clinical practice guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11. (In Russ.)
5. Pompe disease. Clinical guidelines 2019. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia, Society of Specialists in Neuromuscular Diseases. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь Помпе КР 2020.pdf> (accessed 23.05.2022).
6. Lapteva N.M., Skachkova M.A., Korneev V.G., Tarasenko N.F., Karpova E.G. Experience with targeted therapy in Pompe disease. *Doctor.ru* 2016;6(123):24–28. (In Russ.)
7. Klyushnikov S.A., Fedotova E.Yu., Volkova L.I. Late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms: case report. *Nervous Diseases*. 2017;1:68–74. (In Russ.)
8. Kotlukova N.P., Mikhailova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. Infantile Pompe disease: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neuromuscular Diseases*. 2012;4:66–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73. (In Russ.)
9. Sudorgina E.F., Choloyan S.B., Sheenkova M.V., Kolesnikova L.P. A case of Pompe disease in infant. *Neuromuscular Diseases*. 2013;4:30–33. (In Russ.)

9. Судоргина Е.Ф., Чолоян С.Б., Шеенкова М.В., Колесникова Л.П. Клинический случай инфантильной формы болезни Помпе // Нервно-мышечные болезни. 2013;4:30–33.
10. Нематова Р.И.Г. Болезнь Помпе, инфантильная форма. Клинический случай // Наука, техника и образование. 2016;2(20):188–192.
11. Калмыкова Г.В., Чефранова Ж.Ю., Агутина Н.А. и др. Болезнь Помпе, инфантильная форма (сравнительный анализ клинических наблюдений в Белгороде и Воронеже) // Научные ведомости Белгород. ун-та. Серия: Медицина, Фармация. 2016;26(247):178–183.
12. Должиков А.А., Нагорный В.А., Трунова Р.Б. и др. Редкий случай болезни Помпе // Научные ведомости Белгород. ун-та. Серия: Медицина, Фармация. 2015;22(219):235–238.
13. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Алглюкозидаза альфа – новый этап в терапии инфантильной (младенческой) формы болезни Помпе // Педиатрическая фармакология. 2014;11(5):93–97. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1171.
10. Nematova R.I.G. Pompe disease, infantile form. A clinical case. *Science, Technology and Education*. 2016;2(20):188–192. (In Russ.)
11. Kalmykova G.V., Chefranova Zh.Yu., Agutina N.A. et al. Infantile form of Pompe disease (comparison study of the clinical cases in Belgorod and Voronezh). *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy*. 2016;26(247):178–183. (In Russ.)
12. Dolzhikov A.A., Nagorniy V.A., Trunova R.B. et al. Rare case of the disease Pompe. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy*. 2015;22(219):235–238. (In Russ.)
13. Basargina E.N., Arkhipova E.N., Ermolenko V.S. Alglucosidase alfa – a new stage in the treatment of infantile Pompe disease. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(5):93–97. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1171. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сагитова Гульнара Рафиковна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Давыдова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-5616-7342.

Антонова Алена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей гигиены, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Ильенко Татьяна Леонидовна – врач-педиатр ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-7915-5579.

ABOUT THE AUTHORS

Gulnara R. Sagitova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Oksana V. Davydova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-5616-7342.

Alena A. Antonova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Hygiene, Assistant, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Tatyana L. Ilyenko – Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-7915-5579.

**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 иссле-

дование. 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