

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 7
2023 **3**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 7, № 3 (2023)

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)

Локшин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахской 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 Реджо-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)

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)

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Коваленко А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

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., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

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)

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

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

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. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

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

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

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

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

Белузов 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. 7, No. 3 (2023)

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>

EDITORIAL BOARD

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 the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (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)

Karbysheva N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Kovalenko A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

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)

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)

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)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

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 the 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)

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

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

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. Voynoyasenetsky (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. Voynoyasenetsky (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

- Арингазина Р.А., Мусина А.З., Сейтмаганбетова Н.А., Жолдасова Н.Ж., Губашева Г.К.**
Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме у женщин репродуктивного возраста. 7
- Останина Ю.О., Дуничева О.В., Рушдуллаева М.С., Слободян К.М., Кузнецова К.В., Яхонтов Д.А.** Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторно-поликлиническом звене г. Новосибирска 18
- Поздняков Д.И., Чиряпкин А.С., Кодониди И.П.** Влияние новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов на активность главной (Mpro) и папаиноподобной (PLpro) протеаз SARS-CoV-2 27
- Рыткин Д.С., Рыткина Л.А., Щербакова Л.В.** Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии. 37
- Джупаров А.С., Аксенова Е.А., Бушева О.В., Джупарова И.А.** Современные проблемы розничной торговли лекарственными средствами через обособленные подразделения медицинских организаций в Новосибирской области 54
- Кондюрина Е.Г., Анохина Т.Ю., Шведов Е.Г., Зеленская В.В., Лиханов А.В., Коваренко М.А., Тиминская Н.Г.** Здоровье подростков Новосибирской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции 68
- Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Шамаева Г.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В.** Особенности оказания трансфузиологической поддержки пациентам с гипопродукционной тромбоцитопенией в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови». 83
- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Чуркина М.И., Нестерец А.М., Березина О.В., Скворцова Н.В., Агеева Т.А., Максимов В.Н.** Оценка метилирования генов MIR-143 и MIR-145 в лимфоузлах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 94
- Соляников Д.А., Пивень Л.А., Волчек А.В., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Киселева Т.В., Хаятова З.Б., Хачатрян С.М., Бабичев В.К., Козлов С.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О.** Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии. 109

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Расщепкина Н.И.** Трудности диагностики и особенности клинической картины системной красной волчанки у подростка (клинический случай) 123

ОБЗОР

- Абрамовских Л.Э., Пилипенко П.И., Воевода М.И., Максимова Ю.В.** Эпидемиологические особенности распределения наследственных мозжечковых атаксий 132

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Aringazina R.A., Mussina A.Z., Seitmaganbetova N.A., Zholdassova N.Zh., Gubasheva G.K.** Arterial hypertension associated with metabolic syndrome in women of reproductive age. 7
- Ostanina Yu.O., Dunicheva O.V., Rushdullaeva M.S., Slobodyan K.M., Kuznetsova K.V., Yakhontov D.A.** Management of patients after myocardial infarction in Novosibirsk outpatient setting 18
- Pozdnyakov D.I., Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P.** Effect of new derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one with amino acid and dipeptide fragments on the activity of the main protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro) of SARS-CoV-2. 27
- Ruyatkin D.S., Ruyatkina L.A., Shcherbakoba L.V.** The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension. . . 37
- Dzhuparov A.S., Aksenova E.A., Beusheva O.V., Dzhuparova I.A.** Modern problems of retail trade of medicines via separate divisions of medical organizations in the Novosibirsk region. 54
- Kondyurina E.G., Anokhina T.Yu., Shvedov E.G., Zelenskaya V.V., Likhanov A.V., Kovarenko M.A., Timinskaya N.G.** Health of adolescents in the Novosibirsk region during the pandemic of a novel coronavirus infection. 68
- Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Shamaeva G.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V.** Features of transfusion support to patients with hypoproliferative thrombocytopenia in the setting of the day hospital of the Novosibirsk Clinical Blood Center 83
- Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Churkina M.I., Nesterets A.M., Berezina O.V., Skvortsova N.V., Ageeva T.A., Maksimov V.N.** Evaluation of *MIR-143* and *MIR-145* genes methylation in lymph nodes of patients with diffuse large B-cell lymphoma 94
- Solyanikov D.A., Piven' L.A., Volchek A.V., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kiseleva T.V., Khayatova Z.B., Khachatryan S.M., Babichev V.K., Kozlov S.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O.** Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery. 109

CASE REPORT

- Sagitova G.R., Antonova A.A., Rasshchepkina N.I.** Diagnostic difficulties and features of the clinical picture of systemic lupus erythematosus in an adolescent (case report) 123

REVIEW

- Abramovskikh L.E., Pilipenko P.I., Voevoda M.I., Maksimova Yu.V.** Epidemiological features of the distribution of hereditary cerebellar ataxia 132

Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме у женщин репродуктивного возраста

Р.А. Арингазина, А.З. Мусина, Н.А. Сейтмаганбетова, Н.Ж. Жолдасова, Г.К. Губашева

Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Число людей с избыточной массой тела и ожирением во всем мире неуклонно растет. Метаболические нарушения, провоцируемые чрезмерным накоплением жировых отложений, значительно влияют на развитие и течение функциональных изменений в организме, в частности артериальной гипертензии (АГ).

Ц е л ь . Определение и оценка показателей обмена углеводов, липидов и половых гормонов у женщин репродуктивного возраста с АГ и метаболическим синдромом (МС).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование были включены 2 группы женщин репродуктивного возраста: основную группу составили 30 пациенток с АГ 1-й степени и МС, проходившие лечение в Актюбинском медицинском центре (г. Актобе, Казахстан); контрольную – 20 практически здоровых женщин, прошедших обследование в Клинике семейной медицины Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова. Группы были сопоставимы по возрасту (35–49 лет). Наряду с измерениями артериального давления и антропометрических параметров, у всех пациенток определялись некоторые биохимические показатели, а также оценивались (с использованием эхокардиографии) функциональные параметры работы сердца.

Р е з у л ь т а т ы . Выявлены изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у пациенток основной группы – увеличение конечного диастолического и систолического объема левого желудочка, а также ударного объема. Биохимическое исследование выявило повышение концентрации глюкозы и уровня триглицеридов в основной группе, а также рост уровня липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности в основной группе по сравнению с контрольной.

З а к л ю ч е н и е . Развитие и прогрессирование МС оказывает существенное влияние на общее состояние пациентов и повышает риск возникновения и прогрессирования АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, обменные процессы, ожирение, липиды, глюкоза.

Образец цитирования: Арингазина Р.А., Мусина А.З., Сейтмаганбетова Н.А., Жолдасова Н.Ж., Губашева Г.К. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме у женщин репродуктивного возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-7-17

Arterial hypertension associated with metabolic syndrome in women of reproductive age

R.A. Aringazina, A.Z. Mussina, N.A. Seitmagambetova, N.Zh. Zholdassova, G.K. Gubasheva

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The number of overweight and obese people worldwide is steadily increasing. Metabolic disorders caused by excessive accumulation of body fat significantly affect the development and course of functional changes in the body, in particular arterial hypertension (AH).

Поступила в редакцию 23.09.2022
Прошла рецензирование 01.11.2022
Принята к публикации 27.03.2023

Автор, ответственный за переписку
Арингазина Райса Абдижаппаровна: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова». 030012, Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68.
E-mail: _raisa_aringazina@mail.ru_

Received 23.09.2022
Revised 01.11.2022
Accepted 27.03.2023

Corresponding author
Raisa A. Aringazina: West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, 68, Maresyev str., Aktobe, 030012, Kazakhstan.
E-mail: _raisa_aringazina@mail.ru_

A i m . Determination and evaluation of the levels of carbohydrates, lipids and sex hormones in women of reproductive age with AH and associated metabolic syndrome (MS).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 2 groups of women of reproductive age: the main group consisted of 30 patients with AH grade 1 and MS who were treated at the Aktobe Medical Center (Aktobe, Kazakhstan); control one consisted of 20 apparently healthy women who were examined at the Family Medicine Clinic of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. The groups were comparable in age (35–49 years). Along with the blood pressure and body measurements, some biochemical parameters were determined in all patients, and the heart performance indicators were also assessed (using echocardiography).

R e s u l t s . Changes of intracardiac hemodynamics in patients of the main group were revealed: an increase in left ventricle end-diastolic and end-systolic volume, as well as stroke volume. A biochemical analysis revealed an increase in glucose and triglyceride values in the main group, as well as an increase in the level of low-density lipoproteins and a decrease in the level of high-density lipoproteins in the main group compared to the control one.

C o n c l u s i o n . The development and progression of MS has a significant impact on the overall health status of patients and increases the risk of development and progression of AH.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, metabolic processes, obesity, lipids, glucose.

Citation example: Aringazina R.A., Mussina A.Z., Seitmaganbetova N.A., Zholdassova N.Zh., Gubasheva G.K. Arterial hypertension associated with metabolic syndrome in women of reproductive age. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):7-17. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-7-17

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) признана ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, в свою очередь, удерживают первенство в ряду причин смерти среди взрослого населения [1]. АГ характерна как для мужчин, так и для женщин, но может иметь свои расовые и гендерные закономерности, а экологические и климатические факторы могут быть триггерами развития заболевания [1, 2]. Кардиологи акцентируют внимание на том, что причин развития АГ множество. Среди них могут быть наследственность (семейный анамнез), нарушения нейрорегуляции (повышенная активность симпатической нервной системы), гормональные и метаболические нарушения, функциональная патология почек, а также сосудистые механизмы (дисфункция эндотелиальных клеток) и чрезмерное старение сосудов [2, 3].

Следует отметить, что артериальное давление (АД) является результатом взаимодействия и противодействия силы и объема выброса сердца и реакции (сопротивление) сосудов (артерий), что обуславливается их жесткостью [2]. В то же время жесткость артерии определяется воздействием давления крови вследствие изменения ударного объема после сокращения желудочков. Заметим, что АД – это показатель непрерывного физиологического процесса, требующего для своего поддержания части сердечной деятельности. АД поддерживается остаточным ударным

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for cardiovascular diseases (CVD), which, in turn, stay the leading cause of death among adult population [1]. AH is typical for both men and women but may have its own racial and gender patterns, and environmental and climatic factors may be triggers for the development of the disease [1, 2]. Cardiologists focus on the fact that there are many causes of arterial hypertension. Among them may be heredity (family history), disorders of neuroregulation (sympathetic nervous system overactivity), hormonal and metabolic derangements, functional kidney pathologies, as well as vascular factors (endothelial cells dysfunction) and early vascular aging [2, 3].

It should be noted that blood pressure (BP) is a result of the interaction and counteraction of the intensity and volume of cardiac output and resistance of vessels (arteries) which is due to their stiffness [2]. At the same time, arterial stiffness is determined by the interaction of blood pressure due to changes in stroke volume following ventricular contraction. Note that BP is an indicator of continuous physiological process that requires participation of the cardiac activity to maintain. BP is maintained by residual stroke volume in the aorta and central arteries which causes extension of the arterial walls. Consequently, arterial elasticity ensures their extensibility, and stiffness – an increase in blood pressure.

To minimize the metabolic and functional costs of cardiac performance, it is important to maintain a

объемом крови в аорте и центральных артериях, что обуславливает растяжение стенок артерий. Следовательно, эластичность артерий обеспечивает их растяжение, а жесткость – рост давления крови.

Для минимизации энергетических и функциональных затрат на работу сердца важным остается сохранение достаточно высокой эластичности артерий. Старение сосудов с потерей эластичности и ростом жесткости увеличивают сопротивление сосудов растяжению, осложняя и перегружая работу сердца, провоцируя задействование дополнительных энергетических ресурсов с активацией компенсаторных механизмов [3].

Рассматривая механизмы колебания АД, не следует забывать о влиянии вязкости и объема крови, циркулирующего в кровеносном русле. Эти факторы часто зависят от особенностей метаболизма [2]. Взаимосвязь метаболических нарушений и ССЗ обоюдна. Изменение физиологии кровообращения (повышение давления) порождает метаболические нарушения, в первую очередь в нервной, сердечно-сосудистой и выделительной системах. В то же время повышенное АД чаще встречается у пациентов с диагностированным метаболическим синдромом (МС), что нередко связано как с нарушениями обменных процессов, так и со спецификой питания [4, 5]. Так, у женщин с АГ нередко регистрируют ожирение, дислипидемию, нарушения гормонального баланса и сахарный диабет (СД) [4].

Многие авторы отмечают, что ожирение (в частности по абдоминальному типу) значительно повышает риск возникновения АГ и усугубляет ее течение [2, 4, 5]. При этом важную роль играет характер, культура и особенности питания. Так, E.K. Webster et al. [5] отмечают, что процент жителей с избыточной массой тела и ожирением (даже среди молодежи) выше в неблагополучных районах и ниже в экономически успешных регионах страны. При этом у девочек, страдающих ожирением, риск возникновения ССЗ был вдвое выше в сравнении со сверстницами с нормальным индексом массы тела (ИМТ), а риск развития АГ втрое превышал показатели контрольной группы [5].

Количество людей с избыточной массой тела и ожирением неуклонно растет. Это характерно как для взрослых, так и для детей. Нарушение культуры питания или, напротив, особенности национальной кухни, а также недостаточная физическая активность являются главными причинами прогрессирования ожирения и развития МС [6–8]. Следовательно, изучение течения и

high arterial elasticity. Vascular aging accompanying loss of elasticity and increased stiffness increases the vascular resistance to extension, complicating and overloading the cardiac performance, causing the use of additional energy resources with the activation of compensatory mechanisms [3].

Considering the mechanisms of BP fluctuations, one should not forget about the influence of the viscosity and volume of circulating blood. These factors often depend on the characteristics of metabolism [2]. The relationship between metabolic disorders and CVD is mutual. Changes in the physiology of blood circulation (increased pressure) caused metabolic disorders, primarily in the nervous, cardiovascular and excretory systems. At the same time, elevated BP is more common in patients with diagnosed metabolic syndrome (MS) which is often associated with both metabolic disorders and dietary habit [4, 5]. Thus, obesity, dyslipidemia, hormonal imbalances and diabetes mellitus (DM) are often observed in women with AH [4].

Many authors note that obesity (particularly abdominal) significantly increases the risk of AH and aggravates its course [2, 4, 5]. At the same time, dietary patterns, culture and habit play an important role. For example, Webster et al. [5] note that the percentage of overweight and obese residents (even among young people) is higher in unfavorable areas and low socioeconomic regions of the country. At the same time, in obese girls, CVD risk of was twice as high compared to peers with a normal body mass index (BMI), and hypertension risk was three times higher compared to the control group [5].

The number of overweight and obese people is steadily increasing. This is true for both adults and children. Alteration of the food culture or, on the contrary, the peculiarities of an ethnic cuisine, as well as a low level of physical activity are the main causes of obesity progression and MS development [6–8]. Therefore, the study of the course and determination of the patterns of development of various diseases aggravated by MS are of undeniable relevance.

AIM OF THE RESEARCH

Determination and evaluation of the levels of carbohydrates, lipids and sex hormones in women of reproductive age with hypertension and associated MS.

MATERIALS AND METHODS

Study design. Clinical, descriptive, cross-sectional study of patients of the Aktobe Medical Center

определение закономерностей развития различных патологий, отягощенных МС, имеют неоспоримую актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение и оценка показателей обмена углеводов, липидов и половых гормонов у женщин репродуктивного возраста с АГ и МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Клиническое, описательное, одномоментное кросс-секционное исследование пациентов Актюбинского медицинского центра (г. Актобе, Казахстан) и Клиники семейной медицины НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова». Все пациенты подписали письменное согласие на участие в исследовании. Этический комитет НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова» подтвердил соответствие исследования принципам Хельсинской декларации, регламентирующей проведение исследований с участием животных либо человека.

Характеристика пациентов. В исследовании участвовали 50 женщин репродуктивного возраста. В основную группу вошли 30 пациенток, у которых была диагностирована АГ 1-й степени (ст.) в сочетании с МС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин, прошедших обследование в Клинике семейной медицины. Группы были сопоставимы по возрасту (от 35 до 49 лет).

Сбор и обработка данных. Всем пациентам после госпитализации ежедневно по общепринятой схеме проводилось измерение артериального давления. Определялся ряд биохимических параметров (в лаборатории INVITRO), а также было выполнено антропометрическое обследование.

Диагностированная АГ была классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999): АД 140–159/90–99 мм рт. ст. соответствует АГ 1-й ст.; умеренная АГ (2-я ст.) характеризуется уровнем АД в пределах 160–179/100–109 мм рт. ст.; АГ 3-й ст., или тяжелая форма АГ, регистрируется при АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. При показателях АД $\geq 140 / < 90$ мм рт. ст. диагностируют изолированную систолическую гипертензию [9].

Диагноз МС устанавливали в соответствии с критериями Международной федерации диабета (IDF, 2007) [10], ВОЗ (1999) [11] и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2010) [12] по наличию трех и более показателей (табл. 1).

(Aktobe, Kazakhstan) and the Family Medicine Clinic of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. All patients signed a consent to participate in the study. The Ethical Committee of the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University confirmed the compliance of the study with the principles of the Declaration of Helsinki which regulates the conduct of research involving animals or humans.

Patients. The study involved 50 women of reproductive age. The main group included 30 patients who were diagnosed with AH grade 1 in combination with MS. The control group consisted of 20 apparently healthy women who were examined at the Family Medicine Clinic. The groups were comparable in age (from 35 to 49 years).

Data collection and processing. All patients during hospitalization had their blood pressure measured daily according to the generally accepted scheme. A number of biochemical parameters were determined (at the INVITRO laboratory) and an anthropometric examination was also carried out.

Hypertension was classified in accordance with the recommendations of the World Health Organization (WHO) (1999): BP 140–159/90–99 mm Hg corresponds to arterial hypertension of the grade 1; moderate hypertension (grade 2) is characterized by the level of blood pressure within the range of 160–179/100–109 mm Hg; arterial hypertension of the 3 grade, or severe form of areterial hypertension, is registered when blood pressure is $\geq 180/110$ mm Hg. Isolated systolic hypertension [9] is diagnosed with blood pressure $\geq 140 / < 90$ mm Hg.

The diagnosis of MS was made in accordance with the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2007) [10], WHO (1999) [11] and the Society of Cardiology of the Russian Federation (SCRF) (2010) [12] by the presence of three or more indicators (Table 1).

Statistical processing of the results was performed using STATISTICA 10 software and Student's test. The result was deemed significant at $p < 0.05$.

RESULTS

For diagnosis of MS, the following parameters were determined: waist and hip circumferences, BMI and the waist/hip ratio. Thus, a waist circumference of more than 80 cm in combination with a BMI of 30 kg/m² or more, as well as the waist/hip ratio of 0.85, made it possible to diagnose MS in all examined women of the main group (Table 2). Meanwhile, the results of the anthropometric examination indicate the absence of metabolic syndrome in the control group.

Таблица 1. Критерии наличия метаболического синдрома согласно IDF, ВОЗ и ВНОК
Table 1. Criteria for diagnostics of metabolic syndrome according to IDF, WHO и SCRF

Показатель / Parameter	Результат / Result
Объем талии, см / Waist circumference, cm	80
Соотношение объема талии к объему бедер / Waist/hip ratio	0.85
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	>30
Артериальная гипертензия, мм рт. ст. / Arterial hypertension, mm Hg	≥130/85
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	5.6
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	>1.7
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	>1.2
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л* Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l*	>3
Мочевая кислота / Uric acid:	
в сыворотке крови, мкмоль/л in blood serum, μmol/l	150–350
в моче, ммоль/сут in urine, mmol/day	1.48–4.43
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	<183
Глюкозотолерантный тест с С-пептидом Glucose tolerance test on C-peptide	Положительный / Positive

П р и м е ч а н и я : IDF – International Diabetes Federation (Международная федерация диабета); ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов.

N o t e : IDF – International Diabetes Federation; WHO – World Health Organization; SCRF – Society of Cardiology of Russian Federation.

* Согласно классификации ВНОК, 2010 [12].

According to SCRF, 2010 [12].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ STATISTICA 10 с определением критерия Стьюдента. Результат считали достоверным при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для диагностирования МС были определены следующие параметры: объемы талии и бедер, ИМТ и соотношение объема талии и объема бедер. Так, объем талии более 80 см в сочетании с ИМТ 30 кг/м² и более, а также соотношением объема талии к объему бедер 0.85 позволили установить наличие МС у всех обследованных женщин основной группы (табл. 2). В то же время результаты антропометрического исследования свидетельствуют об отсутствии метаболического синдрома в контрольной группе.

Всем пациентам было проведено детальное исследование сердечно-сосудистой деятельности (измерение АД, эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ряда параметров) (табл. 3).

All patients underwent a detailed study of cardiovascular activity (measurement of blood pressure, echocardiography (EchoCG) with the determination of a number of parameters) (Table 3).

EchoCG results showed changes in physiological parameters of intracardiac hemodynamics in patients of the main group: an increase in left ventricular volume parameters (left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume, stroke volume) compared with the control group. Ejection fraction in patients of the main group was $53.0 \pm 1.7\%$. Note that the ejection fraction below 53% is considered reduced, and the reference values of the ejection fraction are within the range of 53–55%.

We also have assayed biochemical parameters (Table 4) in order to evaluate the metabolic processes in the examined women which made it possible to establish to some extent the causes, or identify patterns of progression of the cardiovascular pathology. The results of a biochemical analysis of patients in

Таблица 2. Антропометрические показатели обследованных пациентов
Table 2. Anthropometric parameters of the examined patients

Показатель Parameter	Референсное значение Reference range	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Объем талии, см Waist circumference, cm	80/85	87.4 ± 5.4	83.67 ± 1.23	0.494487
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25–30	31.5 ± 1.26	24.07 ± 0.05	0.000001

Таблица 3. Отдельные результаты обследования сердечно-сосудистой системы в группах пациентов
Table 3. Some results of the cardiovascular examination in groups of patients

Показатель Parameter	Референсное значение Reference range	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	p
Артериальное давление, мм рт. ст. Arterial pressure, mm Hg	110–130 / 70–80	145.8 ± 3.5 / 92.5 ± 3.3	133.0 ± 1.75	0.003121
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл Left ventricle end-diastolic volume, ml	59–138	110.8 ± 2.4	91.4 ± 1.87	0.000000
Конечный систолический объем левого желудочка, мл Left ventricle end-systolic volume, ml	18–65	62.3 ± 0.52	50.1 ± 1.07	0.000000
Ударный объем, мл Stroke volume, ml	70–100	86.0 ± 1.40	71.08 ± 0.5	0.000000
Фракция изгнания, % Ejection fraction, %	55*	53.0 ± 1.7	55.0 ± 1.5	0.380843

* По Simpson.
 According to the Simpson's method.

Результаты ЭхоКГ показали изменения физиологических показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов основной группы: увеличение объемных показателей левого желудочка (конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка, ударный объем) в сравнении с группой контроля. Фракция изгнания у пациентов основной группы составила 53.0 ± 1.7 %. Отметим, что фракция изгнания ниже 53 % считается сниженной, а референсные значения фракции изгнания находятся в пределах 53–55 %.

Также нами были осуществлен анализ биохимических показателей (табл. 4) с целью оценки метаболических процессов в организме обследованных женщин, что позволяет в некоторой мере установить причины или выявить закономерности прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы. Результаты биохимического исследования пациенток основной группы показали у некоторых из них наличие преддиабетического состояния с концентрацией глюкозы в сыворотке крови более 6.0 ммоль/л, хотя средние величины этого параметра в основной группе не превышали порогового значения. Также отметим, что уровень инсулина был в пределах физиологической нормы у всех женщин основной группы, но был выше по сравнению с группой контроля (см. табл. 4).

Наблюдается увеличение уровня триглицеридов в основной группе до 1.77 ± 0.87 ммоль/л в сравнении с контрольной группой (1.17 ± 0.29). Этот показатель дополнительно подтверждает наличие МС у пациентов основной группы, как, в частности,

the main group showed in some of them the presence of a pre-diabetic state with a blood glucose level above 6.0 mmol/l, although the average glucose concentration in the main group did not exceed the threshold value. We have also found that insulin values were within the physiological reference range in all patients of the main group but exceeded those of the control group (see Table 4).

There is an increase in the level of triglycerides in the main group up to 1.77 ± 0.87 mmol/l in comparison with the control group (1.17 ± 0.29). This indicator additionally confirms the presence of MS in patients of the main group, as, in particular, the low-density lipoprotein level (according to SCRF, a concentration of more than 3 mmol/l is a marker of the MS development) [12]. At the same time, the concentration of high-density lipoprotein cholesterol was reduced in the main group in comparison with the control, although it was within the reference values (see Table 4).

DISCUSSION

Patients of the main group were diagnosed with arterial hypertension of the first grade (BP $145.8 \pm 3.5 / 92.5 \pm 3.3$ mm Hg) in combination with metabolic syndrome (waist circumference 87.4 ± 5.4 cm; BMI 31.5 ± 1.26 kg/m²).

Obesity is a relevant problem, both worldwide and in Kazakhstan. So, Berdygaliev et al. indicate that an increase in body weight in Kazakh women is observed with age. If up to 30 years body weight of Kazakh women is mainly within the range of 50–59 kg, then after 30 years the body weight

Таблица 4. Биохимические показатели крови обследованных пациенток
Table 4. Biochemical parameters of the blood of the examined patients

Показатель Parameter	Референсное значение Reference range	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	p
Концентрация глюкозы (капиллярная кровь), ммоль/л Glucose concentration (capillary blood), mmol/l	4.1–5.9	5.60 ± 0.87	4.50 ± 0.33	0.045096
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, μ IU/ml	3–24.90	9.30 ± 0.81	7.50 ± 0.26	0.038074
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR Insulin resistance index HOMA-IR	2.86	2.3	1.2	–
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	<1.7	1.77 ± 0.87	1.17 ± 0.29	0.939383
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1–1.2	1.33 ± 0.29	1.61 ± 0.10	0.364634
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	<3	4.73 ± 3.08	3.8 ± 1.71	0.792598
Уровень эстрадиола, пмоль/л Estradiol level, pmol / l:		363 ± 3.45	323.4 ± 3.72	0.000000
фолликулярная фаза follicular phase	73–1284			
преовуляторная фаза preovulatory phase	131–1655			

и показатель содержания липопротеидов низкой плотности (согласно ВНОК, концентрация более 3 ммоль/л – маркер развития МС) [12]. При этом содержание холестерина липопротеидов высокой плотности было снижено в основной группе в сравнении с контрольной, хотя и находилось в границах референсных значений (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток основной группы диагностирована АГ первой степени (АД 145.8 ± 3.5 / 92.5 ± ± 3.3 мм рт. ст.) в сочетании с метаболическим синдромом (объем талии 87.4 ± 5.4 см; ИМТ 31.5 ± 1.26 кг/м²). Ожирение является актуальной проблемой, как на мировом уровне, так и для Казахстана. Так, А.Б. Бердыгалиев с соавт. указывают, что увеличение массы тела у казахских женщин наблюдается с возрастом. Если до 30 лет масса тела казахских женщин находится преимущественно в пределах 50–59 кг, то после 30 лет масса тела начинает стремительно расти (резко увеличивается доля женщин с массой более 80 кг) и в группе 59–60 лет достигает своего максимума [7]. Частично это подтверждают полученные нами данные, так как возраст пациентов основной группы составил 35–49 лет. При этом стоит отметить, что ИМТ более 30 значительно увеличивает вероятность развития сердечно-

begins to grow rapidly (the proportion of women weighing more than 80 kg increases dramatically) and reaches its maximum in the group of 59–60 years [7]. This is partly confirmed by our data, since the age of patients in the main group was 35–49 years. At the same time, it should be noted that a BMI of more than 30 significantly increases the risk of cardiovascular diseases and, in particular, arterial hypertension [5, 8, 9]. In addition, there is a relationship between hormonal, metabolic derangements and weight gain in women. And such processes tend to worsen with age and are most often associated with the development of AH and MS [10, 11].

The study determined a number of biochemical parameters in women with hypertension and MS. In particular, a comparison was carried out for parameters of the concentration of blood glucose. In patients of the main group, a pre-diabetic state (5.60 ± 0.87 mmol/l) was recorded with insulin levels within the normal range. In the control group, the glucose concentration was significantly lower (4.50 ± 0.33 mmol/l). The insulin level was higher in the main group (9.30 ± 0.81 versus 7.50 ± 0.26 μ IU/ml in the control group). Perhaps this is due to the influence of excessive fat accumulation on the function of ovarian hormone synthesis, namely, its inhibition [12]. In turn, estrogen

сосудистых заболеваний и, в частности, гипертонии [5, 8, 9]. К тому же существует зависимость между гормональными, метаболическими нарушениями и увеличением массы тела у женщин. И подобные процессы имеют тенденцию усугубляться с возрастом и наиболее часто сопряжены с развитием АГ и МС [10, 11].

В ходе исследования определялся ряд биохимических показателей у женщин с АГ и МС. В частности, было проведено сравнение показателей концентрации глюкозы в крови. У пациентов основной группы фиксировали преддиабетическое состояние (5.60 ± 0.87 ммоль/л), при уровне инсулина в пределах нормы. В группе контроля показатель концентрации глюкозы был значительно ниже (4.50 ± 0.33 ммоль/л). Уровень инсулина был выше в основной группе (9.30 ± 0.81 против 7.50 ± 0.26 мкМЕ/мл в контрольной). Возможно, это объясняется влиянием чрезмерного накопления жировых отложений на функцию синтеза гормонов яичников, а именно ее угнетением [12]. В свою очередь, недостаточность эстрогенов, по данным литературных источников, влияет на чувствительность тканей к инсулину. Эстрогены повышают ее и способствуют периферическому распределению жировых отложений, в то время как тестостерон способствует накоплению жира в абдоминальной области. Следовательно, у женщин с прогрессирующим МС, особенно при наличии ожирения по абдоминальному типу, наблюдается сниженная чувствительность тканей к инсулину и возрастает риск развития СД [13].

В нашем исследовании не было отмечено снижение уровня эстрадиола у пациенток как основной (363 ± 3.45 пмоль/л), так и контрольной группы (323.4 ± 3.72 пмоль/л), что, в свою очередь, может быть связано с уровнем эстрадиола, характерным для этой возрастной группы женщин, хотя повышение концентрации инсулина было нами зафиксировано.

Влияние МС на метаболизм инсулина многовекторно, но и инсулин влияет на развитие гипертонии путем активации гемодинамики, задержки натрия в кровяном русле и компенсаторного повышения кровотока [13]. Рост уровня инсулина в сыворотке крови может быть также связан с влиянием кишечной микробиоты на чувствительность тканей к инсулину [14]. Известно, что нарушения питания и потребление пищи с высоким содержанием жиров и соли приводит к увеличению объема крови либо ее сгущению, что является прямым предиктором развития АГ [2, 13]. К тому же диета с высоким содержанием

deficiency, according to literature, affects sensitivity of tissues to insulin. Estrogens increase it and promote the peripheral distribution of fat deposits, while testosterone promotes the fat accumulation at the abdominal region. Consequently, in women with progression of MS, especially in the presence of abdominal obesity, there is a reduced sensitivity of tissues to insulin and an increased risk of DM [13].

In our study, there was no decrease in the level of estradiol in patients of both the main (363 ± 3.45 pmol/l) and control groups (323.4 ± 3.72 pmol/l), which, in turn, may be associated with the level of estradiol characteristic of this age group of women, although we recorded an increase in insulin concentration.

The effect of MS on metabolism of insulin is multi-faceted but insulin also affects the development of arterial hypertension by activation of hemodynamics, sodium retention in circulation and compensatory increase in blood flow [13]. An increase in the serum insulin level may also be associated with the influence of the gut microbiota on tissue sensitivity to insulin [14]. It is known that nutritional disorders and consumption of foods high in fat and salt leads to an increase in blood volume or its thickening, which is a direct predictor of the hypertension development [2, 13]. In addition, the diet high in salt and fat impairs intestinal barriers, which affects intestine microbiocenosis, provokes the development of chronic inflammation. Disturbances in the activity of intestinal bacteria that release vasoactive hormones and short-chain fatty acids lead to a decrease in insulin sensitivity [14] which we also noted in the main group: an increase in the insulin serum level 9.30 ± 0.81 μ IU/ml versus 7.50 ± 0.26 μ IU/ml in the control group.

Tanaka, Itoh associate an impairment of intestine microbiocenosis with an increased risk of AH [14]. Obesity and physical inactivity play a key role in the genesis of physiological deposition of glucose in adipocytes in the form of triglycerides [10, 13]. An analysis of lipid metabolism parameters showed that in the MS and AH group, the level of triglycerides was increased to 1.77 ± 0.87 mmol/l compared with the control group (1.17 ± 0.29 mmol/l). At the same time, the level of high-density lipoproteins decreased to 1.33 ± 0.29 mmol/l (1.61 ± 0.10 mmol/l in the control group). Meanwhile, the level of low-density lipoproteins in the main group was 4.73 ± 3.08 mmol/l, which corresponds to one of the criteria for the MS progression (more than 3 mmol/l).

соли и жиров нарушает кишечные барьеры, что влияет на микробиоценоз кишечника, провоцирует развитие хронического воспаления. Нарушения в активности бактерий кишечника, которые продуцируют вазоактивные гормоны и короткоцепочечные жирные кислоты, ведут к снижению чувствительности к инсулину [14], что мы также отмечали в основной группе наблюдения: повышение уровня инсулина в сыворотке крови – 9.30 ± 0.81 мкМЕ/мл против 7.50 ± 0.26 в контрольной группе.

M. Tanaka, H. Itoh связывают нарушение микробиоценоза кишечника с возрастанием риска развития АГ [14]. Ожирение и низкая физическая активность играют существенную роль в генезе физиологического депонирования в адипоцитах глюкозы в форме триглицеридов [10, 13]. Анализ показателей липидного метаболизма показал, что в группе с МС и АГ повышен уровень триглицеридов до 1.77 ± 0.87 ммоль/л в сравнении с контрольной группой (1.17 ± 0.29 ммоль/л). При этом уровень липопротеидов высокой плотности уменьшился до 1.33 ± 0.29 ммоль/л (группа контроля – 1.61 ± 0.10 ммоль/л). В то же время уровень липопротеидов низкой плотности в основной группе составил 4.73 ± 3.08 ммоль/л, что соответствует одному из критериев прогрессирования МС (более 3 ммоль/л).

Результаты ЭхоКГ-исследования показали изменения физиологических показателей внутрисердечной гемодинамики у пациенток основной группы. Показательно, что изменений в сердце, характерных для ишемической болезни сердца, выявлено не было.

Следует отметить, что изменения в сердце при диагностированном МС являются результатом гемодинамических, воспалительных и метаболических нарушений и изначально не связаны с функциональными изменениями в кровеносной системе организма [15]. Выработка медиаторов воспаления, как следствие чрезмерного накопления жировых отложений, провоцирует развитие хронического воспаления в организме в целом, особенно в очагах воспаления. Эти механизмы не только усугубляют уже имеющееся воспаление, но и провоцируют прогрессирование метаболических нарушений, в частности наблюдается снижение чувствительности к инсулину и развитие СД [16].

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают, что диагностированная АГ у пациентов с МС не является первичной дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Ее патогенез обусловливается рядом факторов и затрагивает

The results of EchoCG showed changes in the physiological parameters of intracardiac hemodynamics in patients of the main group. It is significant that no changes characteristic of the ischemic heart disease were revealed. It is noteworthy that changes in the heart in diagnosed MS are the result of hemodynamic, inflammatory, and metabolic disorders and are not initially associated with functional changes in the circulatory system of the body [15]. The secretion of inflammatory mediators, as a result of excessive fat accumulation, provokes the development of chronic inflammation in the body as a whole, especially in the foci of inflammation. These mechanisms not only exacerbate the already existing inflammation, but also provoke the progression of metabolic disorders; in particular, the decrease in insulin sensitivity and development of DM [16].

The results obtained confirm that arterial hypertension diagnosed in patients with MS is not a primary dysfunction of the cardiovascular system. Its pathogenesis is determined by a number of factors and affects almost all the bodily systems which means that it should be considered in conjunction with the functional activity of the patient's organism [2]. Proper nutrition, moderate physical activity, following the principles of a healthy lifestyle in combination with constant BP monitoring have a significant positive effect, improving the quality of life of patients, and sometimes completely reversing the pathological process [1].

CONCLUSION

Metabolic and hemodynamic disorders in metabolic syndrome provoke the development of arterial hypertension in women of reproductive age. The results of the study indicate the presence of metabolic disorders in women with hypertension and obesity which are primarily characteristic of metabolic syndrome: an increase in the blood glucose concentration, a decrease in tissue sensitivity to insulin, an increase in the low-density lipoproteins and triglyceride concentration with a decrease in the high-density lipoprotein level. At the same time, the patients did not have hormonal derangements, which can be explained by the reproductive age of the examined. Also, in patients of the main group, the presence of functional changes in the left ventricle was noted: an increase in the left ventricle end-diastolic and end-systolic volume, as well as stroke volume given the ejection fraction was normal.

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

практически все системы организма, а значит, и рассматриваться должен в совокупности с функциональной активностью организма пациента [2]. Контроль питания, умеренная физическая активность, внедрение принципов здорового образа жизни в совокупности с постоянным мониторингом АД имеют значительное положительное влияние, улучшая качество жизни пациентов, а иногда и полностью купируя патологический процесс [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение метаболических и гемодинамических процессов при метаболическом синдроме провоцирует развитие артериальной гипертензии у женщин репродуктивного возраста. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о наличии у женщин с гипертонией и ожирением метаболических нарушений, харак-

терных в первую очередь для метаболического синдрома: рост концентрации глюкозы в крови, снижение чувствительности тканей к инсулину, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности и триглицеридов со снижением титра липопротеидов высокой плотности. При этом у пациенток не было отмечено гормональных нарушений, что может объясняться репродуктивно активным возрастом обследованных. Также у пациенток основной группы было отмечено наличие функциональных изменений левого желудочка: увеличение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, а также ударного объема на фоне находящейся в пределах нормы фракции изгнания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brouwers S., Sudano I., Kokubo Y., Sulaica E.M. Arterial hypertension // *Lancet*. 2021;398(10296):249-261. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Saxena T., Ali A.O., Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018;16(12):879-887. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301.
3. London G.M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease // *Blood Purif.* 2018;45(1-3):154-158. DOI: 10.1159/000485146.
4. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):79-84. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-79-84.
5. Webster E.K., Logan S.W., Gray W.N., Robinson L.E. A cross-sectional study on the relationship between the risk of hypertension and obesity status among pre-adolescent girls from rural areas of Southeastern region of the United States // *Preventive medicine reports*. 2018;12:135-139. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.09.006.
6. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension // *Pharmacol. Res.* 2017;122:1-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.
7. Бердыгалиев А.Б., Чуенбекова А.Б., Кайнарбаева М.С. и др. Изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди женщин в Казахстане // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015;1:409-414.
8. Liu B., Du Y., Wu Y. et al. Trends in obesity and adiposity measures by race or ethnicity among adults in the United States 2011-18: population based study // *BMJ*. 2021;372:n365. DOI: 10.1136/bmj.n365.
9. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное резюме по гипертонии. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Geneva, Switzerland: WHO. 2013. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/>

REFERENCES

1. Brouwers S., Sudano I., Kokubo Y., Sulaica E.M. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-261. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Saxena T., Ali A.O., Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018;16(12):879-887. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301.
3. London G.M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):154-158. DOI: 10.1159/000485146.
4. Podzolkov V.I., Bragina A.E. Essential arterial hypertension in women or female arterial hypertension? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):79-84. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-79-84. (In Russ.)
5. Webster E.K., Logan S.W., Gray W.N., Robinson L.E. A cross-sectional study on the relationship between the risk of hypertension and obesity status among pre-adolescent girls from rural areas of Southeastern region of the United States. *Preventive Medicine Reports*. 2018;12:135-139. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.09.006.
6. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017;122:1-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.
7. Berdygaliyev A.B., Chuyenbekova A.B., Kaynarbayeva M.S. et al. Research of prevalence of body overweight and obesity among women in Kazakhstan. *Vestnik KazNMU*. 2015;1:409-414. (In Russ.)
8. Liu B., Du Y., Wu Y. et al. Trends in obesity and adiposity measures by race or ethnicity among adults in the United States 2011-18: population based study. *BMJ*. 2021;372:n365. DOI: 10.1136/bmj.n365.
9. World Health Organization. (2013). Global summary of hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva, Switzerland: WHO. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf (accessed 27.01.2023).

- WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf (дата обращения: 27.01.2023).
10. International Diabetes Federation. IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html> (дата обращения: 27.01.2023).
 11. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. 66 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040> (дата обращения: 27.01.2023).
 12. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // *Практ. медицина*. 2010;44:81-101.
 13. Szostak-Węgierek D., Waśkiewicz A., Piotrowski W. et al. Metabolic syndrome and its components in Polish women of childbearing age: a nationwide study // *BMC Public Health*. 2017;18(1):15. DOI: 10.1186/s12889-017-4564-5.
 14. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(8):63. DOI: 10.1007/s11906-019-0964-5.
 15. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):64-74. DOI: 10.17816/JOWD65564-74.
 16. Hayajneh A.A., Alhusban I.M., Rababa M. The role of traditional obesity parameters in predicting the number of stenosed coronary arteries ($\geq 60\%$) among patients undergoing cardiac catheterization // *Sci. Rep.* 2022;12(1):13830. DOI: 10.1038/s41598-022-17517-0.
 10. International Diabetes Federation. IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html> (accessed 27.01.2023).
 11. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. 66 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040> (accessed 27.01.2023).
 12. Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Practical Medicine*. 2010;44:81-101. (In Russ.)
 13. Szostak-Węgierek D., Waśkiewicz A., Piotrowski W. et al. Metabolic syndrome and its components in Polish women of childbearing age: a nationwide study. *BMC Public Health*. 2017;18(1):15. DOI: 10.1186/s12889-017-4564-5.
 14. Tanaka M., Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(8):63. DOI: 10.1007/s11906-019-0964-5.
 15. Misharina E.V., Abashova E.I., Potin V.V. Obesity and ovarian insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):64-74. DOI: 10.17816/JOWD65564-74. (In Russ.)
 16. Hayajneh A.A., Alhusban I.M., Rababa M. The role of traditional obesity parameters in predicting the number of stenosed coronary arteries ($\geq 60\%$) among patients undergoing cardiac catheterization. *Sci. Rep.* 2022;12(1):13830. DOI: 10.1038/s41598-022-17517-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арингазина Райса Абдижаппаровна – канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан. ORCID: 0009-0005-1932-9177.

Мусина Айгуль Закариевна – д-р философии, доцент кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Казахстан. ORCID: 0000-0003-4603-2131.

Сейтмаганбетова Назгуль Асылбековна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан. ORCID: 0000-0002-7718-4464.

Жолдасова Нургуль Жанабаевна – канд. мед. наук, руководитель кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан. Scopus Author ID: 57311652300. ORCID: 0000-0002-4289-9195.

Губашева Гульнара Кайсаровна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Казахстан. ORCID: 0000-0001-9869-3930.

ABOUT THE AUTHORS

Raisa A. Aringazina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID: 0009-0005-1932-9177.

Aygul Z. Mussina – PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacology, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-4603-2131.

Nazgul A. Seitmaganbetova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-7718-4464.

Nurgul Zh. Zholdassova – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Therapeutic and Orthopedic Dentistry, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan. Scopus Author ID: 57311652300. ORCID: 0000-0002-4289-9195.

Gulnara K. Gubasheva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan. ORCID: 0000-0001-9869-3930.

Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторно-поликлиническом звене г. Новосибирска

Ю.О. Останина¹, О.В. Дуничева^{1, 2}, М.С. Рушдуллаева¹, К.М. Слободян¹, К.В. Кузнецова¹, Д.А. Яхонтов¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении многих лет остаются основной причиной смертности в большинстве развитых стран, включая Российскую Федерацию.

Цель. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения за больными на протяжении первого года после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и соответствия ведения пациентов современным рекомендациям по диагностике и лечению.

Материалы и методы. Проанализированы данные амбулаторных карт 96 больных (64 мужчины и 32 женщины, средний возраст 61.6 года [43.1; 76.5]), наблюдавшихся в 2021 г. в различных поликлиниках г. Новосибирска в течение года после перенесенного ИМ.

Результаты. В результате анализа амбулаторных карт установлено недостаточное выявление таких кардиоваскулярных факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ) (42 (43.8 %)) и прием статинов (14 (14.6 %)), и недостаточное выполнение рекомендаций по диспансерному наблюдению больных после свершившегося события (частота приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II составила 32 (33.3 %), бета-адреноблокаторов – 84 (87.5 %), двойной антитромботической терапии – 59 (61.5 %), статинов – 88 (91.7 %), при среднем уровне холестерина липопротеинов низкой плотности 2.6 [2.4; 4.7] ммоль/л).

Заключение. Амбулаторное ведение пациентов – жителей г. Новосибирска в течение 12 мес после перенесенного ИМ дает основания говорить о недостаточной частоте выявления и коррекции основных факторов кардиоваскулярного риска в период, предшествующий ИМ, и недостаточном выполнении рекомендаций по диспансерному наблюдению больных после свершившегося события.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диспансерное наблюдение.

Образец цитирования: Останина Ю.О., Дуничева О.В., Рушдуллаева М.С., Слободян К.М., Кузнецова К.В., Яхонтов Д.А. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторно-поликлиническом звене г. Новосибирска // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):18-26. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-18-26

Management of patients after myocardial infarction in Novosibirsk in the outpatient setting

Yu.O. Ostanina¹, O.V. Dunicheva O.V.^{1, 2}, M.S. Rushdullaeva¹, K.M. Slobodyan¹, K.V. Kuznetsova¹, D.A. Yakhontov¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular diseases have been the leading cause of death for many years in most developed countries, including the Russian Federation.

Поступила в редакцию 05.12.2022
Прошла рецензирование 01.02.2023
Принята к публикации 05.03.2023

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 05.12.2022
Revised 01.02.2023
Accepted 05.03.2023

Corresponding author
Yuliya O. Ostanina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: julia679@yandex.ru

A i m . Evaluation of the effectiveness of the outpatient follow-up of patients during the first year after myocardial infarction (MI) and compliance of care of these patients with the current guidelines for diagnosis and treatment.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Data from outpatient medical records of 96 patients (64 men and 32 women, mean age 61.6 years [43.1; 76.5]) who were followed up in 2021 in various outpatient clinics of Novosibirsk during the year after MI were analyzed.

R e s u l t s . As a result of the analysis of outpatient medical records, insufficient detection of such cardiovascular risk factors as arterial hypertension (AH) (42 (43.8%)) and statin use (14 (14.6%)), and insufficient compliance with guidelines for outpatient follow-up of patients after the event (frequency of administering the angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers was 32 (33.3%), beta-blockers – 84 (87.5%), dual antithrombotic therapy – 59 (61.5%), statins – 88 (91.7%) with an average level of low-density lipoprotein cholesterol – 2.6 [2.4; 4.7] mmol/l) were revealed.

C o n c l u s i o n . Outpatient management of patients – residents of Novosibirsk within 12 months after MI gives grounds to speak about the insufficient frequency of detection and correction of the main cardiovascular risk factors in the period preceding MI and insufficient compliance with guidelines for outpatient follow-up of patients after the event.

Keywords: myocardial infarction, outpatient follow-up.

Citation example: Ostanina Yu.O., Dunicheva O.V., Rushdullaeva M.S., Slobodyan K.M., Kuznetsova K.V., Yakhontov D.A. Management of patients after myocardial infarction in Novosibirsk in the outpatient setting. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):18-26. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-18-26

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) на протяжении многих лет являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран, включая Российскую Федерацию, где данная патология диагностирована более чем у 32 % мужчин и у 23 % женщин [1]. От сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в РФ в 2020 г. умерло более 938 000 чел., в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – более 500 000, а от острого инфаркта миокарда (ИМ), являющегося наиболее инвалидизирующим проявлением ИБС, – более 58 000 чел. [2]. В Новосибирской области летальность у больных ИМ за 9 мес 2022 г. составила 12.15 %. И если в последние годы смертность от острого ИМ сократилась в основном за счет госпитального этапа, прежде всего в связи с внедрением интервенционных методов реперфузионной терапии, то смертность на амбулаторном этапе остается высокой [3], что особенно характерно для первого года после перенесенного события [4].

Достижением отечественной кардиологии является создание системы поэтапной комплексной реабилитации больных после ИМ, начиная с формирования кардиологических бригад скорой помощи и блоков интенсивной терапии и заканчивая организацией персонифицированного амбулаторного лечения больных, ориентированного на вторичную профилактику ИБС [5–7]. Однако высокая летальность при первичном и повторном ИМ свидетельствует о недостаточной

INTRODUCTION

For many years, cardiovascular diseases (CVD) have been the main cause of death in most developed countries, including the Russian Federation where this pathology is diagnosed in more than 32% of men and 23% of women [1]. More than 938 000 people died from CVD in the Russian Federation in 2020, including more than 500 000 from coronary artery disease (CAD), and from acute myocardial infarction (MI) which is the most disabling manifestation of CAD – more than 58 000 people [2]. In the Novosibirsk region, the mortality rate in patients with MI for 9 months of 2022 was 12.15%. And if in recent years, mortality from acute MI has decreased mainly due to the hospital stage, primarily due to the introduction of interventional methods of reperfusion therapy, then mortality on an outpatient basis remains high [3], which is especially typical for the first year after the event [4].

The achievement of the national cardiology is the creation of a system of phased comprehensive rehabilitation of patients after MI, starting with the formation of cardiological ambulance teams and intensive care units and ending with the organization of personalized outpatient treatment focused on the secondary prevention of CAD [5–7]. However, high mortality in first and recurrent MI indicates an insufficient effectiveness of medical care for these patients and requires the search for new approaches to the prevention of CVD including increasing the effectiveness of post-hospital rehabilitation of patients.

эффективности медицинской помощи данным пациентам и требует поиска новых подходов к профилактике ССЗ, включая повышение эффективности постгоспитальной реабилитации больных.

Исходя из сказанного, остаются крайне высокими требования, предъявляемые к амбулаторному наблюдению за пациентами, перенесшими острый ИМ. В первую очередь эти требования касаются высокой эффективности диспансерного наблюдения с использованием высококачественных современных методов диагностики и лечения, соответствующих клиническим рекомендациям. Эффективное амбулаторное ведение больного с высокой частотой визитов может снизить летальность в течение первого года на 29 % по сравнению с типичной практикой [8].

Амбулаторное ведение и диспансерное наблюдение пациентов, перенесших ИМ, в РФ осуществляется согласно «Порядку диспансерного наблюдения за взрослыми», утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н [9]. Амбулаторное ведение пациентов, перенесших ИМ, призвано осуществлять эффективные меры вторичной профилактики, касающиеся коррекции факторов риска (ФР) прогрессирования атеросклероза, контроля артериального давления (АД), показателей внутрисердечной гемодинамики, назначения оптимальной медикаментозной терапии, при необходимости – реваскуляризации миокарда, лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, решения психологических проблем, что в совокупности должно способствовать предотвращению кардиоваскулярных событий, включая повторные ИМ [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности амбулаторного наблюдения за больными на протяжении первого года после перенесенного ИМ и соответствия ведения пациентов современным рекомендациям по диагностике и лечению данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено описательное исследование, включающее репрезентативную выборку амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ. Были проанализированы данные амбулаторных карт больных, наблюдавшихся в 2021 г. в различных поликлиниках г. Новосибирска в течение года после перенесенного ИМ. В данной когорте умерших пациентов не было. Анализировались амбула-

Based on the foregoing, the requirements for outpatient follow-up of patients who have had acute MI, remain extremely high. First of all, these requirements relate to the high effectiveness of the outpatient follow-up using high-quality modern diagnostic and treatment methods that comply with clinical guidelines. Effective outpatient follow-up with a high frequency of visits can reduce mortality during the first year by 29% compared with everyday practice [8].

In the Russian Federation, the outpatient management and follow-up of patients who had MI is carried out in accordance with the Procedure for outpatient follow-up of adults, approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 29, 2019 No. 173n [9]. The outpatient management of patients who had MI is designed to implement the effective secondary prevention measures for the correction of risk factors (RF) for atherosclerosis progression; control of blood pressure (BP), parameters of intracardiac hemodynamics; appropriate drug therapy, if necessary, myocardial revascularization, treatment of complications and concomitant diseases; solving psychological problems – all these in total would contribute to the prevention of cardiovascular events, including recurrent MI [10, 11].

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the effectiveness of the outpatient follow-up of patients during the first year after MI and the compliance of management of patients with modern guidelines for the diagnosis and treatment of this group of patients.

MATERIALS AND METHODS

A descriptive study including a representative sample of outpatient medical records of patients who had MI was performed. Data from outpatient medical records of those, who were followed up in 2021 in various outpatient clinics of Novosibirsk during the year after MI, were analyzed. There were no deaths in this cohort. Outpatient medical records of 96 participants were analyzed – 64 men and 32 women, mean age 61.6 years [43.1; 76.5]. To ensure the representativeness of the patient sample, a list of random time points (date and time) was used, and, based on them, the outpatient medical records of patients followed up in various outpatient clinics of the city were selected. Statistical data processing was performed using STATISTICA software (version 12; TIBCO Software Inc., USA). Data are presented as median values. Statistical analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney *U*-test.

торные карты 96 пациентов – 64 мужчины и 32 женщины, средний возраст 61.6 года [43.1; 76.5]. Для обеспечения репрезентативности выборки пациентов использовали список случайных временных точек (дата и время) и исходя из них отбирали амбулаторные карты больных, наблюдавшихся в различных поликлиниках города. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA (версия 12; TIBCO Software Inc., США). Данные представлены в виде медианных значений. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Q-образующий инфаркт диагностирован у 46 (47.9 %) пациентов, Q-необразующий – у 50 (52.1 %) пациентов. Повторный инфаркт миокарда имел место у 11 (11.5 %) пациентов; до перенесенного ИМ документированная ИБС была у 38 (39.6 %), АГ – у 42 (43.8 %), фибрилляция предсердий (пароксизмальная и персистирующая форма) – у 9 (9.4 %), сахарный диабет – у 22 (22.9 %), сердечная недостаточность I–III функционального класса (ФК) у 15 (15.7 %) больных. Курили 10 (10.4 %) пациентов. В период пребывания в стационаре (как правило, региональные сосудистые центры) в связи с ИМ 62 (64.6 %) больным было проведено чрескожное вмешательство на коронарных сосудах с установкой стентов.

Исходные клинические характеристики пациентов – в течение года, предшествующего ИМ, представлены в табл. 1.

В течение года после перенесенного ИМ 62 (64.6 %) пациента наблюдались кардиологами, 31 (32.3 %) – терапевтами в поликлиниках по месту жительства, 3 (3.1%) пациента врачами терапевтического профиля не наблюдались. Среднее количество диспансерных осмотров составило 8 [5.1; 9.3] на одного пациента. В 2 (2.1 %) случаях в течение года развился повторный Q-необразующий ИМ, потребовавший экстренной госпитализации. По поводу других причин (неконтролируемая АГ, прогрессирование сердечной недостаточности, нарушения ритма) в течение года были госпитализированы 8 (8.3 %) больных. Стойкая нетрудоспособность при освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы была определена у 6 (6.3 %) наблюдавшихся. Артериальная гипертензия в течение года, последовавшего за перенесенным ИМ, диа-

The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Q-wave myocardial infarction was diagnosed in 46 (47.9%) patients, non-Q-wave – in 50 (52.1%) patients. Recurrent MI was diagnosed in 11 (11.5%) patients; before MI, 38 (39.6%) patients had verified CAD, 42 (43.8%) – AH, 9 (9.4%) – atrial fibrillation (paroxysmal and persistent), 22 (22.9%) – diabetes mellitus; and 15 (15.7%) patients had heart failure of I–III NYHA class. Ten (10.4%) patients smoked. During their hospital stay (usually in regional vascular centers) for MI 62 (64.6%), the patients underwent percutaneous coronary intervention with coronary stenting.

Baseline clinical characteristics of patients during the year preceding MI are presented in Table 1.

During the year after MI, 62 (64.6%) patients were followed up by cardiologists, 31 (32.3%) – by primary care physicians in outpatient clinics at the place of residence, 3 (3.1%) patients did not seek medical care. The average number of outpatient examinations was 8 [5.1; 9.3] per patient. In 2 (2.1%) cases, recurrent non-Q-wave MI developed during the year, requiring emergency hospitalization. For other reasons (uncontrolled hypertension, progression of heart failure, heart rhythm disorders), 8 (8.3%) patients were hospitalized during the year. Persistent disability during examination at the Bureau of Medical and Social Expertise was determined in 6 (6.3%) patients. Arterial hypertension during the year after MI was diagnosed in 57 (58.3%) patients, while the BP control values ($<130/80$ mmHg) were achieved only in 13 (22.8%) patients. The number of patients with atrial fibrillation did not change compared to the year preceding MI; three patients were first diagnosed with diabetes mellitus. The number of people with heart failure increased from 15 to 61 (63.5%), $p < 0.001$, the number of smokers decreased from 10 to 7 (7.3%).

Clinical characteristics of patients by the end of the year of follow-up after MI are presented in Table 2.

Mean values of total cholesterol (TC) before MI were 5.4 [4.6; 6.7] mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) – 2.4 [2.1; 4.3] mmol/l, in 21 (21.9%) patients the values of total cholesterol before myocardial infarction exceeded 5 mmol/l. The year after myocardial infarction, the mean values of TC were 5.3 [3.8; 6.6] mmol/l, and LDL cholesterol – 2.6 [2.4; 4.7] mmol/l, i.e. even there was a tendency to increase the values of this indicator. Tar-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в год, предшествующий ИМ
Table 1. Clinical characteristics of patients during the year before MI

Показатель / Parameter	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	61.6 [43.1; 76.5]
Мужчины / Men, n (%)	64 (66.7 [61.5; 71.6])
АГ / АН, n (%)	42 (43.8 [40.4; 45.1])
Повторный ИМ / Recurrent MI, n (%)	11 (11.5 [7.3; 14.1])
Диагностированная ИБС / Diagnosed CAD	38 (39.6 [33.5; 44.1])
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	9 (9.4 [7.4; 11.6])
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	22 (22.9 [17.3; 25.1])
Сердечная недостаточность / Heart failure:	15 (15.7 [11.3; 18.1])
ФК I / class I	2 (2.1)
ФК II / class II	11 (11.5)
ФК III / class III	2 (2.1)
Курение / Smoking	10 (10.4 [7.4; 14.5])
Диспансерное наблюдение по поводу заболевания сердечно-сосудистой системы Outpatient follow-up for cardiovascular diseases	38 (39.6 [33.3; 42.1])

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс.

Note. MI – myocardial infarction; АН – arterial hypertension; CAD – coronary artery disease.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных через год после перенесенного ИМ, n (%)
Table 2. Clinical characteristics of patients one year after MI, n (%)

Показатель / Parameter	Значение / Value
Диспансерное наблюдение кардиолога / Outpatient follow-up by a cardiologist	62 (64.6 [57.3; 66.2])
Диспансерное наблюдение терапевта Outpatient follow-up by a primary care physician	31 (32.3 [30.4; 35.4])
Среднее количество диспансерных осмотров на одного пациента Average number of outpatient examinations per patient	8.0 [5.1; 9.3]
Повторный ИМ / Recurrent MI	2 (2.1 [1.7; 3.4])
Выход на инвалидность / Disability	6 (6.3 [4.4; 7.4])
АГ / АН	57 (58.3 [57.1; 65.1])
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	9 (9.4 [7.8; 10.4])
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	25 (26.0 [22.1; 28.3])
Сердечная недостаточность / Heart failure::	61 (63.5 [57.3; 68.3]), $p < 0.001^*$
ФК I / class I	8 (8.3)
ФК II / class II	49 (51.0), $p = 0.002^*$
ФК III / class III	4 (4.2)
Курение / Smoking	7 (7.3 [5.1; 9.4])

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс.

* Статистически значимые различия.

Note. MI – myocardial infarction; АН – arterial hypertension.

* Differences are statistically significant.

Таблица 3. Значения показателей липидного профиля в динамике наблюдения, n (%)
Table 3. The lipid profile in the dynamics of follow-up, n (%)

Показатель Parameter	В год, предшествующий ИМ In the year before MI	Через год после ИМ In the year after MI
ОХС, ммоль/л TC, mmol/l	5.4 [4.6; 6.7]	5.3 [3.8; 6.6], $p = 0.516$
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2.4 [2.1; 4.3]	2.6 [2.4; 4.7], $p = 0.071$
Достижение целевых значений ХС ЛПНП LDL cholesterol targets	–	20 (20.8 [14.3; 24.3])

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Note. MI – myocardial infarction; TC – total cholesterol; LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol.

Таблица 4. Назначение отдельных групп антигипертензивных и антиангинальных препаратов в динамике наблюдения, *n* (%)**Table 4.** Administration of certain groups of antihypertensive and antianginal drugs in the dynamics of follow-up, *n* (%)

Группа препаратов Drug group	В год, предшествующий ИМ The year before MI	Через год после ИМ The year after MI
ИАПФ/БРА ACE inhibitors / ARBs	22 (22.9 [17.4; 24.5])	32 (33.3 [25.3; 35.2]), <i>p</i> = 0.138
Бета-адреноблокаторы / Beta-blockers	19 (19.8 [16.3; 22.1])	84 (87.5 [83.4; 92.2]), <i>p</i> = 0.002*
Диуретики / Diuretics	12 (12.5 [9.2; 15.4])	14 (14.5 [10.3; 17.2]), <i>p</i> = 0.534
AMP (верошпирон, эплеренон) MRAs (verospiron, eplerenon)	2 (2.1 [1.7; 3.1])	8 (8.3 [6.4; 10.3]), <i>p</i> = 0.061
Валсартан, сакубитрил / Valsartan, sacubitril	–	4 (4.0 [2.8; 5.1])
Блокаторы медленных кальциевых каналов Calcium channel blockers	9 (9.4 [7.1; 10.3])	16 (16.6 [14.1; 19.5]), <i>p</i> = 0.061
АСК / ASA	15 (15.6 [13.2; 18.1])	6 (6.0 [4.5; 9.3]) <i>p</i> = 0.028*
АСК + клопидогрел / ASA + clopidogrel	–	28 (29.2 [21.4; 34.5])
АСК + тикагрелол / ASA + ticagrelor	–	30 (31.3 [27.6; 34.1])
АСК + прасугрел / ASA + prasugrel	–	1 (1.0 [0.65; 1.02])
Двойная антитромбоцитарная терапия Dual antiplatelet therapy	–	59 (61.5 [57.1; 66.4])
Антикоагулянты / Anticoagulants	9 (9.4 [7.3; 11.2])	20 (20.8 [15.3; 24.1]), <i>p</i> = 0.063
Статины / Statins	14 (14.6 [12.4; 17.5])	88 (91.7 [87.2; 93.1]), <i>p</i> < 0.001*
Другие / Others	8 (8.3 [7.1; 9.3])	55 (57.3 [51.4; 64.1]), <i>p</i> < 0.001*

П р и м е ч а н и е . ИМ – инфаркт миокарда; ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II; AMP – антагонисты минералкортикоидных рецепторов; АСК – ацетилсалициловая кислота.

N o t e . IMI – myocardial infarction; ACE inhibitors/ARBs – angiotensin-converting enzyme / angiotensin receptor blockers; MRAs – mineralocorticoid receptor antagonists; ASA – acetylsalicylic acid.

* Статистически значимые различия.

Differences are statistically significant.

гностирована у 57 (58.3 %) пациентов, при этом контроля АД (<130/80 мм рт. ст.) достигли лишь 13 (22.8 %) чел. Число больных с фибрилляцией предсердий по сравнению с годом, предшествовавшим ИМ, не изменилось; у трех больных был впервые диагностирован сахарный диабет. Увеличилось количество лиц с сердечной недостаточностью – с 15 до 61 (63.5 %), *p* < 0.001, количество курильщиков уменьшилось с 10 до 7 (7.3 %).

Клиническая характеристика пациентов к исходу года наблюдения после перенесенного ИМ представлена в табл. 2.

Средние значения общего холестерина крови (ОХС) до перенесенного ИМ составили 5.4 [4.6; 6.7] ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2.4 [2.1; 4.3] ммоль/л, у 21 (21.9 %) пациента значения ОХС до перенесенного инфаркта миокарда превышали 5 ммоль/л. Через год после инфаркта средние значения ОХС составили 5.3 [3.8; 6.6] ммоль/л, а ХС ЛПНП – 2.6 [2.4; 4.7] ммоль/л, т.е. даже имела тенденция к повышению значений данного показателя. Целевые значения ХС ЛПНП (<1.4 ммоль/л) в постинфарктном периоде были достигнуты лишь в 20 (20.8 % [14.3 %; 24.3 %]) случаях (табл. 3).

get values of LDL cholesterol (<1.4 mmol/l) during the postinfarction period were achieved only in 20 (20.8% [14.3%; 24.3%]) cases (Table 3).

Data on the prescription of basic antihypertensive and antianginal drugs are presented in Table 4.

DISCUSSION

Patients discharged from the hospital after myocardial infarction form a heterogeneous group that requires individual outpatient follow-up and outpatient treatment focused on secondary prevention of CAD. The analysis of outpatient medical records of 96 patients who were followed up for a year after hospitalization for acute MI in various outpatient clinics of Novosibirsk revealed a number of debatable points and obvious defects that could affect the further course and prognosis of the disease.

Thus, only 39.6% of patients before MI were diagnosed with CAD and only 43.8% with AH. Noteworthy is the high incidence of diabetes mellitus (22.9%) in patients with MI. Despite the need to be followed-up by a cardiologist after the event, only 64.6% of our patients were really followed up by cardiologists during the year after MI, and 3 patients did not seek medical care. A low frequency of achieving the target values of the main risk factors – BP (22.8% of

Данные о назначении базисных антигипертензивных и антиангинальных препаратов представлены в табл. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, выписанные из стационара после перенесенного инфаркта миокарда, образуют неоднородную группу, требующую индивидуального диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения, ориентированного на вторичную профилактику ИБС. Проведенный анализ амбулаторных карт 96 больных, наблюдавшихся в течение года после госпитализации по поводу острого ИМ в различных поликлиниках г. Новосибирска, выявил ряд дискуссионных моментов и явных дефектов, способных повлиять на дальнейшее течение заболевания и прогноз.

Так, всего у 39,6 % больных до перенесенного ИМ была диагностирована ИБС и всего у 43,8 % – АГ. Обращает на себя внимание высокая частота сахарного диабета (22,9 %) у больных с ИМ. Несмотря на необходимость нахождения на диспансерном учете у кардиолога после перенесенного ИМ, только 64,6 % наших пациентов в течение года после перенесенного ИМ наблюдались кардиологами, а 3 пациента вообще не обращались к врачам. Отмечена низкая частота достижения целевых значений основных факторов риска – АД (22,8 % пациентов) и ХС ЛПНП (20,8 % пациентов). Увеличилось число больных с сердечной недостаточностью, особенно II и III ФК.

Во многом перечисленные негативные моменты связаны с выявленными дефектами медикаментозной терапии больных, перенесших ИМ, в течение года наблюдения. Так, выходит за рамки клинических рекомендаций недостаточно частое назначение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II), которые получали к концу года наблюдения лишь 33,3 % пациентов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов (8,3 %), двойной антитромбоцитарной терапии (61,5 % пациентов). Статины не получали 8,3 % больных через год после ИМ и более половины из тех, кому они были показаны до ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амбулаторное ведение пациентов – жителей г. Новосибирска в течение 12 мес после перенесенного ИМ дает основания говорить о недостаточной частоте выявления и коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска в период, предшествующий ИМ, и о недостаточном выпол-

patients) and LDL cholesterol (20,8% of patients) was noted. The number of patients with heart failure, especially of II and III NYHA class, increased.

In many respects, the listed negative points are associated with the identified defects in the drug therapy of patients who had MI during the year of follow-up. Thus, the insufficiently frequent prescription of renin-angiotensin system blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blockers), which received only 33,3% of patients by the end of the year of follow-up, mineralocorticoid receptor antagonists (8,3%), dual antiplatelet therapy (61,5 % of patients) goes beyond the scope of clinical guidelines. Statins were not received by 8,3% of patients one year after MI and more than half of those who had indications to receive them before MI.

CONCLUSION

Outpatient management of patients, residents of Novosibirsk, for 12 months after MI gives grounds to speak about the insufficient frequency of detection and correction of the main cardiovascular risk factors in the period preceding MI, and about the insufficient compliance with guidelines for outpatient follow-up after the event.

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

Contribution of authors:

Yakhontov D.A., Dunicheva O.V. – concept and design of the research, text writing, editing.

Ostanina Yu.O. – collection and processing of material, statistical processing.

Rushdullaeva M.S., Slobodyan K.M., Kuznetsova K.V. – processing of material, statistical processing.

нении рекомендаций по диспансерному наблюдению больных после свершившегося события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Яхонтов Д.А., Дуничева О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Останина Ю.О. – сбор и обработка материала, статистическая обработка.

Рушдуллаева М.С., Слободян К.М., Кузнецова К.В. – обработка материала, статистическая обработка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М., 2021. 171 с.
2. Федеральная служба государственной статистики РФ. 2020. URL: <https://www.fedstat.ru> (дата обращения: 18.05.2023).
3. Johansson S., Rosengren A., Young K., Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12872-017-0482-9.
4. Bodde M.C., van Hattem N.E., Abou R. et al. Myocardial infarction patients referred to the primary care physician after 1-year treatment according to a guideline-based protocol have a good prognosis // *Neth. Heart J.* 2019;27(11):550-558. DOI: 10.1007/s12471-019-01316-w.
5. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // *Сердце.* 2005;4(2):103-107.
6. Аронов Д.М. Как стать здоровым после инфаркта. М.: Триада-Х, 2013. 40 с.
7. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.П., Работников В.С. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2004. 286 с.
8. Kubiela G., Diakowska D., Uchmanowicz I. Survival analysis of patients with acute coronary syndrome receiving comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawal) // *Kardiol. Pol.* 2022;80(3):315-321. DOI: 10.33963/KP.a2022.0035.
9. Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: Приказ Минздрава РФ от 29.03.2019 № 173н (редакция от 29.03.2019). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334441> (дата обращения: 18.05.2023).
10. Агеев Ф.Т., Акчурин Р.С., Буза В.В. и др. Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиологический вестник.* 2015;10(4):3-15.
11. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда // *Креативная кардиология.* 2014;2:71-80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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.

Дуничева Оксана Витальевна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»; ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рухдullaева Мадина Сулеймановна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибир-

REFERENCES

1. *Health Care in Russia. Statistical Digest* (2021). Moscow, 171 p. (In Russ.)
2. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. 2020. URL: <https://www.fedstat.ru> (accessed 18.05.2023).
3. Johansson S., Rosengren A., Young K., Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):53. DOI: 10.1186/s12872-017-0482-9.
4. Bodde M.C., van Hattem N.E., Abou R. et al. Myocardial infarction patients referred to the primary care physician after 1-year treatment according to a guideline-based protocol have a good prognosis. *Neth. Heart J.* 2019;27(11):550-558. DOI: 10.1007/s12471-019-01316-w.
5. Aronov D.M., Bubnova M.G., Pogosova G.V. The post-hospital stage in rehabilitation of patients with ischemic heart disease. *Heart.* 2005;4(2):103-107. (In Russ.)
6. Aronov D.M. (2013). *How to Be Healthy after an Infarction?* Moscow: Triada-X. 40 p. (In Russ.)
7. Bokeria L.A., Buziashvili Yu.P., Rabotnikov V.S. (2004). *Acute Coronary Syndrome. Possibilities of Diagnostics and Treatment.* Moscow: Publishing of A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health. 286 p. (In Russ.)
8. Kubiela G., Diakowska D., Uchmanowicz I. Survival analysis of patients with acute coronary syndrome receiving comprehensive coordinated care after myocardial infarction (KOS-Zawal). *Kardiol. Pol.* 2022;80(3):315-321. DOI: 10.33963/KP.a2022.0035.
9. On approval of the Procedure for outpatient follow-up of adults: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 29, 2019 No. 173n (as amended on March 29, 2019). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334441> (accessed 18.05.2023).
10. Ageev F.T., Akchurin R.S., Buza V.V. et al. Principles of out-patient monitoring of patients with cardiovascular disease. *Russian Cardiology Bulletin.* 2015;10(4):3-15. (In Russ.)
11. Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. Secondary prevention of myocardial infarction: state of art. *Creative Cardiology.* 2014;2:71-80. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Yulia 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.

Oksana V. Dunicheva – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary; Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Madina S. Rushdullaeva – Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0789-7215.

ский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0789-7215.

Слободян Ксения Михайловна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-5628-8785.

Кузнецова Ксения Вячеславовна – ординатор 2-го года обучения кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

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.

Kseniya M. Slobodyan – Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5628-8785.

Kseniya V. Kuznetsova – 2nd year resident, L.D. Sidorova Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

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.

Влияние новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов на активность главной (Mpro) и папаиноподобной (PLpro) протеаз SARS-CoV-2

Д.И. Поздняков, А.С. Чиряпкин, И.П. Кодониди

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является высококонтагиозным заболеванием со значительным риском развития осложнений вплоть до летального исхода. Разработка анти-SARS-CoV-2 препаратов началась практически сразу после идентификации вируса, при этом обозначились две перспективные фармакологические мишени – основная и папаиноподобная протеазы.

Цель. Оценка влияния новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов на активность протеаз SARS-CoV-2 *in vitro*.

Материалы и методы. Изучаемые вещества получали из коммерчески доступной 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты, которую гетероциклизовали до 2-алкил-6,7-диметокси-3,1-бензоксазин-4-онов с последующим взаимодействием с аминокислотами и дипептидами. Изменение активности вирусных протеаз оценивали спектрофотометрически с использованием соответствующих субстратов. В ходе исследования рассчитывали коэффициент полуингибиции IC_{50} .

Результаты. В ходе исследования было установлено, что полученные соединения проявляют выраженную ингибирующую активность по отношению как к основной, так и папаиноподобной протеазе SARS-CoV-2 с диапазоном IC_{50} 0.012–0.100 и 0.013–0.100 мкМ/мл соответственно. Наиболее выраженное действие установлено для соединения **3h** с фрагментом дипептида глицил-триптофан с изопропильным радикалом, которое снижало активность основной протеазы (IC_{50} 0.012 ± 0.005 мкМ/мл) и папаиноподобной протеазы (IC_{50} 0.013 ± 0.009 мкМ/мл).

Заключение. Соединение **3h**, содержащее изопропильный радикал и дипептид глицил-триптофан, может стать перспективным объектом для дальнейшего изучения и разработки на его основе нового противовирусного средства.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, основная протеаза, папаиноподобная протеаза, хиназолины.

Образец цитирования: Поздняков Д.И., Чиряпкин А.С., Кодониди И.П. Влияние новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов на активность главной (Mpro) и папаиноподобной (PLpro) протеаз SARS-CoV-2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):27-36. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-27-36

Поступила в редакцию 15.01.2023
Прошла рецензирование 23.01.2023
Принята к публикации 11.03.2023

Автор, ответственный за переписку
Поздняков Дмитрий Игоревич: Пятигорский медико-фармацевтического институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». 357532, г. Пятигорск, просп. Калинина, 11.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15.01.2023
Revised 23.01.2023
Accepted 11.03.2023

Corresponding author
Dmitry I. Pozdnyakov: Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of Volgograd State Medical University, 11, prosp. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Effect of new derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one with amino acid residues and dipeptide fragments on the activity of the main protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro) of SARS-CoV-2

D.I. Pozdnyakov, A.S. Chiriapkin, I.P. Kodonidi

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. A novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a highly contagious disease with a significant risk of complications up to mortality. The development of anti-SARS-CoV-2 drugs began almost immediately after the identification of the virus, while two promising pharmacological targets were identified: the main and papain-like proteases.

Aim. Evaluation of the effect of new derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one with amino acid residues and dipeptide fragments on the activity of SARS-CoV-2 proteases *in vitro*.

Materials and methods. The studied substances were obtained from commercially available 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid which were cyclized into 2-alkyl-6,7-dimethoxy-3,1-benzoxazine-4-ones, followed by reaction with amino acids and dipeptides. The changes in the activity of viral proteases were evaluated with spectrophotometry using the appropriate substrates. During the study, the half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) was calculated.

Results. As a result, it was found that the obtained compounds exhibit pronounced inhibitory activity with respect to both the main and papain-like protease of SARS-CoV-2 with an IC_{50} range of 0.012–0.100 and 0.013–0.100 $\mu\text{M}/\text{ml}$, respectively. The most pronounced effect was shown for the **3h** compound with a fragment of the glycyl-tryptophan dipeptide with the isopropyl radical, which reduced the activity of the main protease (IC_{50} 0.012 $\pm$ 0.005 $\mu\text{M}/\text{ml}$) and the papain-like protease (IC_{50} 0.013 $\pm$ 0.009 $\mu\text{M}/\text{ml}$).

Conclusion. Compound **3h** containing the isopropyl radical and the glycyl-tryptophan dipeptide may become a promising object for further study and development of a new antiviral agent based on it.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, main protease, papain-like protease, quinazolinones.

Citation example: Pozdnyakov D.I., Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P. Effect of new derivatives of 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one with amino acid residues and dipeptide fragments on the activity of the main protease (Mpro) and papain-like protease (PLpro) of SARS-CoV-2. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):27-36. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-27-36

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привела к пандемии и оказала существенное влияние на системы здравоохранения различных государств. Патологический процесс, вызываемый SARS-CoV-2, в значительной степени вариативен и может протекать в различных вариантах клинических проявлений: от бессимптомного течения до тяжелой формы заболевания, которая сопровождается рядом осложнений, такими как пневмония, «цитокиновый шторм», острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение легких [1]. Во многом непредсказуемый характер течения инфекционного процесса, а также высокий риск осложнений и летальности способствовал практически мгновенному старту научно-прикладных исследований, направленных на поиск новых анти-

INTRODUCTION

A novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has led to a pandemic and has had a significant impact on the healthcare systems of various states. The pathological process caused by SARS-CoV-2 is variable and can proceed in a wide range of clinical manifestations: from asymptomatic to severe, which is accompanied by several complications, such as pneumonia, the cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, acute lung injury [1]. The largely unpredictable nature of the infectious process, as well as the high risk of complications and mortality, contributed to the almost immediate start of scientific research aimed at finding new anti-SARS-CoV-2 drugs [2]. At the same time, two viral proteases were selected as pharmacological targets for new antiviral agents against SARS-CoV-2: the main protease (Mpro) and the papain-like protease

SARS-CoV-2 лекарственных препаратов [2]. При этом в качестве фармакологических мишеней для действия новых противовирусных средств против SARS-CoV-2 были выбраны две вирусных протеазы: главная протеаза (Mpro) и папаиноподобная протеаза (PLpro). Главная протеаза SARS-CoV-2 известна также как 3C-подобная протеаза (3CLpro). Mpro отвечает за индуцированный вирусом апоптотический сигнал, а PLpro – за удаление убиквитина и ISG15 из белков клетки-хозяина, что помогает коронавирусам уклоняться от врожденных иммунных реакций хозяина. Таким образом, ингибирующее воздействие на данные протеазы SARS-CoV-2 может снизить активность вирусной репликации и привести к нарушению регуляторных каскадных сигналов в инфицированных клетках [3].

Новыми анти-SARS-CoV-2 соединениями могут являться производные пиридина. Известно, что производные пиридина проявляют широкий спектр биологической активности. В частности, для некоторых представителей данного класса химических соединений было установлено выраженное противовирусное действие (зидовудин, ламивудин, трифлуридин, ацикловир), что нашло свое применение в медицинской практике лечения и профилактики вирусных заболеваний [4]. Среди производных пиридина можно выделить группу органических соединений, в структуре которых пиридиновый гетероцикл бензанилирован – производные хиназолинона [5]. Имеются обширные данные, указывающие, что производные хиназолинона обладают выраженными противовирусными свойствами, в частности против SARS-CoV-2. Так, производные хиназолинона способны ингибировать синтез РНК, обусловленный РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2. Также была отмечена низкая токсичность данных соединений [6]. Имеются данные, указывающие, что некоторые производные хиназолин-2,4-диона проявляют высокое сродство к Mpro вируса SARS-CoV-2 [7]. Кроме того, J.Y. Lee et al. (2021) показано, что производные 2-аминохиназолин-4(3H)-она снижали уровень инфицирования клеток линии Vero вирусами SARS-CoV-2 и MERS-CoV [8]. Также ингибировать репродукцию вируса SARS-CoV-2 способны производные 2-бензиламинохиназолина-4(3H)-она, причем эффективность данных соединений была выше аналогичной у ремдесивира, фармакокинетический профиль которого отличался высокой стабильностью. Так, для дериватов 2-бензиламинохиназолина-4(3H)-она не уста-

(PLpro). The main protease of SARS-CoV-2 is also known as 3C-like protease (3CLpro). Mpro is responsible for the virus-induced apoptotic signal, and PLpro is responsible for removing ubiquitin and ISG15 from host cell proteins, which helps coronaviruses evade host innate immune responses. Thus, the inhibitory effect on these proteases of SARS-CoV-2 can reduce the activity of viral replication and lead to impairment of regulatory signal transduction in infected cells [3].

New anti-SARS-CoV-2 compounds may be pyrimidine derivatives. Pyrimidine derivatives are known to exhibit a wide range of biological activity. In particular, for some representatives of this family of chemical compounds, a pronounced antiviral effect was established (zidovudine, lamivudine, trifluridine, acyclovir) which is used in medical practice for the treatment and prevention of viral diseases [4]. Among the pyrimidine derivatives, a group of organic compounds can be distinguished in the structure of which the pyrimidine heterocycle is benzanylated – these are quinazolinone derivatives [5]. There is an extensive evidence indicating that quinazolinone derivatives have pronounced antiviral properties, in particular against SARS-CoV-2. Thus, quinazolinone derivatives are able to inhibit RNA synthesis caused by the RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2. The low toxicity of these compounds was also noted [6]. There is evidence indicating that some derivatives of quinazoline-2,4-dione exhibit high affinity for Mpro of the SARS-CoV-2 virus [7]. In addition, Lee et al. (2021) showed that derivatives of 2-aminoquinazoline-4(3H)-one reduced the level of infection of Vero cells by SARS-CoV-2 and MERS-CoV viruses [8]. Also, derivatives of 2-benzylaminoquinazoline-4(3H)-one are able to inhibit the propagation of the SARS-CoV-2 virus, and the effectiveness of these compounds was higher than that of remdesivir, whose pharmacokinetic profile was highly stable. Thus, for 2-benzylaminoquinazoline-4(3H)-one derivatives, the interaction (induction-inhibition) with isoenzymes of the cytochrome P450 system has not been established [9]. In this regard, the development of new compounds with the quinazolinone ring is a promising direction for the search for highly effective antiviral agents, in particular, for the treatment of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

AIM OF THE RESEARCH

Evaluation of the potential inhibitory properties of new 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one derivatives in relation to the main and papain-like proteases of SARS-CoV-2.

новлено взаимодействие с изоферментами системы цитохрома P450 на уровне индукции-ингибиции [9]. В связи с этим разработка новых соединений с ядром хиназолинона является перспективным направлением для поиска высокоэффективных противовирусных средств, в частности для лечения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка потенциальных ингибирующих свойств новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она в отношении основной и папаиноподобной протеаз SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – новые производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов. Их получение осуществлялось из коммерчески доступной 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (98%, CAS номер: 5653-40-7, Acros Organics, Бельгия), которую на первом этапе синтеза гетероциклизовали до 2-алкил-6,7-диметокси-3,1-бензоксазин-4-онов (2a–2c) путем кипячения исходного соединения в избытке соответствующего ангидрида. Соединения 3a–3j получали путем взаимодействия синтезированных бензоксазинов (2a–2c) с глицином, глицил-глицином, глицил-лейцином и глицил-триптофаном в среде ЛУК (ледяная уксусная кислота) при добавлении 0.5 мл диметилформамида (ДМФА) (рис. 1).

Получение 2-фенил-6,7-диметокси-3,1-бензоксазин-4-она (2d) и 2-метил-6,7-диметокси-3,1-бензоксазин-4-она (2e) осуществлялось через стадию синтеза амидов (4a–4b) путем взаимодействия 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты с хлорангидридами. Далее синтез целевых соединений проводился аналогичным образом, как в случае соединений 3a–3j (рис. 2). Более подробно результаты синтеза описаны в [10].

Оценка ингибирующей активности полученных соединений в отношении главной протеазы SARS-CoV-2

20 мг исследуемого соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) до получения маточного раствора с концентрацией 1 мг/мл. Далее приготавливали серию двукратных разведений (растворитель – ДМСО) с конечным содержанием исследуемого соединения 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 и 7.8125 мкг/мл. В микропланшет вносили 20 мкМ Mpro SARS-CoV-2 (Sigma-Aldrich, Германия) в объеме 100 мкл, добавляли

MATERIALS AND METHODS

The objects of study are new 6,7-dimethoxyquinazoline-4(3H)-one derivatives with amino acid residues and dipeptide fragments. They were obtained from commercially available 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid (98%, CAS Registry Number 5653-40-7, Acros Organics, Belgium), which was cyclized into 2-alkyl-6,7-dimethoxy-3,1-benzoxazine-4-ones (2a–2c) by boiling the parent compound at the first stage of synthesis in excess of the appropriate anhydride. Compounds 3a–3j were obtained by reaction of synthesized benzoxazinones (2a–2c) with glycine, glycyl-glycine, glycyl-leucine and glycyl-tryptophan in GAA (glacial acetic acid) with the addition of 0.5 ml dimethylformamide (DMF) (Fig. 1).

The preparation of 2-phenyl-6,7-dimethoxy-3,1-benzoxazine-4-one (2d) and 2-methyl-6,7-dimethoxy-3,1-benzoxazine-4-one (2e) was carried out via the synthesis of amides (4a–4b) by reaction of 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid with acid chloride. Further, the synthesis of target compounds was carried out in the same way as in the case of compounds 3a–3j (Fig. 2). The synthesis results are described in more detail in [10].

Evaluation of the inhibitory effect of the obtained compounds on the main protease of SARS-CoV-2

The tested compound (20 mg) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to obtain a stock solution with a concentration of 1 mg/ml. Next, a two-fold dilution series (solvent – DMSO) was prepared with the final concentration of the compound of 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 and 7.8125 µg/ml. To a microplate, 20 µM of SARS-CoV-2 Mpro (Sigma-Aldrich, Germany) in a volume of 100 µl were added; 100 µl of a twofold-diluted solution of the tested compound was added. The resulting mixture was incubated for 10 minutes at a temperature of 37°C, after which a chromogenic peptide substrate Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-pNA (Sigma-Aldrich) was introduced into the analyzed medium at a final concentration of 40 µM and re-incubated for 20 minutes at a similar temperature regimen. Simultaneously, a control sample was placed with a solution of DMSO + SARS-CoV-2 Mpro + substrate and a blank with water for injection. The optical density of the obtained mixtures was recorded at 405 nm using an Infinite F50 microplate reader (Tecan, Austria). The degree of inhibition of enzymatic activity was calculated by the difference in the optical density of the test/control and blank sam-

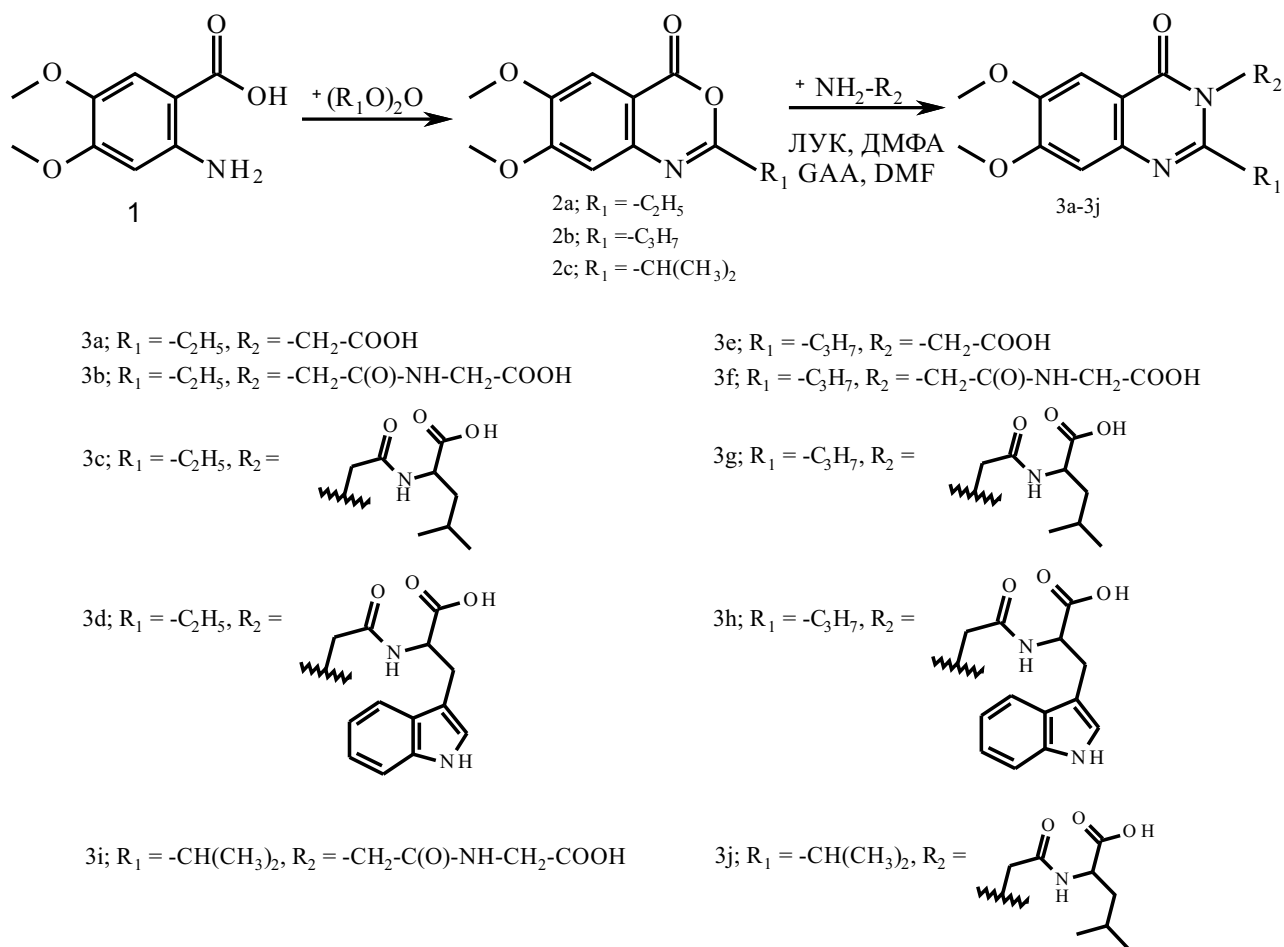


Рис. 1. Схема синтеза соединений 3а–3j (ЛУК – ледяная уксусная кислота; ДМФА – диметилформамид)
Fig. 1. Synthesis of compounds 3a–3j (GAA – glacial acetic acid; DMF – dimethylformamide)

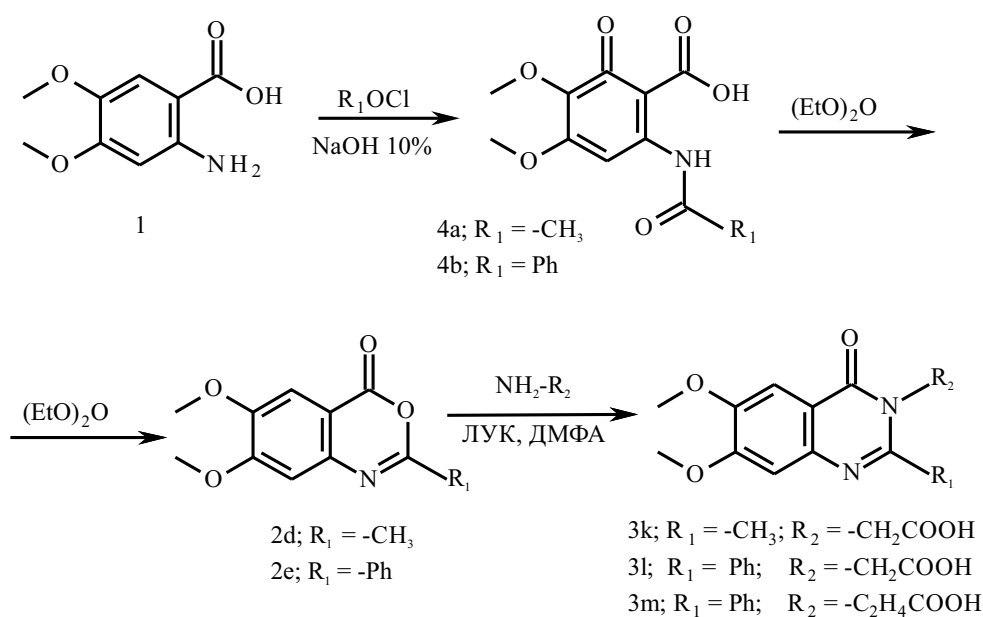


Рис. 2. Схема синтеза соединений 3к–3м (ЛУК – ледяная уксусная кислота; ДМФА – диметилформамид)
Fig. 2. Synthesis of 3k–3m compounds (GAA – glacial acetic acid; DMF – dimethylformamide)

100 мкл раствора двукратных разведений исследуемого соединения. Полученную смесь инкубировали 10 мин при температуре 37 °С, после чего в анализируемую среду вносили хромогенный пептидный субстрат Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-pNA (Sigma-Aldrich) в конечной концентрации 40 мкМ и повторно инкубировали 20 мин в аналогичном температурном режиме. Параллельно ставили контрольную пробу с раствором ДМСО + Mpro SARS-CoV-2 + субстрат и холостую пробу с водой для инъекций. Оптическую плотность полученных смесей регистрировали при 405 нм с использованием системы микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия). Степень ингибирования ферментативной активности рассчитывали по разнице оптической плотности опытной/контрольной и холостой проб в процентах. На основании полученных результатов строили кривую зависимости «ингибирующая активность – logC» и рассчитывали коэффициент полуингибиции (IC_{50}) в мкМ/мл методом пробит-анализа. Все тесты выполнены в триплетном варианте с расчетом $M \pm SEM$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) [11].

Оценка ингибирующей активности полученных соединений в отношении папаиноподобной протеазы SARS-CoV-2

20 мг исследуемого соединения растворяли в ДМСО до получения маточного раствора с концентрацией 1 мг/мл. Далее готовили серию двукратных разведений (растворитель – ДМСО) с конечным содержанием исследуемого соединения 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 и 7.8125 мкг/мл. В микропланшет вносили 20 мкМ PLpro SARS-CoV-2 (Sigma-Aldrich, Германия) в объеме 10 мкл, добавляли 10 мкл раствора двукратных разведений исследуемого соединения. Полученную смесь инкубировали 10 мин при температуре 37 °С, после чего в анализируемую среду вносили хромогенный субстрат PLpro ubiquitinated substrate (BPS Bioscience, Inc., США) в конечной концентрации 20 мкМ и доводили до 200 мкл буферным раствором 20 мМ HEPES pH 6.0 + 0.4 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) + 1 мМ дитиотреитол + 1% глицерин. Полученную смесь повторно инкубировали 60 мин в аналогичном температурном режиме. Параллельно ставили контрольную пробу с раствором ДМСО + PLpro SARS-CoV-2 + субстрат и холостую пробу с водой для инъекций. Оптическую плотность полученных смесей регистрировали при 450 нм с использованием системы микропланшетного ридера Infinite F50. Степень

ингибирования рассчитывали по разнице оптической плотности опытной/контрольной и холостой проб в процентах. На основании полученных результатов строили кривую зависимости «ингибирующая активность – logC» и рассчитывали коэффициент полуингибиции (IC_{50}) в мкМ/мл методом пробит-анализа. Все тесты выполнены в триплетном варианте с расчетом $M \pm SEM$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) [11].

Evaluation of the inhibitory effect of the obtained compounds on the papain-like protease of SARS-CoV-2

The tested compound (20 mg) was dissolved in DMSO to obtain a stock solution with a concentration of 1 mg/ml. Next, a twofold-dilution series (with DMSO as a solvent) was prepared with the final concentration of the test compound of 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625 and 7.8125 μ g/ml. To the microplate, 20 μ M of SARS-CoV-2 PLpro (Sigma-Aldrich, Germany) in a volume of 10 μ l were added; then, 10 μ l of a solution of twofold dilution of the test compound was added. The resulting mixture was incubated for 10 minutes at a temperature of 37°C. After that, a chromogenic ubiquitinated PLpro substrate (BPS Bioscience, Inc., USA) was introduced into the analyzed medium at a final concentration of 20 μ M and was made up to 200 μ l with a buffer solution of 20 mM HEPES pH 6.0 + 0.4 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) + 1 mM dithiotreitol + 1% glycerin. The resulting mixture was re-incubated for 60 minutes in a similar temperature regimen. Simultaneously, a control sample with a solution of DMSO + SARS-CoV-2 PLpro + substrate and a blank with water for injection were placed. The optical density of the obtained mixtures was recorded at 450 nm using an Infinite F50 microplate reader. The degree of inhibition of enzymatic activity was calculated by the difference in the optical density of the experimental/control and blank samples as a percentage. Based on the results obtained, the dependence inhibitory activity–logC curve was plotted and IC_{50} in μ M/ml was calculated using probit assay. All tests were performed as a triplicate series with the calculation of $M \pm SEM$ [1].

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the evaluation of the inhibitory activity of the synthesized compounds in relation to the main and papain-like proteases of SARS-CoV-2 are presented in Table 1. The basic structure of the analyzed compounds is shown in Fig. 3.

As Table 1 shows, the obtained compounds exhibit greater inhibitory effect on the papain-like protease. In addition, compounds **3e**, **3g** and **3h**

ингибирования ферментативной активности рассчитывали по разнице оптической плотности опытной/контрольной и холостой проб в процентах. На основании полученных результатов строили кривую зависимости «ингибирующая активность – $\log C$ » и рассчитывали коэффициент полуингибиции (IC_{50}) в мкМ/мл методом пробит-анализа. Все тесты выполнены в триплетном варианте с расчетом $M \pm SEM$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки ингибирующей активности синтезированных соединений в отношении основной и папаиноподобной протеазы SARS-CoV-2 представлены в табл. 1. Базовая структура анализируемых соединений представлена на рис. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, полученные соединения проявляли большую ингибирующую активность в отношении папаиноподобной протеазы. При этом соединения **3e**, **3g** и **3h** в ряду изучаемых оказывали максимально выраженный эффект. В то же время соединение **3h** значительно ингибировало активность Mpro, остальные соединения проявляли меньшую активность. Оценка влияния растворителя (ДМСО) на активность протеаз SARS-CoV-2 показало отсутствие значимого действия ДМСО на активность как Mpro, так и PLpro, что исключает воздействие растворителя на фармакологические свойства изучаемых веществ. Как

in a number of studied ones had the most pronounced effect. At the same time, the compound **3h** significantly inhibited the activity of Mpro, the rest compounds were less active. Evaluation of the effect of the solvent (DMSO) on the activity of SARS-CoV-2 proteases showed the absence of a significant influence of DMSO on the activity of both Mpro and PLpro, which excludes the effect of the solvent on the pharmacological properties of the substances studied. It is known that the development of new candidate molecules for inhibitors of viral SARS-CoV-2 proteases started almost immediately after the discovery of the virus structure. The first crystal structure of SARS-CoV-2 Mpro was determined in early 2020 in combination with inhibitor N3. In many ways, it was the structure of N3 that provided the search direction for new Mpro inhibitors [6]. Currently, ebiselen, tideglusib, shikonin, PX-12 and TDZD-8 are at the stage of preclinical and clinical trials. Of these, ebiselen was the strongest Mpro inhibitor with $IC_{50} = 0.67 \mu M$. Later, more active compounds were synthesized, for example, ligand **11r** ($IC_{50} = 0.18 \mu M$) [12]. Interestingly that the papain-like protease of SARS-CoV-2 is not as well studied as Mpro, which may be due to the nonspecific nature of the action of this enzyme [13].

It is worth noting that the synthesis of the leader compound **3h** is a relatively simple process in which commercially available reagents and low-toxic solvents are used, which allows further to

Таблица 1. Ингибирующая активность соединений 3a–3m в отношении Mpro и PLpro SARS-CoV-2

Table 1. Inhibitory effect of compounds 3a–3m on Mpro and PLpro of SARS-CoV-2

Соединение Compound	R_1	R_2	IC_{50} , мкМ/мл ($\mu M/ml$)	
			Mpro	PLpro
3a	Et	Гли / Gly	0.090 ± 0.008	0.080 ± 0.002
3b	Et	Гли-Гли / Gly-Gly	0.090 ± 0.008	0.070 ± 0.004
3c	Et	Гли-Лей / Gly-Ley	0.100 ± 0.007	0.070 ± 0.004
3d	Et	Гли-Три / Gly-Try	0.080 ± 0.009	0.050 ± 0.006
3e	n-P	Гли / Gly	0.062 ± 0.002	0.016 ± 0.001
3f	n-P	Гли-Гли / Gly-Gly	0.081 ± 0.005	0.025 ± 0.007
3g	n-P	Гли-Лей / Gly-Ley	0.032 ± 0.009	0.018 ± 0.001
3h	n-P	Гли-Три / Gly-Try	0.012 ± 0.005	0.013 ± 0.009
3i	i-P	Гли-Гли / Gly-Gly	0.098 ± 0.008	0.041 ± 0.001
3j	i-P	Гли-Лей / Gly-Ley	0.062 ± 0.004	0.074 ± 0.004
3k	Me	Гли / Gly	0.046 ± 0.001	0.023 ± 0.002
3l	Ph	Гли / Gly	0.090 ± 0.004	0.070 ± 0.007
3m	Ph	β -Ала / β -Ala	0.100 ± 0.007	0.100 ± 0.003
ДМСО / DMSO	–	–	1.79×10^3	1.95×10^3

Примечание. ДМСО – диметилсульфоксид.

Note. DMSO – dimethylsulfoxide.

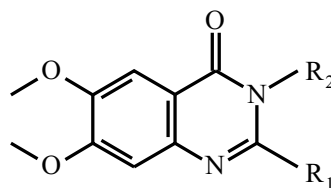


Рис. 3. Базовая структура анализируемых соединений
Fig. 3. Basic structure of the analyzed compounds

известно, разработка новых молекул-кандидатов ингибиторов вирусных протеаз SARS-CoV-2 стартовала практически сразу после определения строения вируса. Первая кристаллическая структура Mpro SARS-CoV-2 была определена в начале 2020 г. в комплексе с ингибитором N3. Во многом именно структура N3 определила вектор поиска новых ингибиторов Mpro [6]. В настоящее время на стадии доклинических и клинических испытаний находятся эбселен, тидеглусиб, шиконин, PX-12 и TDZD-8. Из них эбселен был самым сильным ингибитором Mpro с $IC_{50} = 0.67$ мкМ. В дальнейшем были синтезированы более активные соединения, например, лиганд **11r** ($IC_{50} = 0.18$ мкМ) [12]. Стоит отметить, что папаиноподобная протеаза SARS-CoV-2 является объектом не столь пристального изучения, как Mpro, что может быть связано с неспецифическим характером действия данного фермента [13].

Стоит отметить, что синтез соединения-лидера **3h** представляет собой в плане несложный процесс, в ходе которого используются коммерчески доступные реактивы и малотоксичные растворители, что позволяет в дальнейшем масштабировать методику получения перспективного вещества. При этом в структуре **3h** присутствует остаток глицил-триптофана, что может обуславливать у соединения церебропротекторные свойства [14]. Наличие церебропротекторной активности у соединения **3h** является важным дополнительным фармакологическим эффектом, способствующим защите центральной нервной системы (ЦНС) при возросшей вирусной нагрузке на организм, что особенно важно в контексте коррекции SARS-CoV-2-ассоциированного поражения ЦНС [15]. Тем самым соединение **3h**, содержащее изопропильный радикал и дипептид глицил-триптофан, можно рассматривать в качестве перспективного кандидата для разработки нового высокоэффективного противовирусного средства.

Таким образом, изучаемые производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она являются перспективными молекулами-кандидатами для

scale up the method for obtaining a promising substance. At the same time, a glycyL-tryptophan residue is present in the **3h** structure, which may cause cerebroprotective effect of the compound [14]. The presence of cerebroprotective activity of the compound **3h** is an important additional pharmacological effect that contributes to the protection of the central nervous system (CNS) in the setting of increased viral load, which is especially important in the context of correction of SARS-CoV-2-associated CNS damage [15]. Thus, the compound **3h** containing the isopropyl radical and the glycyL-tryptophan dipeptide can be considered as a promising candidate for the development of a new highly effective antiviral drug.

Thus, the studied derivatives of 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one are promising candidate molecules for the further development of anti-SARS-CoV-2 drugs, since the inhibitory activity of these compounds against viral proteases exceeds current analogues, the activity of which is described in the literature.

CONCLUSION

Several new derivatives of 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one containing amino acid residues and peptide fragments have been synthesized. They have shown strong inhibitory effect on the main and papain-like proteases of SARS-CoV-2. Thus, these compounds can be considered as candidates for the development of anti-COVID-19 drugs, while the most promising of a number of substances being evaluated is **3h** compound, with the isopropyl substituent and the glycyL-tryptophan dipeptide in its structure.

Financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 20-315-90060 (synthesis of the analyzed compounds).

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

дальнейшей разработки анти-SARS-CoV-2 препаратов, поскольку ингибирующая активность данных соединений в отношении вирусных протеаз превосходит существующие аналоги, активность которых описана в соответствующих литературных источниках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирован ряд новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и пептидов, которые показали высокую ингибирующую активность по отношению к главной и папаиноподобной протеазам SARS-CoV-2. Таким образом, данные соединения можно рассматривать в качестве канди-

датов для разработки лекарственных средств против новой коронавирусной инфекции, при этом наиболее перспективным из ряда оцениваемых веществ является соединение **3h**, имеющее в структуре изопропилный заместитель и дипептид глицил-триптофан.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-315-90060 (синтез анализируемых соединений).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pitsillou E., Liang J., Ververis K. et al. Identification of small molecule inhibitors of the deubiquitinating activity of the SARS-CoV-2 papain-like protease: *in silico* molecular docking studies and *in vitro* enzymatic activity assay // *Front. Chem.* 2020;8:623971. DOI: 10.3389/fchem.2020.623971.
2. Abdelmonsef A., Amal I., Mosallam A. et al. Synthesis and *in silico* docking study of some new quinazolin-2,4-diones targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease: a search for anti-COVID19 drug candidates // *Egypt. J. Chem.* 2022. DOI: 10.21608/ejchem.2022.117407.5296.
3. Jin Z., Du X., Xu Y. et al. Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors // *Nature*. 2020;582(7811):289-293. DOI: 10.1038/s41586-020-2223-y.
4. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // *J. Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
5. Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений // *Juvenis scientia*. 2022;8(5):16-30. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30.
6. Bhowmick S., AlFaris N.A., ALTamimi J.Z. et al. Identification of bio-active food compounds as potential SARS-CoV-2 PL^{pro} inhibitors-modulators via negative image-based screening and computational simulations // *Comput. Biol. Med.* 2022;145:105474. DOI: 10.1016/j.compbimed.2022.105474.
7. Drożdżal S., Rosik J., Lechowicz K. et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment // *Drug Resist. Updat.* 2021;59:100794. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100794.
8. Lee J.Y., Shin Y.S., Jeon S. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminoquinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potential SARS-CoV-2 and MERS-CoV treatments // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021;39:127885. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127885.
9. Lee J.Y., Shin Y.S., Jeon S. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-benzylaminoquinazolin-4(3*H*)-one derivatives as a potential treatment for SARS-CoV-2 //

REFERENCES

1. Pitsillou E., Liang J., Ververis K. et al. Identification of small molecule inhibitors of the deubiquitinating activity of the SARS-CoV-2 papain-like protease: *in silico* molecular docking studies and *in vitro* enzymatic activity assay. *Front. Chem.* 2020;8:623971. DOI: 10.3389/fchem.2020.623971.
2. Abdelmonsef A., Amal I., Mosallam A. et al. Synthesis and *in silico* docking study of some new quinazolin-2,4-diones targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease: a search for anti-COVID19 drug candidates. *Egypt. J. Chem.* 2022. DOI: 10.21608/ejchem.2022.117407.5296.
3. Jin Z., Du X., Xu Y. et al. Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-293. DOI: 10.1038/s41586-020-2223-y.
4. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020;109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
5. Chiriapkin A.S. Review of pyrimidine derivatives as pharmacologically active compounds. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):16-30. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. (In Russ.)
6. Bhowmick S., AlFaris N.A., ALTamimi J.Z. et al. Identification of bio-active food compounds as potential SARS-CoV-2 PL^{pro} inhibitors-modulators via negative image-based screening and computational simulations. *Comput. Biol. Med.* 2022;145:105474. DOI: 10.1016/j.compbimed.2022.105474.
7. Drożdżal S., Rosik J., Lechowicz K. et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist. Updat.* 2021;59:100794. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100794.
8. Lee J.Y., Shin Y.S., Jeon S. et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminoquinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potential SARS-CoV-2 and MERS-CoV treatments. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021;39:127885. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127885.
9. Lee J.Y., Shin Y.S., Jeon S. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-benzylaminoquinazolin-4(3*H*)-one derivatives as a potential treatment for SARS-CoV-2.

- Bull. Korean Chem. Soc. 2022;43(3):412-416. DOI: 10.1002/bkcs.12470.
10. Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Glushko A.A. Synthesis, *in vitro* and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3h)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Chimica Techno Acta*. 2022;9(2):20229204. DOI: 10.15826/chim-tech.2022.9.2.04.
 11. Banerjee R., Perera L., Viranda Tillekeratne L.M. Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors // *Drug Discov. Today*. 2021;26(3):804-816. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.005.
 12. Singh N., Villoutreix B.O. Resources and computational strategies to advance small molecule SARS-CoV-2 discovery: Lessons from the pandemic and preparing for future health crises // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021;19:2537-2548. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.059.
 13. Rothan H.A., Teow T.C. Cell-based high-throughput screening protocol for discovering antiviral inhibitors against SARS-CoV-2 main protease (3CLpro) // *Mol. Biotechnol.* 2021;63(3):240-248. DOI: 10.1007/s12033-021-00299-7.
 14. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю. и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):92-100. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100.
 15. Nagu P., Parashar A., Behl T., Mehta V. CNS implications of COVID-19: a comprehensive review // *Rev. Neurosci.* 2020;32(2):219-234. DOI: 10.1515/rev-neuro-2020-0070.
- Bull. Korean Chem. Soc. 2022;43(3):412-416. DOI: 10.1002/bkcs.12470.
10. Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Pozdnyakov D.I., Glushko A.A. Synthesis, *in vitro* and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3h)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Chimica Techno Acta*. 2022;9(2):20229204. DOI: 10.15826/chim-tech.2022.9.2.04.
 11. Banerjee R., Perera L., Viranda Tillekeratne L.M. Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Drug Discov. Today*. 2021;26(3):804-816. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.005.
 12. Singh N., Villoutreix B.O. Resources and computational strategies to advance small molecule SARS-CoV-2 discovery: Lessons from the pandemic and preparing for future health crises. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021;19:2537-2548. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.04.059.
 13. Rothan H.A., Teow T.C. Cell-based high-throughput screening protocol for discovering antiviral inhibitors against SARS-CoV-2 main protease (3CLpro). *Mol. Biotechnol.* 2021;63(3):240-248. DOI: 10.1007/s12033-021-00299-7.
 14. Gromova O.A., Pronin A.V., Torshin I.Yu. et al. Neurotrophic and antioxidant potential of neuropeptides and trace elements. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):92-100. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100. (In Russ.)
 15. Nagu P., Parashar A., Behl T., Mehta V. CNS implications of COVID-19: a comprehensive review. *Rev. Neurosci.* 2020;32(2):219-234. DOI: 10.1515/rev-neuro-2020-0070.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поздняков Дмитрий Игоревич – канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, Россия. ORCID: 0000-0002-5595-8182.

Чиряпкин Алексей Сергеевич – преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, Россия. ORCID: 0000-0001-8207-2953.

Кодониди Иван Панайотович – д-р фармацевт. наук, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Пятигорск, Россия. ORCID: 0000-0003-1333-3472.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Pozdnyakov – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5595-8182.

Alexey S. Chiriapkin – Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8207-2953.

Ivan P. Kodonidi – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1333-3472.

Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Д.С. Руюткин¹, Л.А. Руюткина¹, Л.В. Щербакова²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Большая частота артериальной гипертензии (АГ) в популяции, ее тесная связь с менопаузой и нарушениями углеводного обмена с акцентом на прогностическую роль гликемии натощак (ГН) для сахарного диабета 2-го типа привлекает внимание к фенотипу формирования метаболического синдрома (МС) в перименопаузе в зависимости от наличия АГ без дисгликемии.

Цель исследования. Оценить ассоциации уровней артериального давления (АД) и ГН при формировании инсулинрезистентного менопаузального МС в когорте нормогликемических женщин 35–59 лет с АГ и нормотензивных.

Материалы и методы. В перименопаузальной когорте женщин 35–59 лет без дисгликемии ($n = 88$) 58 женщин имели АГ, 30 были нормотензивными. Определены: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровни АД, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), инсулина, фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола, ГН, индексы TyG и семейства НОМА2 (НОМА2-IR и НОМА2-%В). С помощью SPSS (версия 17) оценивали медиану (25; 75 %); межгрупповые различия по критерию Манна – Уитни; проводили корреляционные анализы: по Спирмену (R) и частичный (partial correlation – R_{pc}) для нивелирования влияния возраста.

Результаты. Выявлены значимые ассоциации уровней систолического АД (САД) и ГН, прямые и опосредованные через липидные (ТГ и ХС-ЛПВП) и антропометрические (ОТ) параметры МС, при этом большинство корреляционных связей были лишь частично возраст-зависимы. Среди указанных параметров, медиаторов инсулинорезистентности, наиболее выражены ассоциации САД и ГН с ОТ; именно ОТ стабильно коррелирует с индексами инсулинорезистентности, теснее с TyG. Корреляционные отношения уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$) актуальны и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$); с ними, а также с уровнями инсулина и длительностью постменопаузы коррелирует ГН. Уровни АД, особенно систолического, образуют корреляции с индексами инсулинорезистентности, более стабильные с неинсулиновым индексом TyG, в отличие от возраст-зависимых связей с НОМА2-IR.

Заключение. Обширность выявленных корреляционных связей уровней АД и ГН с маркерами и факторами формирования менопаузального МС, включая отношения АД с индексами НОМА2-IR и особенно TyG, отражает его инсулинрезистентную патогенетическую основу. Наряду с этим значимые стабильные корреляционные отношения длительности постменопаузы с ГН отражают высокий риск прогрессирования к дисгликемии в анализируемом фенотипе метаболического синдрома и позволяют рассматривать менопаузу как уникальный фактор, способствующий быстрой кластеризации МС у женщин, определяя интерес к уточнению его траекторий формирования.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, перименопауза, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, индекс TyG, индексы семейства НОМА2, гликемия натощак.

Образец цитирования: Руюткин Д.С., Руюткина Л.А., Щербакова Л.В. Фенотип формирования метаболического синдрома в перименопаузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):37-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53

Поступила в редакцию 15.06.2023
Прошла рецензирование 25.06.2023
Принята к публикации 10.07.2023

Автор, ответственный за переписку
Руюткина Людмила Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: larut@list.ru

Received 15.06.2023
Revised 25.06.2023
Accepted 10.07.2023

Corresponding author
Lyudmila A. Ruyatkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: larut@list.ru

The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension

D.S. Ruyatkin¹, L.A. Ruyatkina¹, L.V. Shcherbakova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The high incidence of arterial hypertension (AH) in the population, its close association with menopause and disorders of carbohydrate metabolism with an emphasis on the predictive role of fasting glycemia (FG) for type 2 diabetes mellitus draws attention to the phenotype of the formation of metabolic syndrome (MS) in perimenopause depending on the presence of hypertension without dysglycemia.

Aim of the research. To evaluate the associations between blood pressure (BP) levels and FG during the formation of insulin resistant menopausal MS in a cohort of normoglycemic women aged 35–59 years with AH and normotensive.

Materials and methods. In the perimenopausal cohort of women aged 35–59 years without dysglycemia ($n = 88$), 58 women had hypertension, 30 were normotensive. The following were determined: body mass index (BMI), waist circumference (WC), levels of BP, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), insulin, follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol, FG, TyG and HOMA2 family (HOMA2-IR and HOMA2-%B) indices. Using SPSS (version 17), we estimated the median (25; 75%); intergroup differences according to the Mann-Whitney test; then, the correlation analyses were carried out: according to Spearman (R) and partial (R_{pc}) to level the influence of age.

Results. Significant associations of systolic BP (SBP) and FG levels, direct and mediated through lipid (TG and HDL-C) and anthropometric (WC) parameters of MS, were revealed with most of the correlations being only partially age-dependent. Among these parameters, the mediators of insulin resistance, the associations of SBP and FG with WC are the most pronounced; it is WC that stably correlates with insulin resistance indices, more specifically with TyG. The correlations of TG levels with HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) are also relevant when the influence of age is leveled ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$); with them, as well as with the levels of insulin and the duration of postmenopause, FG correlates. BP levels, especially systolic, form correlations with insulin resistance indices, more stable with non-insulin TyG index, in contrast to age-dependent relationships with HOMA2-IR.

Conclusion. The extensiveness of the revealed correlations between BP and FG levels with markers and factors for the formation of menopausal MS, including the relation of BP with HOMA2-IR indices and especially TyG, reflects its insulin resistant pathogenetic basis. Along with this, significant stable correlations of the duration of postmenopause with FG reflect a high risk of progression to dysglycemia in the analyzed phenotype of metabolic syndrome and allow us to consider menopause as a unique factor contributing to the rapid clustering of MS in women, determining the interest in clarifying its formation trajectories.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, perimenopause, insulin resistance, arterial hypertension, TyG index, HOMA2 family indices, fasting glycemia.

Citation example: Ruyatkin D.S., Ruyatkina L.A., Shcherbakova L.V. The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):37-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-37-53

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся сочетанием основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и диабета 2-го типа (СД2): проатерогенной дислипидемии (ДЛП), повышенного артериального давления (АД), дисгликемии и абдоминального ожирения. Каждый фактор риска имеет независимое действие, но в совокупности они становятся

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a clinical condition characterized by a combination of major risk factors for cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM): proatherogenic dyslipidemia (DLP), high blood pressure (BP), dysglycemia, and abdominal obesity. Each risk factor has an independent effect, but together they become synergistic, doubling the risk of CVD and causing a 1.5-fold increase in all-cause mortality [1]. One of the main

синергетическими, удваивая риск развития ССЗ и вызывая увеличение смертности от всех причин в 1.5 раза [1]. Одним из основных звеньев патогенеза, ускоряющих этот путь, является инсулинорезистентность (ИР) [2].

Кластер МС, определяемый как совокупность трех и более компонентов, предполагает наличие разных его фенотипов, каждый из которых является фактором риска кардиометаболических заболеваний (КМЗ). Отдельные компоненты МС одинаковы у женщин и мужчин, однако существуют гендерные различия в том, как и когда эти компоненты проявляются, т.е. мужчины и женщины на протяжении всей жизни испытывают разные траектории кардиометаболического риска (КМР) [3]. Так, с возрастом у женщин отмечено более выраженное увеличение распространенности МС по сравнению с мужчинами [4] из-за резкого увеличения заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) и СД2 после менопаузы с последующим их совместным вкладом в дисфункцию эндотелия, что способствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [5].

Наличие уникального дополнительного фактора риска для женщин, менопаузы, определяет менопаузальный фенотип МС. Его формирование имеет свою траекторию, тесно связанную с изменением функционального состояния оси «гипофиз – яичники»: от пременопаузы к собственно менопаузе и постменопаузе. Пременопауза может наступать за 5–10 лет до менопаузы, физиологический возрастной диапазон которой определен как 45–55 лет при среднем возрасте 51.3 года [6]. Менопауза является потенциальным фактором риска развития ИР независимо от возраста, вероятно, из-за снижения уровня эстрогенов. При этом ИР и связанные с ней метаболические нарушения: ДЛП, нарастание массы тела (оцененное по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ)) и снижение толерантности к глюкозе – имеют тенденцию к резкому росту с наступлением менопаузы [7].

Одним из первых среди вариантов МС описан фенотип гипертриглицеридемического ожирения, или фенотип гипертриглицеридемической талии (увеличенная ОТ у мужчин и женщин в сочетании с уровнем триглицеридов (ТГ) > 1.77 ммоль/л), расцененный как интегративное зеркало признаков синдрома [8]. В то же время основным компонентом кластера считают АГ [9]; она тесно патофизиологически связана с МС через ИР и ожирение. АГ представляет собой ведущий фактор риска, ответственный за повышение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [10].

components of pathogenesis that accelerates this pathway is insulin resistance (IR) [2].

The MS cluster, defined as a combination of three or more components, suggests the presence of its different phenotypes, each of which is a risk factor for cardiometabolic diseases (CMD). The individual components of MS are the same in women and men, but there are gender differences in how and when these components appear, i.e. men and women experience different trajectories of cardiometabolic risk (CMR) throughout the life course [3]. Thus, with age, women showed a more significant increase in the prevalence of MS compared with men [4] due to a sharp increase in the incidence of arterial hypertension (AH) and T2DM after menopause, with their subsequent joint contribution to endothelial dysfunction, which supports the development of coronary artery disease (CAD) [5].

The presence of a unique additional risk factor for women, menopause, defines the menopausal MS phenotype. Its formation has its own trajectory, closely related to the change in the functional state of the pituitary-ovaries axis: from premenopause to menopause and postmenopause. Premenopause can occur 5–10 years before menopause, the physiological age range of which is defined as 45–55 years with an average age of 51.3 years [6]. Menopause is a potential risk factor for IR regardless of age, probably due to a decrease in estrogen levels. At the same time, IR and related metabolic disorders: DLP, body weight gain (assessed by body mass index (BMI) and waist circumference (WC)) and decreased glucose tolerance tend to rise dramatically with the onset of menopause [7].

One of the first variants of MS described the phenotype of hypertriglyceridemic obesity, or the hypertriglyceridemic-waist phenotype (increased WC in men and women in combination with a triglyceride (TG) level > 1.77 mmol/l), regarded as an integrative mirror of the signs of the syndrome [8]. At the same time, AH is considered to be the main component of the cluster [9]; from the standpoint of pathophysiology, it is closely associated with MS via IR and obesity. AH is a leading risk factor responsible for increased cardiovascular mortality and morbidity [10].

In this regard, the relationship between AH and carbohydrate metabolism disorders (CHMD) in perimenopause is of interest. A number of epidemiological studies have shown that the prevalence of T2DM in postmenopausal women, along with its significant increase in comparison with premenopausal women (19.4 and 12.1%, respectively; $p < 0.05$), was most strongly associated with BP levels (odds ratio

В этой связи представляет интерес взаимосвязь АГ с нарушениями углеводного обмена (НУО) в перименопаузе. В ряде эпидемиологических исследований показано, что распространенность СД2 в постменопаузе, наряду с ее значимым увеличением в сравнении с пременопаузой (соответственно 19.4 и 12.1 %; $p < 0.05$), наиболее сильно ассоциировалась с уровнями АД (отношение шансов (ОШ) = 1.521; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1.234–1.875; $p < 0.001$) [11]. При этом влияние АГ на возникновение и выраженность МС и других факторов риска ССЗ у женщин в перименопаузе изучено мало [12]. Поскольку общий сердечно-сосудистый риск сосуществования АГ и СД2 представляет собой комбинированный или даже мультипликативный риск для каждого заболевания [13], не вызывает сомнений необходимость выделения специфических вариантов преметаболического синдрома с акцентом на параметры ИР в перименопаузе. Особое внимание привлекает фенотип формирования МС, изначально включающий АГ без НУО.

Для выявления инсулинорезистентности используют различные суррогатные индексы, коррелирующие с ее золотым стандартом – трудоемким эугликемическим клэмпом. В последнее время преимущество отдается неинсулиновым индексам, среди которых как альтернативный биомаркер ИР был идентифицирован индекс триглицериды-глюкоза (TyG). Представлены надежные статистические данные, свидетельствующие о том, что индекс TyG связан с развитием и прогнозом ССЗ [14] и метаболического синдрома [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ассоциации уровней АД и гликемией натощак (ГН) при формировании инсулинорезистентного менопаузального метаболического синдрома в когорте женщин 35–59 лет без дисгликемии, с артериальной гипертензией и нормотензивных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое поперечное когортное исследование в рамках профилактического осмотра в медсанчасти аэропорта Толмачево включено 88 женщин 35–59 лет: из них 30 нормотензивных, 58 имели АГ. Критерии исключения: НУО и другие эндокринные заболевания; ранее диагностированные ИБС, хроническая сердечная недостаточность; указания в анамнезе на перенесенные острые сердечно-сосудистые осложнения;

(OR) = 1.521; 95% confidence interval (CI) = 1.234–1.875, $p < 0.001$) [11]. At the same time, the influence of AH on the occurrence and severity of MS and other risk factors for CVD in perimenopausal women have been little studied [12]. Since the total cardiovascular risk of AH and T2DM is a combined or even multiplicative risk for each disease [13], there is no doubt that it is necessary to identify specific variants of premetabolic syndrome with an emphasis on IR parameters in perimenopause. Particular attention is drawn to the MS formation phenotype which initially includes AH without CHMD.

Various surrogate indices are used to detect insulin resistance, correlating with its gold standard, the labor-intensive euglycemic clamp. Recently, preference has been given to non-insulin indices, among which the triglyceride-glucose (TyG) index has been identified as an alternative biomarker for IR. Reliable statistical data are presented indicating that the TyG index is associated with the development and prognosis of CVD [14] and metabolic syndrome [15].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate associations between BP levels and fasting glycemia (FG) during the formation of insulin resistant menopausal metabolic syndrome in a cohort of women aged 35–59 years without dysglycemia, with arterial hypertension and normotensive.

MATERIALS AND METHODS

A single-center cross-sectional cohort study included 88 women aged 35–59 years as part of a preventive examination at the medical unit of Tolmachevo Airport: 30 of them were normotensive, 58 had AH. Exclusion criteria: CHMD and other endocrine diseases; previously diagnosed CAD, chronic heart failure; cardiovascular complications in a history; heart rhythm and conduction disorders; menopause hormone therapy; exacerbation of concomitant diseases.

Thirty apparently healthy women without AH at the age of 43.00 (40.00; 46.25) years without hereditary taint of CVD and CHMD formed group 1. Group 2 included 58 women aged 50.00 (43.75; 53.00) years with AH duration of 3.21 (1.00; 5.00) years without regular antihypertensive therapy with hereditary taint of CVD of 75%. Patients with AH, except for antihypertensive therapy, did not received any other treatment.

The examined women had a different functional state of the ovaries: 43% were postmenopausal, its duration was 1.64 (0.00; 2.00) years; while in group 1, menopause was recorded in 6 (20.0%) women, in group 2 – in 32 (55.2%). Note that some

нарушения ритма и проводимости; менопаузальная гормональная терапия; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Тридцать условно здоровых женщин без АГ в возрасте 43.00 (40.00; 46.25) года без наследственной отягощенности по ССЗ и НУО составили группу 1. В группу 2 были включены 58 женщин в возрасте 50.00 (43.75; 53.00) года с длительностью АГ 3.21 (1.00; 5.00) года без регулярной антигипертензивной терапии с наследственной отягощенностью по ССЗ в 75 %. Пациентки с АГ, кроме гипотензивной терапии, никакого другого лечения не принимали.

Обследованные женщины имели различное функциональное состояние яичников: 43 % были в постменопаузе, ее длительность составила 1.64 (0.00; 2.00) года; при этом в группе 1 менопауза зафиксирована у 6 (20.0 %) женщин, в группе 2 – у 32 (55.2 %). Отметим, что часть женщин находилась в перименопаузе, включая позднюю пременопаузу и раннюю постменопаузу, что характеризуется повышением уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 мЕд/л [16].

Определяли ИМТ, ОТ. Показатели ГН в капиллярной крови оценивались дважды глюкозооксидазным методом, в анализ включались средние показатели; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом, инсулин, ФСГ и эстрадиол (Е2) – иммуоферментным методом на анализаторе IMMULITE 2000XPi. Индексы HOMA2-IR и HOMA2-%B рассчитывали по инсулину с помощью HOMA2-calculator; индекс TyG рассчитывали по формуле: $TyG = \ln [TG \times FG / 2]$, где $\ln$ – логарифм; ТГ – триглицериды натощак (мг/дл); ГН – гликемия натощак (мг/дл) [17].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с ненормальностью распределения непрерывных показателей данные представлены в виде Me (25; 75 %), где Me – медиана, 25 и 75 – квартили 1-й и 3-й. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни (MW). Для выявления зависимостей использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена) критерий. Для нивелирования влияния возраста применили частичную корреляцию (partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значи-

women were in perimenopause, including late premenopause and early postmenopause which is characterized by increased levels of follicle-stimulating hormone (FSH) > 25 mU/l [16].

BMI, WC were determined. FG parameters in capillary blood were evaluated twice using glucose oxidase method, the analysis included average parameters; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and TG were determined by enzymatic colorimetric method, insulin, FSH and estradiol (E2) were determined by enzyme immunoassay using an IMMULITE 2000XPi immunoassay system. HOMA2-IR and HOMA2-%B indices were calculated by insulin using a HOMA2-calculator; the TyG index was calculated by the formula: $TyG = \ln [TG \times FG / 2]$, where $\ln$ is the logarithm; TG is fasting triglycerides (mg/dl); FG is fasting glycemia (mg/dl) [17].

Statistical data processing was performed using SPSS software (version 13). Testing for normality of the distribution was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Due to the non-normality of the distribution of continuous indicators, the data are presented as Me (25; 75%), where Me is the median, 25 and 75 are the 1st and 3rd quartiles. Significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U-test (MW). Correlation (Spearman's rank correlation) analysis was used to identify dependencies. To level the influence of age, a partial correlation was used. In the statistical analysis procedures, significance level for rejecting the null hypothesis (p) was taken equal to 0.05.

The study was performed in compliance with the ethical principles for scientific medical research involving humans, set forth in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, and in accordance with the ethical norms and rules provided for by Bulletin of the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation No. 3 of 2002 On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Humans. The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University.

RESULTS

A comparative analysis of two subgroups within the examined cohort (Table 1) reflects significant differences in most parameters. Thus, women of group 2 were older, in addition to the levels of BP forming the group they had higher anthropometric parameters, lipid and FG levels. At the same time, anthropometric and lipid characteristics in group 1 did not completely fit into the reference limits. The FG levels in both groups reflected normoglycemia

мости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0.05.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и в соответствии с этическими нормами и правилами, предусмотренными бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ двух подгрупп в рамках обследованной когорты (табл. 1) отражает значимые отличия большинства параметров. Так, женщины группы 2 были старше, кроме формирующих группу уровней АД имели более высокие антропометрические показатели, уровни липидов и ГН. При этом антропометрические и липидные характеристики в группе 1 полностью не укладывались в референсные пределы. Уровни ГН в обеих группах отражали нормогликемию при сравнимых показателях инсулинемии, а также индекса HOMA2-%B. Однако в группе 2 параметры гликемии были значимо

with comparable values of insulinemia, as well as HOMA2-%B. However, in group 2, glycemic parameters were significantly ($p = 0.011$) higher compared to women without AH, although they were within the reference values. Insulin resistance indices: insulin (HOMA2-IR) and non-insulin (TyG) also in the presence of AH were higher than those in group 1.

The functional state of the pituitary-ovaries axis was assessed by the levels of FSH and E2. Hormonal parameters in groups 1 and 2 (FSH – 9.10 (5.40; 49.33) and 32.75 (6.85; 74.58) mU/l, $p = 0.06$ and E2 – 280.76 (73.40; 442.75) and 73.40 (73.40; 269.25) pg/ml, $p > 0.05$, respectively) were comparable, which is explained by the age range with a large variability in FSH and estradiol levels depending on the period of the menopausal transition [18], i.e. the examined women were at different stages of the perimenopausal continuum, which determines the correlation analysis in the matrix of the generalized cohort (groups 1 + 2).

The Spearman analysis (R), as well as partial correlation (R_{pc}) to level the influence of age, revealed the presence of significant associations of systolic BP (SBP) and FG levels, both direct and indirect via lipid and anthropometric parameters while most of the correlations were only partly dependent on age (Fig. 1). Diastolic BP (DBP) levels, forming significant and SBP-like correlations with WC and BMI ($R = 0.418$; 0.333 ; $p < 0.002$, respectively), have no correlations with FG, insulin, and duration of postmeno-

Таблица 1. Сравнение клинико-метаболических и гормональных показателей в группах женщин 35–59 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии, Ме (25; 75 %)

Table 1. Comparison of clinical, metabolic and hormonal parameters in groups of women aged 35–59 depending on the presence of arterial hypertension, Me (25; 75%)

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 30)	Группа 2 / Group 2 (n = 58)	p_{1-2}
Возраст, лет / Age, years	43.00 (40.00; 46.25)	50.00 (43.75; 53.00)	0.001
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	25.30 (22.42; 27.39)	30.60 (26.33; 34.30)	<0.001
ОТ, см / WC, cm	76.50 (70.25; 83.25)	89.50 (79.00; 99.00)	<0.001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	120.00 (120.00; 130.00)	142.50 (130.00; 160.00)	<0.001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80.00 (70.00; 80.00)	90.00 (80.00; 100.00)	<0.001
ХС-ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.00 (1.00; 1.03)	0.92 (0.84; 1.00)	<0.001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1.75 (1.49; 2.13)	2.30 (2.00; 2.500)	<0.001
ГН, ммоль/л FG, mmol/l	3.60 (3.40; 4.33)	4.20 (3.60; 4.70)	0.011
Инсулин, мкЕд/мл Insulin, μ U/ml	5.30 (3.80; 7.00)	7.30 (5.15; 12.28)	>0.05
TyG, усл. ед. / TyG, AU	8.58 (8.33; 8.80)	8.93 (8.66; 9.17)	<0.001
HOMA2-%B	143.24 (110.50; 168.38)	158.50 (114.60; 191.40)	>0.05
HOMA2-IR	1.29 (0.59; 1.27)	2.14 (0.89; 2.72)	0.005

П р и м е ч а н и е . ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ГН – гликемия натощак; TyG – индекс триглицериды-глюкоза.

Note . BMI – body mass index; WC – waist circumference; SBP, DBP – systolic and diastolic blood pressure, respectively; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; FG – fasting glucose; TyG – triglyceride-glucose index; AU – arbitrary units.

($p = 0.011$) выше по сравнению с женщинами без АГ, хотя и находились в пределах референсных значений. Индексы инсулинорезистентности: инсулиновый (НОМА2-IR) и неинсулиновый (TyG) – также при наличии АГ были выше соответствующих в группе 1.

Функциональное состояние оси «гипофиз – яичники» было оценено по уровням ФСГ и Е2. Гормональные показатели в группах 1 и 2 (ФСГ – 9.10 (5.40; 49.33) и 32.75 (6.85; 74.58) мЕд/л, $p = 0.06$ и Е2 – 280.76 (73.40; 442.75) и 73.40 (73.40; 269.25) пг/мл, $p > 0.05$ соответственно) были сравнимы, что объяснимо когортным возрастным диапазоном при большой вариабельности уровней ФСГ и эстрадиола в зависимости от периода менопаузального перехода [18], т.е. обследованные женщины находились на разных стадиях перименопаузального континуума, что определяет проведение корреляционного анализа в матрице обобщенной когорты (группы 1 + 2).

Проведенный анализ по Спирмену (R), а также partial correlation (R_{pc}) для нивелирования влияния возраста выявил наличие значимых ассоциаций уровней систолического АД (САД) и ГН как прямых, так и опосредованных через липидные и антропометрические параметры, при этом большинство корреляционных связей были лишь частично зависимы от возраста (рис. 1). Уровни диастолического АД (ДАД), образуя значимые и схожие с САД корреляции с ОТ и ИМТ (соответственно $R = 0.418$ и 0.333 ; $p < 0.002$), не имеют корреляций с уровнями ГН, инсулина и длительностью постменопаузы (ДлПМ); несколько слабее коррелируют с показателями ХС-ЛПВП ($R = -0.240$; $p < 0.02$) и ТГ ($R = 0.282$; $p < 0.01$). При нивелировании влияния возраста уровни САД и ДАД теряют связи с ИМТ и ХС-ЛПВП, сохраняя схожие отношения с ОТ ($R = 0.315$ и 0.332 ; $p \leq 0.004$) и ТГ ($R_{pc} = -0.299$ и 0.304 ; $p \leq 0.006$). При этом ОТ значимо коррелирует с метаболическими показателями: практически одинаково с уровнями инсулина и ГН (соответственно $R = 0.444$ и 0.448 ; $p \leq 0.001$), сохраняя связи и при partial correlation ($R_{pc} = 0.349$ и 0.363 ; $p \leq 0.001$), с ТГ и ХС-ЛПВП ($R = 0.392$ и -0.305 ; $p \leq 0.003$), причем связь с ХС-ЛПВП полностью возраст-зависима, в то время как с ТГ она сохраняется и при partial correlation ($R_{pc} = 0.342$; $p = 0.001$).

Представляют интерес корреляционные отношения индексов ИР с антропометрическими характеристиками: они сильнее для ОТ в сравнении с ИМТ, особенно с неинсулиновым индексом TyG в отличие от НОМА2-IR, и стабильнее при partial correlation (табл. 2). Отметим наличие зна-

pause (DPM); somewhat weaker correlation with HDL-C ($R = -0.240$; $p < 0.02$) and TG ($R = 0.282$; $p < 0.01$). When the influence of age is leveled, the values of SBP and DBP lose their relationship with BMI and HDL-C, maintaining similar associations with WC ($R = 0.315$ and 0.332 ; $p \leq 0.004$) and TG ($R_{pc} = -0.299$ and 0.304 ; $p \leq 0.006$). At the same time, WC significantly correlates with metabolic parameters: almost identically with insulin and FG ($R = 0.444$ and 0.448 ; $p \leq 0.001$, respectively), while maintaining relationships with partial correlation ($R_{pc} = 0.349$ and 0.363 ; $p \leq 0.001$), with TG and HDL-C ($R = 0.392$ and -0.305 ; $p \leq 0.003$), and the relationship with HDL-C is completely age-dependent, while with TG it is also preserved with partial correlation ($R_{pc} = 0.342$; $p = 0.001$).

Of interest are the correlations between IR indices and anthropometric characteristics: they are stronger for WC in comparison with BMI, especially with the non-insulin TyG index, in contrast to HOMA2-IR, and more stable with partial correlation (Table 2). We note the presence of a significant correlation between TG levels and HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) which remains relevant even when the influence of age is leveled ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), as well as only partially age-dependent correlations between FG and these lipid fractions (Fig. 1).

SBP and DBP levels being closely correlated with each other regardless of age ($R = 0.836$; $R_{pc} = 0.831$; $p < 0.001$), form associations with IR indices. However, with HOMA2-IR, they, like the levels of insulin, lose their significance in partial correlation (Fig. 1). Simultaneously, BP levels correlate with TyG, to a greater extent with SBP ($R = 0.389$ and $R_{pc} = 0.344$; $p < 0.001$), somewhat weaker with DBP ($R = 0.301$ and $R_{pc} = 0.293$; $p < 0.01$).

FG levels have significant positive correlations of average strength with insulin levels which are stable in partial correlation (Fig. 1); with SBP levels they are weak ($R = 0.289$; $p < 0.01$), but only partially age-dependent ($R_{pc} = 0.219$; $p = 0.05$), while for DBP these correlations are absent. Attention is drawn to the fact that FG correlates with almost the same strength with all other anthropometric (BMI and WC) and metabolic (TG and HDL-C) parameters in a manner similar to SBP levels. Some differences relate to the stability of these correlations depending on age: while maintaining correlations in partial correlation between FG and BMI and HDL-C, SBP loses these associations (Fig. 1). We also note the significant correlation between FG and duration of postmenopause in Spearman's correlation ($R = 0.354$; $p < 0.001$) and partial correlation ($R_{pc} = 0.314$; $p < 0.001$).

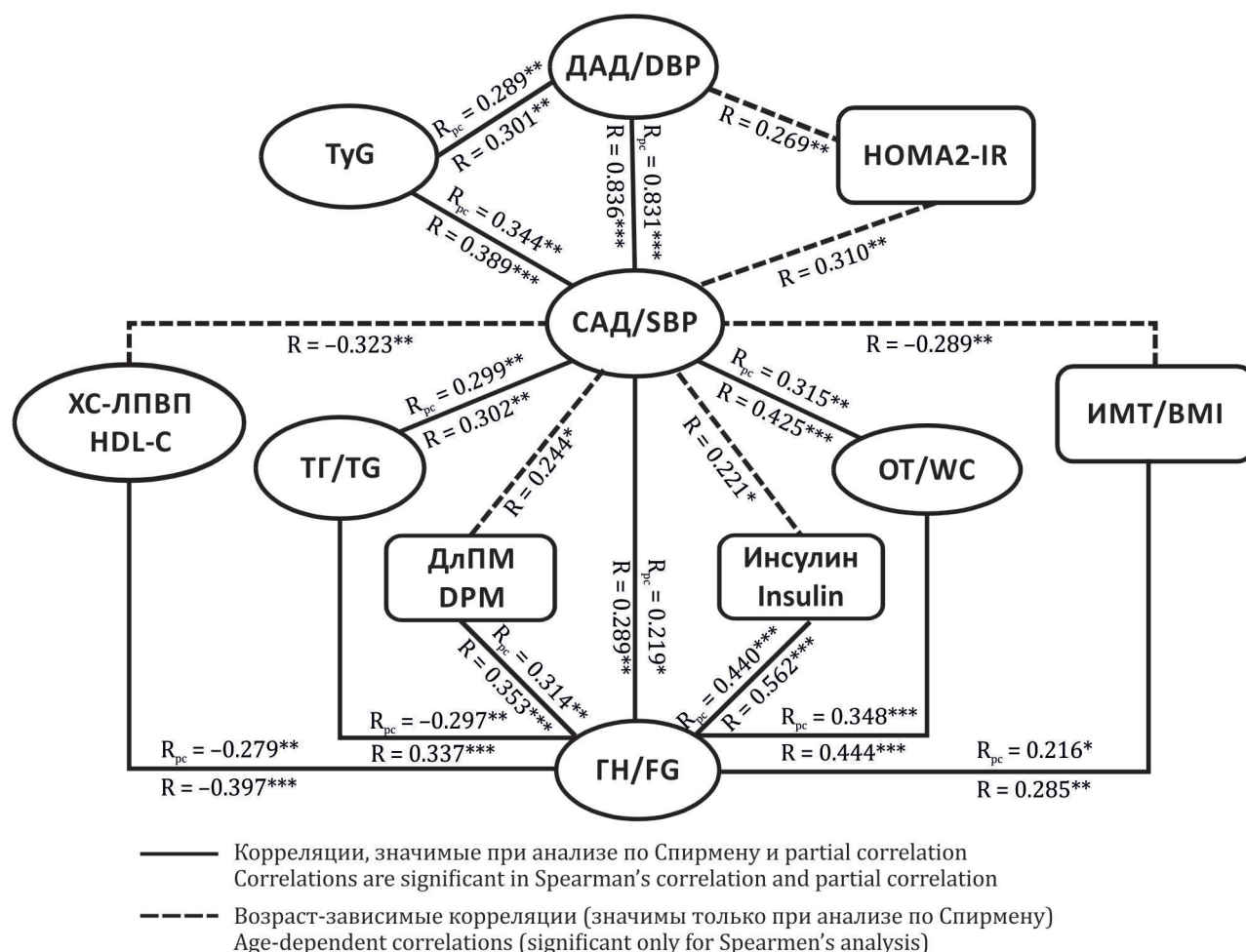


Рис. 1. Взаимосвязи уровней систолического артериального давления (САД) и гликемии натощак (ГН) с маркерами и факторами формирования менопаузального метаболического синдрома в когорте женщин нормотензивных и с артериальной гипертензией без дисгликемии (группы 1 + 2) (ДАД – диастолическое АД; ТyG – индекс триглицериды-глюкоза; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ДлПМ – длительность постменопаузы; ОТ – окружность талии; R – коэффициент корреляции по Спирмену; R_{pc} – partial correlation;

* значимость различий ≤ 0.05; ** значимость различий ≤ 0.01; *** значимость различий ≤ 0.001)

Fig. 1. Correlations between levels of systolic blood pressure (BP) and fasting glycemia with markers and factors for the formation of menopausal metabolic syndrome in a cohort of normotensive women and hypertensive ones without dysglycemia (groups 1 + 2) (DBP – diastolic BP; SBP – systolic BP; TyG – triglyceride-glucose index; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; DPM – duration of postmenopause; WC – waist circumference; BMI – body mass index; FG – fasting glycemia; R – Spearman's correlation coefficient; R_{pc} – partial correlation;

* significant difference ≤ 0.05; ** significant difference ≤ 0.01; *** significant difference ≤ 0.001)

чимой корреляции уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$), сохраняющей актуальность и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), а также лишь частично возраст-зависимые связи ГН с этими фракциями липидов (см. рис. 1).

Уровни САД и ДАД, тесно коррелируя между собой независимо от возраста ($R = 0.836$; $R_{pc} = 0.831$; $p < 0.001$), образуют ассоциации с индексами ИР. Однако с HOMA2-IR они, как и с уровнями инсулина, теряют значимость при partial correlation (см. рис. 1). Одновременно

DISCUSSION

FG levels in both groups indicated normoglycemia with comparable values of insulinemia, as well as HOMA2-%B, which showed the absence of insulin secretion disorders, confirming the normoglycemic status of the examined women. An analysis of the rest of descriptive statistics for both groups, which show that anthropometric and lipid parameters went beyond the reference limits in some apparently healthy women of group 1 (Table 1), does not exclude the premetabolic syndrome presence. This terminology is discussed with the aim of early identification of

Таблица 2. Корреляционные связи антропометрических характеристик с индексами инсулинорезистентности TyG и HOMA2-IR в когорте обследованных женщин**Table 2.** Correlations between anthropometric characteristics and TyG and HOMA2-IR insulin resistance indices in the cohort of examined women

Показатель / Parameter	По Спирмену / Spearman's correlation		Partial correlation	
	TyG	HOMA2-IR	TyG	HOMA2-IR
Окружность талии / Waist circumference	0.526**	0.507**	0.424**	0.370**
Индекс массы тела / Body mass index	0.437**	0.393**	0.373**	0.292*

* Значимость различий < 0.01.

Significant difference < 0.01.

** Значимость различий ≤ 0.001.

Significant difference ≤ 0.001.

уровни АД коррелируют с TyG, в большей степени с САД ($R = 0.389$ и $R_{pc} = 0.344$; $p < 0.001$), несколько слабее с ДАД ($R = 0.301$ и $R_{pc} = 0.293$; $p < 0.01$).

Уровни ГН образуют прямые значимые корреляции средней силы с уровнями инсулина, стабильные при partial correlation (см. рис. 1); с уровнями САД – слабые ($R = 0.289$; $p < 0.01$), но лишь частично возраст-зависимые ($R_{pc} = 0.219$; $p = 0.05$), в то время как с ДАД эти связи отсутствуют. Обращает внимание тот факт, что ГН коррелирует практически с одинаковой силой со всеми остальными антропометрическими (ИМТ и ОТ) и метаболическими (ТГ и ХС-ЛПВП) показателями аналогично уровням САД. Некоторые отличия касаются стабильности этих связей в зависимости от возраста: при сохранении корреляций в условиях partial correlation у ГН с ИМТ и ХС-ЛПВП САД эти связи теряет (см. рис. 1). Отметим также значимые отношения ГН с длительностью постменопаузы при анализе по Спирмену ($R = 0.354$; $p < 0.001$) и partial correlation ($R_{pc} = 0.314$; $p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни ГН в обеих группах свидетельствовали о нормогликемии при сравнимых показателях инсулинемии, а также индекса HOMA2-%B, что свидетельствовало об отсутствии нарушений секреции инсулина, подтверждая нормогликемический статус обследованных женщин. Анализ остальных описательных статистик обеих групп, которые показывают выход за референсные пределы антропометрических и липидных показателей у части условно здоровых женщин группы 1 (см. табл. 1), не исключает наличие преметаболического синдрома. Данная терминология обсуждается с целью ранней идентификации кардиометаболического риска [19], по сути в продолжение дискуссии по поводу так называемого

cardiometabolic risk [19], in fact, in continuation of the discussion about the so-called metabolically healthy obesity, the instability of which is defined as a transient phenotype [20].

Numerous studies have found an association between various indices of obesity and metabolic disorders. WC is considered the best indicator for predicting MS in comparison with others: for example, traditionally widely used BMI [21]. In our study, WC correlated with both FG and SBP levels (almost similarly with DBP) in the moderate strength range and was only partially age-dependent, in contrast to BMI: a weak correlation range with a leveling of association in partial correlation (Fig. 1). Abdominal fat accumulation, especially the mass of visceral adipose tissue, contributes to the worsening of the dyslipidemic and hypertensive profile found in women with impaired glucose tolerance [22].

It has been argued that the absolute increase in body weight in perimenopausal women is mainly due to aging, and not to menopause itself. However, the redistribution of body fat with an increase visceral fat apparently depends on menopause. It is abdominal obesity that is associated with IR and, consequently, the risk of diabetes and MS [6]. In addition, Genovesi et al. (2023) showed that overweight and high WC values are associated with increased SBP from childhood, and insulin resistance is considered as a mediator of the relationship between them [23].

Note that in our work, DBP levels have a smaller number of correlation relationships in contrast to SBP. With a strong and stable relationship of SBP and DBP levels regardless of age, as shown above, BP levels (slightly stronger than SBP compared to DBP) correlated with the TyG and HOMA2-IR indices, unidirectionally (Fig. 1) with anthropometric parameters (Table 2). However, correlations between BP levels and TyG were also significant when the influ-

здорового ожирения, нестабильность которого определяют как преходящий фенотип [20].

В многочисленных исследованиях была выявлена связь между различными индексами ожирения и метаболическими нарушениями. ОТ считают лучшим показателем для прогнозирования МС в сравнении с другими: например, традиционно и широко используемого ИМТ [21]. В нашем исследовании ОТ коррелировала как с ГН, так и с уровнями САД (практически аналогично и с ДАД) в диапазоне средней силы и была лишь частично возраст-зависима в отличие от ИМТ: диапазон корреляции слабой силы с нивелированием связи при partial correlation (см. рис. 1). Накопление абдоминального жира, особенно массы висцеральной жировой ткани, способствует ухудшению дислипидемического и гипертензивного профиля, выявляемого у женщин с нарушением толерантности к глюкозе [22].

Высказано мнение, что абсолютное увеличение массы тела у женщин в перименопаузе в основном связано со старением, а не с самой менопаузой. Однако перераспределение жира в организме в сторону увеличения висцерального, по-видимому, зависит от менопаузы. Именно абдоминальное ожирение увеличивает ИР и, следовательно, риск развития диабета и МС [6]. Кроме того, S. Genovesi et al. (2023) показали, что избыточный вес и высокие показатели ОТ ассоциируются с повышенным САД, начиная с детского возраста, а в качестве медиатора взаимосвязи между ними рассматривают инсулинорезистентность [23].

Отметим, что в нашей работе уровни ДАД образуют меньшее количество корреляционных отношений в отличие от САД. При сильной и устойчивой независимо от возраста связи уровней САД и ДАД между собой, как показано выше, уровни АД (несколько сильнее САД в сравнении с ДАД) коррелировали с индексами TyG и HOMA2-IR, однонаправленно (см. рис. 1) с антропометрическими параметрами (см. табл. 2). Однако корреляционные отношения уровней АД с TyG были значимы и при нивелировании влияния возраста, а с HOMA2-IR при partial correlation исчезали (см. рис. 1). Подчеркнем, что большее число ассоциаций с их большей стабильностью у САД в нашей когорте женщин согласуется с мнением о том, что именно систолическое АД имеет большую прогностическую ценность, чем диастолическое [13].

В настоящее время уже не вызывает сомнений тесная связь САД с ИР, оцененная с помощью различных индексов. Традиционно в когортных и эпидемиологических исследованиях использовали HOMA-IR, позже была предложена обнов-

ence of age was leveled, and they disappeared with HOMA2-IR in partial correlation (Fig. 1). We emphasize that a greater number of associations with their greater stability in SBP in our cohort of women is consistent with the opinion that it is systolic BP that has a greater prognostic value than diastolic [13].

At present, there is no doubt about the close relationship between SBP and IR assessed using various indices. Traditionally, HOMA-IR was used in cohort and epidemiological studies; later, an updated computer model of HOMA2-IR was proposed, the advantage of which is the assessment of not only hepatic but also peripheral glucose resistance [24]. Among a number of publications on a significant relationship between SBP and HOMA-IR, a cohort study by Ramesh et al. (2022) which included men and women with AH and normotensive patients (50 people in each group), draws attention to the fact that with a BMI < 25 kg/m², the elevated TG levels were recorded in patients with AH [25], which again refers us to the discussion about the relationship between BMI and metabolic health [26].

Studies using HOMA2-IR are rare but Lin et al. (2022) in a prospective study (1177 subjects, mean follow-up of 4.54 years) not only found a positive association between SBP and DBP and HOMA2-IR at baseline but also noted the effect of AH on IR progression over time [27]. In our work, correlations between SBP and DBP and HOMA2-IR were age-dependent, disappearing in partial correlation; similar correlations were found for SBP (but not DBP) with insulin levels. Of course, the nature of correlations depends on the studied cohort. In our study, the presence of signs of MS was assumed taking into account the perimenopausal period which is closely related to age; the duration of AH was low.

As shown above, the correlations of BP levels with the TyG index, in contrast to HOMA2-IR, were only partially age-dependent. The menopausal transition regardless of aging is associated with the adverse changes in body fat distribution, lipid profile, IR, and vascular remodeling. During perimenopause, fat deposition shifts in favor of the visceral depot, which, in addition to reducing the protective effect of estrogens, contributes to endothelial dysfunction, increased inflammation and increased vascular wall stiffness, which are markers and causes of CAD in women [1].

Postmenopausal women tend to have higher levels of LDL-C, triglycerides, and lower HDL compared to premenopausal women [28]. Note that these changes in the levels of TG and HDL-C are markers of MS; on their basis, the atherogenic index of plasma which is closely related to IR is calculated [29]. In

ленная компьютерная модель HOMA2-IR, преимуществом которой является оценка не только печеночного, но и периферийного компонента [24]. Среди ряда публикаций о значимой связи САД с HOMA-IR когортное исследование R. Ramesh et al. (2022), включившее мужчин и женщин с АГ и нормотензивных (по 50 чел. в каждой группе), привлекает внимание тем, что при ИМТ < 25 кг/м² у пациентов с АГ были зафиксированы повышенные уровни ТГ [25], что вновь отсылает нас к дискуссии о взаимосвязи ИМТ и метаболического здоровья [26].

Исследования с применением HOMA2-IR единичны, однако С.Н. Lin et al. (2022) в проспективном исследовании (1177 субъектов со средним периодом наблюдения 4.54 года) не только выявили положительную связь САД и ДАД с HOMA2-IR на исходном уровне, но также отметили влияние АГ на прогрессирование ИР с течением времени [27]. В нашей работе корреляционные связи САД и ДАД с HOMA2-IR носили возраст-зависимый характер, исчезая при partial correlation; аналогичные ассоциации выявлены у САД (но не ДАД) с уровнями инсулина. Безусловно, характер корреляций зависит от исследуемой когорты. В нашем исследовании предполагалось наличие признаков МС с учетом перименопаузального периода, тесно связанного с возрастом; длительность АГ была невысока.

Как показано выше, корреляционные отношения уровней АД с индексом TyG, в отличие от HOMA2-IR, были лишь частично зависимы от возраста. Менопаузальный переход, независимо от старения, связан с неблагоприятными изменениями в распределении жира в организме, профиле липидов, ИР и ремоделировании сосудов. В период перименопаузы отложение жира смещается в пользу висцерального депо, что, помимо снижения защитного действия эстрогенов, способствует дисфункции эндотелия, усилению воспаления и увеличению жесткости сосудистой стенки, которые являются маркерами и причинами ИБС у женщин [1].

У женщин в постменопаузе наблюдается тенденция к более высоким уровням ХС-ЛПНП, триглицеридов и снижению ЛПВП по сравнению с женщинами в пременопаузе [28]. Отметим, что указанные изменения уровней ТГ и ХС-ЛПВП являются маркерами МС; на их основе рассчитывается индекс атерогенности плазмы, тесно связанный с ИР [29]. У женщин в перименопаузе с низким уровнем ХС-ЛПВП риск сахарного диабета выше, чем у здоровых, в 2.2 раза [30]. Также при анализе временной связи ТГ и ХС-ЛПВП с ИР авторы обнаружили двунаправленность этих

перименопаузальных женщин с низкими уровнями HDL-C, риск диабета mellitus в 2.2 раза выше, чем у здоровых женщин [30]. Также, при анализе временной связи ТГ и HDL-C с ИР, авторы обнаружили двусторонние ассоциации между ними. Это подчеркивает, что у женщин триглицериды являются одним из самых важных факторов риска для Т2ДМ [1].

В нашем исследовании, это именно липидные фракции, что, в дополнение к взаимным тесным корреляциям, также имели значимые и только частично возраст-зависимые отношения с уровнями глюкозы. Существует доказательство, что факторы риска являются более чем аддитивными. Полагается, что одним из основных факторов, ускоряющих этот путь, является инсулинорезистентность, которая также имеет генетический компонент. Наличие высоких значений ВЧ, очевидно, способствует этому процессу [2], что согласуется с корреляциями ВЧ, найденными нами с метаболическими и гемодинамическими маркерами.

Корреляции между ВЧ и инсулином (рис. 1) объяснимы с точки зрения патофизиологии, поскольку ВЧ являются маркерами адекватности базальной секреции инсулина и чувствительности к нему в печени и почках [31]. ВЧ являются значительным фактором риска АГ, хотя возраст, пол, ВЧ, ИМТ и изменения массы тела могут влиять на предиктивную способность ВЧ. Мы должны отметить увеличение гликемии натощак в группе пациентов с АГ, которую мы обнаружили, хотя и в пределах референсных значений, и в отсутствие различий между группами в уровнях инсулина и HOMA2-B, что отражает секреторную способность островкового аппарата. Анализ корреляции ВЧ с ИР некорректен, поскольку параметры ВЧ включены в формулы для их расчета. В этой ситуации, корреляции ВЧ с инсулином, умеренно сильные, стабильные, только частично возраст-зависимые, отражают высокую активность инсулин-секретирующих β -клеток. В свою очередь, эффект возраста, особенно косвенный, через упомянутую корреляцию ВЧ с продолжительностью постменопаузы, которая сохраняется даже при уровне эффекта возраста, позволяет нам предсказать начало дисгликемии с продолжительностью менопаузального континуума, когда не принимаются профилактические меры, т.е. изначально, продукция инсулина увеличивается для поддержания гомеостаза глюкозы, но со временем снижается [10].

Природа значимой прямой корреляции между САД и ВЧ слабая, частично возраст-зависимая (рис. 1). В то же время, внимание привлекается к почти зеркальной природе отношений как САД и ВЧ с возрастом, антропометрическими и липидными параметрами; различие заключается только в более тесной связи между ВЧ и инсулином и его большей стабильностью независимо от возраста (рис. 1). Отметим, что все

отношений. Подчеркивается, что у женщин триглицериды представляют собой один из наиболее важных факторов риска развития СД2 [1].

Именно эти фракции липидов в нашем исследовании, кроме взаимных тесных корреляций, также образуют значимые и лишь частично возраст-зависимые связи с уровнями ГН. Есть свидетельства того, что факторы риска более чем аддитивны. Считается, что одним из основных факторов, ускоряющих этот путь, является резистентность к инсулину, которая имеет и генетический компонент. Наличие высоких значений ОТ, по-видимому, способствует этому процессу [2], что согласуется с выявленными нами корреляционными связями ОТ с метаболическими и гемодинамическими маркерами.

Корреляционные отношения ГН с инсулином (см. рис. 1) объяснимы патофизиологически, поскольку уровни ГН являются индикатором адекватности базальной секреции инсулина и чувствительности к инсулину печени и почек [31]. Показатели ГН считаются значительным фактором риска АГ, хотя возраст, пол, ОТ, ИМТ и изменения массы тела могут влиять на прогностическую способность уровней ГН. Отметим выявленное нами повышение показателей гликемии натощак в группе пациенток с АГ, хотя и в пределах референсных значений и при отсутствии различий между группами по уровням инсулина и HOMA2-B, отражающего секреторную способность инсулярного аппарата. Корреляционный анализ ГН с индексами ИР не корректен, так как показатели ГН входят в формулы их расчета. В этой ситуации корреляции ГН с инсулином, средней силы, стабильные, лишь частично подверженные влиянию возраста, отражают напряженную инсулинсекретирующую активность β -клеток. В свою очередь, некоторое влияние возраста, особенно косвенное, через отмеченную выше корреляцию уровней ГН с длительностью постменопаузы, сохраняющуюся и при нивелировании влияния возраста, позволяет предполагать прогноз появления дисгликемии по мере длительности менопаузального континуума без принятия профилактических мер, т.е. первоначально выработка инсулина увеличивается для поддержания гомеостаза глюкозы, но со временем она снижается [10].

Характер значимой прямой корреляции САД с ГН слабый, частично возраст-зависимый (см. рис. 1). При этом обращает внимание почти зеркальный характер связей как САД, так и ГН с возрастом, антропометрическими и липидными параметрами; отличие лишь в более тесной связи ГН с

these parameters (lipids, WC and age) are mediators of IR, among which the WC values somewhat stronger correlate (medium strong) with SBP and FG levels. However, associations of SBP with IR indices that are calculated using FG parameters, also reflect the relationship between SBP and FG based on IR. A closer and more stable correlations between SBP and TyG, but not with HOMA2-IR, along with stable and less age-dependent levels of TG and HDL-C, but not with insulin, indicate the leading role of lipotoxicity and glucotoxicity in the IR development. Meloni et al. (2023), when analyzing gender differences in cardiometabolic risk, emphasize that the extensiveness of the relationships between the MS components indicates the pathogenetic similarity of their development [1].

Our earlier analysis in a cohort of postmenopausal women with different levels of BP, with normoglycemia and early CHMD showed a significant contribution of IR/insulin sensitivity to their progression with the participation of the phenomenon of lipotoxicity and glucotoxicity even at the pre-sociological level of the developing of dysglycemia, assessed in accordance with the ADA criteria by the level of HbA1c $\geq 5.7\%$ [32]. Our findings in two cohort studies, including perimenopausal and postmenopausal women, are consistent with Jeong, Park (2022) that the components of metabolic syndrome are independent; however, visceral obesity and insulin resistance are at the center of the pathology [6].

BMI and WC increase in men and women with age but the trend changes between men and women aged 50–59 years. It is emphasized that middle age can be a critical window of opportunity for improvement of cardiometabolic health and use of early prevention strategies [3]. Cardiometabolic risk is a general term that includes various risk factors such as dyslipidemia, central obesity, AH, and dysglycemia. Diagnostic criteria for metabolic syndrome vary, and there is no universal tool for its detection [29]. However, insulin resistance is considered as the main pathophysiological link of MS, which unites all its components [2, 6, 15, 23], that substantiates the problem of insulin resistance assessment. Of the surrogate markers, non-insulin indices currently have priority, while the TyG index, pathogenetically reflecting the relationship between carbohydrate and metabolic metabolism, surpasses HOMA-IR in predicting metabolic syndrome [33].

CONCLUSION

An analysis was performed for a cohort of women aged 35–59 years without carbohydrate metabolism disorders who are at different stages of the peri-

уровнями инсулина и ее большей стабильностью независимо от возраста (см. рис. 1). Отметим, что все эти параметры (липидные, ОТ и возраст) являются медиаторами ИР, среди которых несколько более сильный характер (средне-сильный) с уровнями САД и ГН имеет ОТ. Вместе с тем ассоциации САД с индексами ИР, в расчет которых включены уровни ГН, также отражают связь между САД и ГН на основе ИР. Более тесный и стабильный характер связи САД с TyG, но не с HOMA2-IR, наряду со стабильными и менее зависимыми от возраста уровнями ТГ и ХС-ЛПВП, но не с инсулином, свидетельствует о ведущей роли липоглюкотоксичности в формировании ИР. A. Meloni et al. (2023) при анализе гендерных различий кардиометаболического риска подчеркивают, что обширность связей компонентов МС свидетельствует о патогенетической общности их формирования [1].

Проведенный нами ранее анализ в когорте постменопаузальных женщин с различными уровнями АД, с нормогликемией и ранними НУО показал существенный вклад ИР/инсулиночувствительности в их прогрессирование с участием феномена липоглюкотоксичности еще на донологическом уровне формирования дисгликемии, оцененной в соответствии с критериями ADA по уровню HbA1c $\geq 5.7\%$ [32]. Полученные нами данные в двух когортных исследованиях: с включением женщин в перименопаузе и постменопаузе – согласуются с мнением H.G. Jeong, H. Park (2022) о том, что компоненты метаболического синдрома являются независимыми; однако висцеральное ожирение и резистентность к инсулину находятся в центре патологии [6].

ИМТ и ОТ увеличиваются у мужчин и женщин с возрастом, но тенденция меняется между мужчинами и женщинами в возрасте 50–59 лет. Подчеркивается, что период среднего возраста может быть критическим окном возможностей для оптимизации кардиометаболического здоровья и инициирования стратегий ранней профилактики [3]. Кардиометаболический риск – это общий термин, который предполагает различные факторы риска, такие как дислипидемия, центральное ожирение, АГ и дисгликемия. Диагностические критерии метаболического синдрома различаются, и универсального инструмента для его обнаружения не существует [29]. Однако в качестве основного патофизиологического звена МС, объединяющего все его компоненты, рассматривают резистентность к инсулину [2, 6, 15, 23], что обосновывает проблему ее оценки. Из суррогатных маркеров в настоящее время приоритет имеют неинсулиновые

menopausal transition during the menopausal metabolic syndrome development. This cohort was contrasting in terms of such a hemodynamic sign presence as arterial hypertension. When divided into groups depending on its presence, on the one hand, higher values of age, anthropometric and metabolic parameters were revealed in AH patients including fasting glycemia at its individual reference values; on the other hand, deviations from the reference values of anthropometric and lipid parameters in normotensive women were found. This determined the correlation analysis in the matrix of the generalized cohort of women in two versions: Spearman's correlations and partial correlation to level the influence of age, in order to study the associations of BP levels and fasting glycemia in the developing phenotype of insulin-resistant menopausal metabolic syndrome, depending on the presence of arterial hypertension without dysglycemia. For the first time, the age-dependence of these associations was evaluated.

Significant associations of SBP and FG levels were revealed: direct – between themselves and mediated through lipid (TG and HDL-C) and anthropometric (WC) parameters of MS. There are differences in the stability of these relationships depending on age: while maintaining correlations with partial correlation in FG with HDL-C, WC, as well as with BMI, SBP loses these relationships. It should be noted that these lipid parameters, WC, and age are mediators of insulin resistance among which WC has a stronger (medium strong) relationship with SBP and FG levels. It is waist circumference, a marker of visceral adipose tissue accumulation, in contrast to BMI, an indicator of total body weight, that most closely and stably correlates with IR indices, somewhat more closely with TyG. Significant correlations of TG levels with HDL-C ($R = -0.564$; $p < 0.001$) which remain relevant even when the effect of age is leveled ($R_{pe} = -0.477$; $p < 0.001$), as well as only partially age-dependent associations of FG with these lipid fractions and insulin levels reflect the paths of close relationships between the metabolic parameters of the cluster.

The extensiveness of relationships emphasizing the pathogenetic similarity of MS development also includes associations of BP levels, especially SBP, with IR indices which are more stable with the non-insulin TyG index, in contrast to age-dependent ones with HOMA2-IR. Along with this, the significant stable correlations of the postmenopause duration with FG reflect a high risk of progression to dysglycemia in the analyzed MS phenotype and allow us to consider menopause as a unique factor, contributing to the rapid clustering of metabolic syndrome in women

индексы, при этом индекс TyG, патогенетически отражая взаимосвязь углеводного и метаболического обмена, превосходит НОМА-IR в прогнозировании метаболического синдрома [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ когорты женщин 35–59 лет без нарушений углеводного обмена, находящихся на разных стадиях перименопаузального перехода в процессе формирования менопаузального метаболического синдрома. Данная когорта была полярна по гемодинамическому признаку – артериальной гипертензии. При разделении на группы в зависимости от ее наличия выявлены, с одной стороны, более высокие возрастные, антропометрические и метаболические показатели у пациенток с АГ, в том числе гликемии натощак при ее индивидуальных референсных значениях, с другой – отклонения от референса антропометрических и липидных показателей у нормотензивных женщин. Это определило проведение корреляционного анализа в матрице обобщенной когорты женщин в двух вариантах: по Спирмену и partial correlation для нивелирования влияния возраста с целью изучения ассоциаций уровней АД и гликемии натощак при формировании фенотипа инсулинрезистентного менопаузального метаболического синдрома в зависимости от наличия артериальной гипертензии без дисгликемии. Впервые была оценена возраст-зависимость этих отношений.

Выявлены значимые ассоциации уровней САД и ГН: прямые между собой и опосредованные через липидные (ТГ и ХС-ЛПВП) и антропометрические (ОТ) параметры МС. Имеются отличия стабильности этих связей в зависимости от возраста: при сохранении корреляций при partial correlation у ГН с ХС-ЛПВП, ОТ, а также с ИМТ, САД эти связи теряет. Отметим, что указанные липидные параметры, ОТ и возраст являются медиаторами инсулинорезистентности, среди которых более яркий характер (средней силы) связи с уровнями САД и ГН имеет ОТ. Именно окружность талии, маркер накопления висцеральной жировой ткани, в отличие от ИМТ, показателя общей массы тела, наиболее тесно и стабильно коррелирует с индексами ИР, несколько теснее с TyG. Значимые корреляции уровней ТГ с ХС-ЛПВП ($R = -0.564$; $p < 0.001$), сохраняющие актуальность и при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0.477$; $p < 0.001$), а также лишь частично возраст-зависимые связи ГН с этими фракциями липидов и уровнями инсулина отражают пути тесных взаимосвязей метаболических параметров кластера.

which determining the interest in clarifying the trajectories of its formation. Their analysis in prospective studies is difficult given the cost and complexity of the dynamic assessment of hormonal parameters, which draws attention to cohort cross-sectional studies in different ethnic populations.

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

The authors contribution:

Ruyatkin D.S. – discussion of the idea, collection of material, participation in statistical analysis, search and analysis of literature data, participation in writing the article; *Ruyatkina L.A.* – discussion of the idea, participation in the collection of material and statistical analysis, analysis of literature data, writing the article; *Shcherbakova L.V.* – the idea of a variant of statistical analysis and participation in it.

Обширность связей, подчеркивающая патогенетическую общность формирования МС, включает также ассоциации уровней АД, особенно САД, с индексами ИР, более стабильные с неинсулиновым индексом TyG в отличие от возраст-зависимых с НОМА2-IR. Наряду с этим значимые стабильные корреляционные отношения длительности постменопаузы с ГН отражают высокий риск прогрессирования к дисгликемии в анализируемом фенотипе МС и позволяют рассматривать менопаузу как уникальный фактор, способствующий быстрой кластеризации метаболического синдрома у женщин, определяя интерес к уточнению его траекторий формирования. Их анализ в проспективных исследованиях затруднен с учетом стоимости и сложности динамической оценки гормональных параметров, что привлекает внимание к когортным поперечным исследованиям в разных этнических популяциях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов в написание статьи:

Рыткин Д.С. – обсуждение идеи, набор материала, участие в статистическом анализе, поиск и анализ литературных данных, участие в написании статьи; *Рыткина Л.А.* – обсуждение идеи, участие в наборе материала и статистическом анализе, анализ литературных данных, написание статьи; *Щербак Л.В.* – идея варианта статистического анализа и участие в нем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meloni A., Cadeddu C., Cugusi L. et al. Gender differences and cardiometabolic risk: the importance of the risk factors // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1588. DOI: 10.3390/ijms24021588.
2. Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017;22(4):365-367. DOI: 10.1177/1074248416686187.
3. Roa-Díaz Z.M., Raguindin P.F., Bano A. et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters // *Maturitas.* 2021;152:48-56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.01.
4. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations // *Am. J. Cardiol.* 2007;99(4):541-548. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.045.
5. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4692-4700. DOI: 10.1210/jc.2012-2244.
6. Jeong H.G., Park H. Metabolic disorders in menopause // *Metabolites.* 2022;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
7. De Paoli M., Zakharia A., Werstuck G.H. The role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data // *Am. J. Pathol.* 2021;191(9):1490-1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
8. de Cuevillas B., Alvarez-Alvarez I., Riezu-Boj J.I. et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits // *Sci. Rep.* 2021;11(1):21859. DOI: 10.1038/s41598-021-01343-x.
9. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.* 2006;23(5):469-80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
10. Stanciu S., Rusu E., Miricescu D. et al. Links between metabolic syndrome and hypertension: the relationship with the current antidiabetic drugs // *Metabolites.* 2023;13(1):87. DOI: 10.3390/metabo13010087.
11. Li Q., Wang X., Ni Y. et al. Epidemiological characteristics and risk factors of T2DM in Chinese premenopausal and postmenopausal women // *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):155. DOI: 10.1186/s12944-019-1091-7.
12. Majnarić L.T., Martinović I., Šabanović Š. et al. The effect of hypertension duration and the age of onset on CV risk factors expression in perimenopausal women // *Int. J. Hypertens.* 2019;2019:9848125. DOI: 10.1155/2019/9848125.
13. Af Geijerstam P., Engvall J., Östgren C.J. et al. Home blood pressure compared with office blood pressure in relation to dysglycemia // *Am. J. Hypertens.* 2022;35(9):810-819. DOI: 10.1093/ajh/hpac082.
14. Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T. et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations // *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.

REFERENCES

1. Meloni A., Cadeddu C., Cugusi L. et al. Gender differences and cardiometabolic risk: the importance of the risk factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1588. DOI: 10.3390/ijms24021588.
2. Sherling D.H., Perumareddi P., Hennekens C.H. Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017;22(4):365-367. DOI: 10.1177/1074248416686187.
3. Roa-Díaz Z.M., Raguindin P.F., Bano A. et al. Menopause and cardiometabolic diseases: What we (don't) know and why it matters. *Maturitas.* 2021;152:48-56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.01.
4. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am. J. Cardiol.* 2007;99(4):541-548. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.045.
5. Moreau K.L., Hildreth K.L., Meditz A.L. et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(12):4692-4700. DOI: 10.1210/jc.2012-2244.
6. Jeong H.G., Park H. Metabolic disorders in menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
7. De Paoli M., Zakharia A., Werstuck G.H. The Role of estrogen in insulin resistance: a review of clinical and preclinical data. *Am. J. Pathol.* 2021;191(9):1490-1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
8. de Cuevillas B., Alvarez-Alvarez I., Riezu-Boj J.I. et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21859. DOI: 10.1038/s41598-021-01343-x.
9. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006;23(5):469-80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
10. Stanciu S., Rusu E., Miricescu D. et al. Links between metabolic syndrome and hypertension: the relationship with the current antidiabetic drugs. *Metabolites.* 2023;13(1):87. DOI: 10.3390/metabo13010087.
11. Li Q., Wang X., Ni Y. et al. Epidemiological characteristics and risk factors of T2DM in Chinese premenopausal and postmenopausal women. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):155. DOI: 10.1186/s12944-019-1091-7.
12. Majnarić L.T., Martinović I., Šabanović Š. et al. The effect of hypertension duration and the age of onset on CV risk factors expression in perimenopausal women. *Int. J. Hypertens.* 2019;2019:9848125. DOI: 10.1155/2019/9848125.
13. Af Geijerstam P., Engvall J., Östgren C.J. et al. Home blood pressure compared with office blood pressure in relation to dysglycemia. *Am. J. Hypertens.* 2022;35(9):810-819. DOI: 10.1093/ajh/hpac082.
14. Tao L.C., Xu J.N., Wang T.T. et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):68. DOI: 10.1186/s12933-022-01511-x.

15. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018;10:74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8.
16. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2 (дата обращения: 15.06.2023).
17. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности // *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082.
18. Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition // *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):42. DOI: 10.3390/healthcare4030042.
19. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2557-2574. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.022.
20. Blüher M. Metabolically healthy obesity // *Endocr. Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
21. Chen Y.Y., Fang W.H., Wang C.C. et al. Characterization of cardiometabolic risks in different combination of anthropometric parameters and percentage body fat // *Sci. Rep.* 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1.
22. Hopkins J.L., Hopkins P.N., Brinton E.A. et al. Expression of metabolic syndrome in women with severe obesity // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(6):283-290. DOI: 10.1089/met.2016.0116.
23. Genovesi S., Montelisciani L., Giussani M. et al. Role of insulin resistance as a mediator of the relationship between body weight, waist circumference, and systolic blood pressure in a pediatric population // *Metabolites.* 2023;13(3):327. DOI: 10.3390/metabo13030327.
24. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-1495. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487.
25. Ramesh R., Pandurangan V., Madhavan S. et al. Comparison of fasting insulin level, homeostatic model of insulin resistance, and lipid levels between patients with primary hypertension and normotensive subjects // *Rambam Maimonides Med. J.* 2022;13(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10468.
26. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // *Альманах клинической медицины.* 2015;1(1):75-86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86.
27. Lin C.H., Wei J.N., Fan K.C. et al. Different cutoffs of hypertension, risk of incident diabetes and progression of insulin resistance: a prospective cohort study // *J. Formos. Med. Assoc.* 2022;121(1):193-201. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.02.022.
28. Sharma J., McAlister J., Aggarwal N.R. et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle // *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;10:100333. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100333.
29. Liou B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-
15. Khan S.H., Sobia F., Niazi N.K. et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018;10:74. DOI: 10.1186/s13098-018-0376-8.
16. Menopause and the climacteric in women. Clinical guidelines (2021). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2 (accessed 15.06.2023).
17. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(1):27-33. DOI: 10.14341/omet10082. (In Russ.)
18. Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):42. DOI: 10.3390/healthcare4030042.
19. Gesteiro E., Megía A., Guadalupe-Grau A. et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2557-2574. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.022.
20. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr. Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004.
21. Chen Y.Y., Fang W.H., Wang C.C. et al. Characterization of cardiometabolic risks in different combination of anthropometric parameters and percentage body fat. *Sci. Rep.* 2019;9(1):14104. DOI: 10.1038/s41598-019-50606-1.
22. Hopkins J.L., Hopkins P.N., Brinton E.A. et al. Expression of metabolic syndrome in women with severe obesity. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(6):283-290. DOI: 10.1089/met.2016.0116.
23. Genovesi S., Montelisciani L., Giussani M. et al. Role of insulin resistance as a mediator of the relationship between body weight, waist circumference, and systolic blood pressure in a pediatric population. *Metabolites.* 2023;13(3):327. DOI: 10.3390/metabo13030327.
24. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-1495. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487.
25. Ramesh R., Pandurangan V., Madhavan S. et al. Comparison of fasting insulin level, homeostatic model of insulin resistance, and lipid levels between patients with primary hypertension and normotensive subjects. *Rambam Maimonides Med. J.* 2022;13(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10468.
26. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):75-86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86. (In Russ.)
27. Lin C.H., Wei J.N., Fan K.C. et al. Different cutoffs of hypertension, risk of incident diabetes and progression of insulin resistance: a prospective cohort study. *J. Formos. Med. Assoc.* 2022;121(1):193-201. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.02.022.
28. Sharma J., McAlister J., Aggarwal N.R. et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;10:100333. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100333.
29. Liou B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-

29. Lioy B., Webb R.J., Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardio-metabolic risk factors: a review // *Healthcare (Basel)*. 2023;11(7):966. DOI: 10.3390/healthcare11070966.
30. Yu W., Zhou G., Fan B. et al. Temporal sequence of blood lipids and insulin resistance in perimenopausal women: the study of women's health across the nation // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2022;10:e002653. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002653.
31. Lou Y., Zhang Y., Zhao P. et al. Association of fasting plasma glucose change trajectory and risk of hypertension: a cohort study in China // *Endocr. Connect*. 2022;11(1):e210464. DOI: 10.1530/EC-21-0464.
32. Рuyatkina Л.А., Рuyatkin Д.С., Исхакова И.С. Анализ формирования дисгликемии в обосновании ранней патогенетической терапии сахарного диабета // *Медицинский совет*. 2021;(7):33-44. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44.
33. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2022;32(3):596-604. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.
- metabolic risk factors: a review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(7):966. DOI: 10.3390/healthcare11070966.
30. Yu W., Zhou G., Fan B. et al. Temporal sequence of blood lipids and insulin resistance in perimenopausal women: the study of women's health across the nation. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2022;10:e002653. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002653.
31. Lou Y., Zhang Y., Zhao P. et al. Association of fasting plasma glucose change trajectory and risk of hypertension: a cohort study in China. *Endocr. Connect*. 2022;11(1):e210464. DOI: 10.1530/EC-21-0464.
32. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Analysis of the formation of dysglycemia in the substantiation of early pathogenetic therapy of diabetes mellitus. *Medical Council*. 2021;(7):33-44. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-33-44. (In Russ.)
33. Son D.H., Lee H.S., Lee Y.J. et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2022;32(3):596-604. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рuyаткин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3431-5943.

Рuyаткина Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Щербакoва Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9270-9188.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Ruyatkin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3431-5943.

Lyudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Lilia V. Shcherbakova – Senior Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9270-9188.

Современные проблемы розничной торговли лекарственными средствами через обособленные подразделения медицинских организаций в Новосибирской области

А.С. Джупаров¹, Е.А. Аксенова², О.В. Беушева², И.А. Джупарова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Низкая плотность населения, сложность доставки лекарственных препаратов (ЛП), низкий уровень платежеспособности сельского населения, недостаточно развитая инфраструктура лекарственной помощи, дефицит фармацевтических специалистов в муниципальных районах делают непривлекательными удаленные территории для развития розничной торговли лекарственными средствами (ЛС), а несогласованность государственных программ по социально-экономическому развитию сельских территорий, сроков их реализации, разная ведомственная направленность, недостаточные объемы финансирования не позволяют достичь намеченных показателей, что требует углубленного изучения проблем и определения направлений оптимизации розничной торговли ЛС.

Ц е л ь . Изучение современных проблем розничной торговли ЛС через обособленные подразделения медицинских организаций в Новосибирской области (НСО).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Источниками информации служили основные показатели здравоохранения НСО за 2022 г., ведомственные материалы Министерства здравоохранения НСО, анкеты фельдшеров, реестр лицензий на фармацевтическую деятельность по НСО, финансовые отчеты центральных районных больниц НСО за 2022 г. по 30 муниципальным районам региона. По специально разработанным анкетам было опрошено 95 % от общего количества фельдшеров, осуществляющих розничную торговлю ЛП через обособленные подразделения НСО (917).

Р е з у л ь т а т ы . В трети (9) муниципальных районов НСО количество обслуживаемого одной аптечной организацией населения составляет 3057 чел., которое характеризуется как очень высокое и соответствует низкой территориальной доступности лекарственной помощи. Среднее количество обслуживаемого сельского населения одной аптечной организацией в муниципальных районах в 2022 г. составило 2138 чел. По количеству сельских жителей, приходящихся на один фельдшерско-акушерский пункт (ФАП), самыми многочисленными и доступными являются первая, вторая и третья группа муниципальных районов (всего 22), в которых на один фельдшерско-акушерский пункт приходится от 278 до 531 жителя, что в процентном отношении составляет 73.33 %, а в оставшихся 8 (26.66 %) муниципальных районах среднее значение показателя колеблется от 718 до 1051 чел., превышает в 3.78 раза показатель 1-й группы.

Самыми экономически выгодными являются ЛП, входящие в первую приоритетную группу (398 торговых наименований (ТН)), которая имеет высокие показатели по сумме реализованных ЛП и количеству отпущенных упаковок, но доля ЛП этой группы небольшая – 10.75 %. Во вторую приоритетную группу вошли 687 ТН. Группа имеет средние показатели, на ее долю приходится 18.55 %. Третья приоритетная группа состоит из ЛП с низкими показателями по сумме реализованных ЛП и количеству отпущенных упаковок (2618 ТН; доля группы – 70.70 %). Анкетирование фельдшеров показало, что только 20.7 % опрошенных удовлетворены уровнем имеющихся у них знаний и умений. Фельдшеры ФАП испытывают наибольшие затруднения в порядке назначения, учета, хранения ЛП, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента (57.8 %).

З а к л ю ч е н и е . В результате исследования выделено 6 групп муниципальных районов по территориальной доступности субъектов розничной торговли для последующего формирования индивидуальных траекторий развития. Анализ реализованного ассортимента ЛП позволил разработать предложения по его оптимизации для осуществления розничной торговли через ФАП. Результаты анкетирования фельдшеров требуют разработки

Поступила в редакцию 01.04.2023
Прошла рецензирование 03.04.2023
Принята к публикации 23.04.2023

Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 01.04.2023
Revised 03.04.2023
Accepted 23.04.2023

Corresponding author
Irina A. Dzhuparova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

дополнительных программ обучения по розничной торговле ЛП в рамках непрерывного медицинского образования, принятия обоснованных управленческих решений по оптимизации розничной торговли.

Ключевые слова: розничная торговля, лекарственные средства, фельдшерско-акушерские пункты, Новосибирская область.

Образец цитирования: Джупаров А.С., Аксенова Е.А., Беушева О.В., Джупарова И.А. Современные проблемы розничной торговли лекарственными средствами через обособленные подразделения медицинских организаций в Новосибирской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):54-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-54-67

Modern problems of retail trade of medicines via separate divisions of medical organizations in the Novosibirsk region

A.S. Dzhuparov¹, E.A. Aksenova², O.V. Beusheva², I.A. Dzhuparova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Ministry of Health of the Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Low population density, complexity of drug delivery, a low level of solvency of rural population, the insufficiently developed infrastructure of pharmaceutical care, shortage of pharmaceutical specialists in municipal districts make remote territories unattractive for the development of retail trade of medicines, whereas the inconsistency of state programs for social and economic development of rural areas, the timing of their implementation, different departmental orientation, insufficient funding do not allow achieving the targets, which requires an in-depth study of the problems and determining the directions for optimizing retail trade of medicines.

Aim. The study of modern problems of retail trade of medicines via separate divisions of medical facilities in the Novosibirsk region (NR).

Materials and methods. The sources of information were the main health indicators of the NR for 2022, departmental materials of the Ministry of Health of the NR, questionnaires of primary care workers, the register of licenses for pharmaceutical activities in the NR, financial reports of the central district hospitals of the NR for 2022 for 30 municipal districts of the region. According to specially designed questionnaires, 95% of the total number of primary care workers involved in the retailing of medicines via separate divisions of the NR medical organizations (917) were interviewed.

Results. In one third (9) of the municipal districts of the NR, the population served by one pharmacy organization is 3057 people, which is characterized as very high and corresponds to low geographic availability of pharmaceutical care. The average number of rural population served by one pharmacy organization in municipal districts in 2022 was 2138 people. According to the number of rural residents per one medical and obstetric station (MOS), the first, second and third groups of municipal districts are the most numerous and available (a total of 22) in which there are from 278 to 531 residents per one MOS, which is 73.33%, and in the rest 8 (26.66%) municipal districts, the average number of rural residents ranges from 718 to 1051, thus exceeding the indicator of the 1st group by 3.78 times.

The most cost-effective are the drugs included in the first priority group (398 trade names (TN)) which has high indicators in terms of the amount of drugs sold and the number of packages dispensed, but the proportion of drugs of this group is small – 10.75%. The second priority group included 687 TN. The group has average indicators, it accounts for 18.55%. The third priority group consists of drugs with low indicators in terms of the amount of drugs sold and number of packages dispensed (2618 TN; the group's proportion is 70.70%). The survey of primary care workers showed that only 20.7% of respondents are satisfied with the level of knowledge and skills they have. Primary care workers of MOS experience the greatest difficulties in the order of prescribing medication, accounting and storage of drugs, medical devices and other goods of pharmacy range (57.8%).

Conclusion. As a result of the study, 6 groups of municipal districts were identified according to the geographic availability of retailing entities for the subsequent formation of individual development trajectories. The analysis of the realized range of drug allowed us to develop proposals for its optimization for retail trade via MOS. The results of the survey of primary care workers require the development of additional training programs for the retail trade of medicines, making reasonable management decisions to optimize retail trade.

Keywords: retail trade, medicines, medical and obstetric station, Novosibirsk region.

Citation example: Dzhuparov A.S., Aksenova E.A., Beusheva O.V., Dzhuparova I.A. Modern problems of retail trade of medicines via separate divisions of medical organizations in the Novosibirsk region. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):54-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-54-67

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии со ст. 55 Федерального закона РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» медицинским организациям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленным подразделениям (амбулаториям, фельдшерским и фельдшерско-акушерским пунктам (ФАП), центрам (отделениям) общей врачебной (семейной) практики, расположенным в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации) разрешено осуществлять розничную торговлю лекарственными препаратами (ЛП), зарегистрированными на территории РФ [1–5].

В соответствии с п. 4 Постановления Правительства РФ от 03.04.2020 № 440 (ред. от 29.12.2021) «О продлении действия разрешений и иных особенностях в отношении разрешительной деятельности в 2020–2022 годах» фармацевтическую деятельность в Российской Федерации вправе осуществлять лица, обладающие правом на осуществление медицинской деятельности, при условии их работы в обособленных подразделениях (амбулаториях, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах, центрах (отделениях) общей врачебной (семейной) практики) медицинских организаций, имеющих лицензию на осуществление фармацевтической деятельности и расположенных в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации (далее – обособленные подразделения медицинских организаций), причем предусмотрен упрощенный порядок получения лицензии на фармацевтическую деятельность медицинскими организациями, имеющими обособленные подразделения. Однако низкая плотность населения, сложность доставки ЛП, низкий уровень платежеспособности сельского населения, недостаточно развитая инфраструктура лекарственной помощи, дефицит фармацевтических специалистов в муниципальных районах делают непривлекательными удаленные территории для развития розничной торговли лекарственными средствами (ЛС), а несогласованность государственных программ по социально-экономическому развитию сельских территорий, сроков их реализации, разная ведомственная направленность, недостаточные объемы финансирования не позволяют достичь намеченных показателей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение современных проблем розничной торговли ЛС через обособленные подразделения

INTRODUCTION

In accordance with Article 55 of the Federal Law of the Russian Federation dated 12.04.2010 No. 61-FZ “On the circulation of medicines” to medical organizations having pharmaceutical license and their separate divisions (ambulance station, medical station and medical and obstetric station (MOS), center (departments) of general medical (family) practice, located in rural areas where there are no pharmacy organizations) it is allowed to carry out retail trade of medicines registered in the territory of the Russian Federation [1–5].

In accordance with paragraph 4 of the Decree of the Government of the Russian Federation of 03.04.2020 No. 440 (ed. from 12.29.2021) “On the extension of permits and other features in relation to licensing activities in 2020–2022”, pharmaceutical activities in the Russian Federation may be carried out by individuals who have the right to carry out medical activities, provided they work in separate divisions (ambulance station, medical station and medical and obstetric station, centers (departments) of general medical (family) practices) of medical organizations which have a license to carry out pharmaceutical activities and located in rural settlements, in which there are no pharmacy organizations (hereinafter referred to as separate divisions of medical organizations), and a simplified procedure for obtaining a license for pharmaceutical activities by medical organizations with separate divisions is provided. However, the low population density, complexity of drug delivery, low level of solvency of rural population, insufficiently developed infrastructure of pharmaceutical care, shortage of pharmaceutical specialists in municipal areas make remote territories unattractive for the development of retail trade of medicines; and the inconsistency of state programs for social and economic development of rural areas, the timing of their implementation, different departmental orientation, insufficient funding does not allow achieving the targets.

AIM OF THE RESEARCH

The study of modern problems of retail trade of medicines via separate divisions of medical organizations in the Novosibirsk region (NR).

To achieve this goal, the following tasks were defined:

- 1) to develop a methodology for differentiating municipal districts to assess the geographic availability of entities of retail trade to rural population;
- 2) to study the arrangement of retail trade of medicines to the population living in municipal dis-

медицинских организаций в Новосибирской области (НСО).

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1) разработать методику дифференциации муниципальных районов для оценки территориальной доступности субъектов розничной торговли сельскому населению;

2) изучить организацию розничной торговли ЛС населению, проживающему в муниципальных районах, и провести функционально-стоимостной анализ ассортимента ЛС, реализованных населению из ФАП НСО для формирования оптимального ассортимента;

3) разработать анкету и провести анкетирование фельдшеров, осуществляющих розничную торговлю ЛП через ФАП, для коррекции уровня знаний и умений, составления программы обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источниками информации служили основные показатели здравоохранения НСО за 2022 г., ведомственные материалы Министерства здравоохранения (МЗ) НСО, анкеты фельдшеров, реестр лицензий на фармацевтическую деятельность по НСО, финансовые отчеты центральных районных больниц НСО за 2022 г. по 30 муниципальным районам региона. По специально разработанным анкетам было опрошено 95 % от общего количества фельдшеров, осуществляющих розничную торговлю ЛП через обособленные подразделения НСО (917). Анкета включала 3 блока вопросов: общие сведения о специалисте; характеристика фармацевтической деятельности в части организации розничной торговли ЛС населению в ФАП; самооценка профессиональных знаний и умений при выполнении трудовых действий по фармацевтической экспертизе, отпуску ЛП и медицинских изделий, фармацевтическому консультированию, хранению, фармаконадзору.

Методы исследования – системный, контент-анализ, логический, метод группировок, процессный, функционально-стоимостной (АВС-анализ), статистический, ретроспективный, социологический. Обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ «Статистика+ 3.5.0.» и STATISTICA 6.0.

Поскольку муниципальные районы НСО отличаются по численности населения, а также по площади территории, возникла необходимость проведения сравнительного анализа численности населения на один субъект розничной

торговли, и для проведения функционального и стоимостного анализа ассортимента ЛС, реализуемого населению из ФАП НСО, для формирования оптимального ассортимента;

3) для разработки анкеты и проведения анкетирования фельдшеров, осуществляющих розничную торговлю ЛП через ФАП, для коррекции уровня знаний и умений, составления программы обучения.

MATERIALS AND METHODS

The sources of information were the main health indicators of the NR for 2022, departmental materials of the Ministry of Health (MOH) of the NR, questionnaires of primary care workers, the register of pharmaceutical licenses in the NR, financial reports of the central district hospitals of the NR for 2022 for 30 municipal districts of the region. Using specially designed questionnaires, 95% of the total number of primary care workers involved in the retail trade of medicines via separate divisions of the NR (917) were interviewed. The questionnaire included 3 blocks: general information about a specialist; characteristics of pharmaceutical activity in terms of the organization of retail trade of medicines to population in a MOS; self-assessment of professional knowledge and skills when performing labor activities in pharmaceutical expertise, dispensing of medicines and medical devices, pharmaceutical consulting, storage, pharmacovigilance.

Research methods: system, content analysis, logical, grouping method, process, functional and cost (ABC-analysis), statistical, retrospective, sociological analyses. The results of the study were processed using Statistics+ 3.5.0 and STATISTICA 6.0 software.

Since the municipal districts of the NR differ by population, as well as in the area, it became necessary to conduct a comparative analysis of population per one entity of retail trade of medicines [4, 5]. The methodology of differentiation of municipal districts of the region included the collection of quantitative indicators: the number of rural population, the number of pharmacy organizations, MOSs in 30 municipal entities in 2022, the calculation of qualitative indicators for pharmaceutical care for rural population by one pharmacy organization, by one MOS. The classification of municipal districts was carried out in accordance with the groupings method proposed by Sturges, the borders of groups of municipal entities were identified. For this purpose, a continuous interval series of the average values of indicators was constructed, then the optimal number of groups of municipal districts was determined and the interval

торговли ЛС [4, 5]. Методика дифференциации муниципальных районов области включала сбор количественных показателей: численность сельского населения, количество аптечных организаций, ФАП в 30 муниципальных образованиях за 2022 г., расчет качественных показателей по лекарственному обслуживанию сельского населения одной аптечной организацией, ФАП. Классификация муниципальных районов осуществлялась в соответствии с методом группировок, предложенным Стерджессом, были выделены границы групп муниципальных образований. С этой целью строился интервальный вариационный ряд в порядке возрастания средних значений показателей, затем определялось оптимальное число групп муниципальных районов и устанавливалась величина интервала, производилась интерпретация результатов расчета.

Число групп муниципальных районов определялось по формуле

$$q = l + 3.332 \log n,$$

где q – количество групп муниципальных районов НСО;

n – количество муниципальных районов НСО ($n = 30$).

Величина интервала групп определялась по формуле

$$h = (Y_{\max} - Y_{\min}) / q,$$

где h – величина интервала;

$Y_{\max}$ – максимальная значение показателя (количество сельских жителей, приходящихся на одну аптечную организацию);

$Y_{\min}$ – минимальное значение показателя (количество сельских жителей, приходящихся на одну аптечную организацию).

На основании расчетов получены следующие результаты:

$$q = l + 3.332 \log 30 = 5.992.$$

Затем определяли диапазон (h) и границы интервала групп муниципальных районов по формулам

$$Y_{\min} + h;$$

$$(Y_{\min} + h) + h$$

и т.д.

На основании полученных результатов муниципальные районы НСО были распределены по 6 группам, рассчитаны удельные веса групп районов, которые отличались средней численностью сельских жителей, обращающихся в аптечную организацию, ФАП по поводу отпуска ЛС.

value was set, the calculation results were interpreted.

The number of groups of municipal districts was determined by the formula

$$q = l + 3.332 \log n,$$

where q is the number of groups of municipal districts of the NR;

n is the number of municipal districts of the NR ($n = 30$).

The size of the group interval was determined by the formula

$$h = (Y_{\max} - Y_{\min}) / q,$$

where h is the interval size;

$Y_{\max}$ is the maximum value of the indicator (the number of rural residents per pharmacy organization);

$Y_{\min}$ is the minimum value of the indicator (the number of rural residents per pharmacy organization).

As a consequence of calculations, the following results were obtained:

$$q = l + 3.332 \log 30 = 5.992.$$

Then the range (h) and the borders of the interval of groups of municipal districts were determined using the formulas

$$Y_{\min} + h;$$

$$(Y_{\min} + h) + h$$

etc.

Based on the results obtained, the municipal districts of the NR were divided into 6 groups, the rates of the groups of districts that differed in the average number of rural residents seeking pharmaceutical care at a pharmacy organization, MOS were calculated.

To assess the organization of retail sales of medicines to the population living in municipal districts of the NR, a content analysis of regulatory documents of the MH of the Russian Federation and the NR was carried out. To implement the following study task, the financial reports of the central district hospitals of the NR were analyzed, the range of sold drugs from the MOSs of the NR in 2022 was formed, an ABC-analysis based on the Pareto principle was performed, according to which the drugs were ranked into three groups according to the amount of sold and the number of packages released: group A (70–80% of overall costs) is 10–15% of the studied range; group B is 15% of overall costs, both in physical and monetary terms – as a rule, it is up to 50% of the studied range; group C – 5–10% of

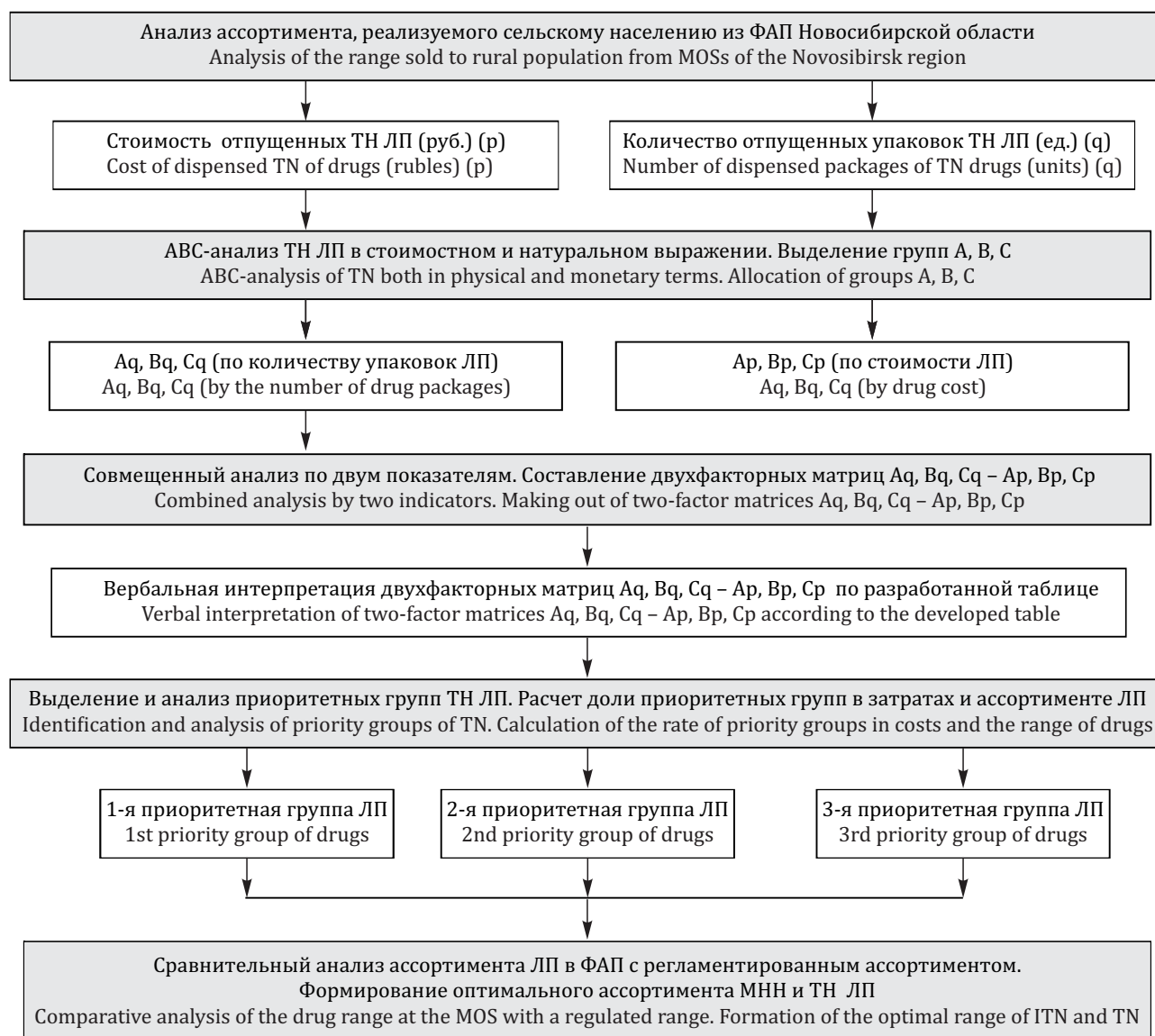


Рис. 1. Методика анализа ассортимента лекарственных препаратов, реализуемых сельскому населению из ФАП Новосибирской области (ТН – торговое наименование; ЛП – лекарственный препарат; ФАП – фельдшерско-акушерский пункт; МНН – международное торговое наименование)

Fig. 1. Methodology for the analysis of the range of drugs sold to rural population via MOSs of the Novosibirsk region (TN – trade names; MOSs – medical and obstetric stations; ITN – international trade name)

Для оценки организации розничных продаж ЛС населению, проживающему в муниципальных районах НСО, был проведен контент-анализ нормативных документов МЗ Российской Федерации и НСО. Для реализации следующей задачи исследования анализировались финансовые отчеты центральных районных больниц НСО, формировался ассортимент из реализованных ЛП из ФАП НСО в 2022 г., проводился АВС-анализ, основанный на принципе Парето, в соответствии с которым ЛП по сумме реализованных и по количеству отпущенных упаковок были ран-

overall costs – as a rule, it is up to 40% of the studied range [4, 5]. Then a combined analysis was carried out and a two-factor matrix Aq, Bq, Cq and Ap, Bp, Cp was made, verbal interpretation of two-factor matrices Aq, Bq, Cq – Ap, Bp, Cp was performed according to the developed table; priority groups of trade names of drugs were defined, the rates of priority groups of drugs in costs and range were calculated (Table 1). At the final stage, a comparative analysis of the range of drugs sold from the MOS with a Regulated list in the NR was performed, and the optimal range of drugs was formed taking into

Таблица 1. Матрица вербальной интерпретации двухфакторного Ар, Вр, Ср – Аq, Вq, Сq-анализа ассортимента ЛП, реализованных через фельдшерско-акушерские пункты**Table 1.** Matrix of verbal interpretation of the two-factor Ар, Вр, Ср – Аq, Вq, Сq-analysis of the range of drugs sold via medical and obstetric stations

Группа / Group	Интерпретация / Interpretation
АрАq	Высокая потребительская стоимость ЛП, высокие показатели реализации ЛП, большое количество отпущенных упаковок ЛП High consumer cost of drugs, high rates of drug sales, a large number of dispensed packages of drugs
АрВq	Высокая потребительская стоимость ЛП, высокие показатели реализации ЛП, среднее количество отпущенных упаковок ЛП High consumer cost of drugs, high rates of drug sales, average number of dispensed packages of drugs
АрСq	Высокая потребительская стоимость ЛП, высокие показатели реализации ЛП, небольшое количество отпущенных упаковок ЛП High consumer cost of drugs, high rates of drug sales, a small number of dispensed packages of drugs
ВрАq	Средняя потребительская стоимость, средние показатели реализации ЛП, большое количество отпущенных упаковок ЛП Average consumer cost of drugs, average rates of drug sales, a large number of dispensed packages of drugs
ВрВq	Средняя потребительская стоимость ЛП, средние показатели реализации ЛП, среднее количество отпущенных упаковок ЛП Average consumer cost of drugs, average rates of drug sales, average number of dispensed packages of drugs
ВрСq	Средняя потребительская стоимость ЛП, средние показатели реализации ЛП, небольшое количество отпущенных упаковок ЛП Average consumer cost of drugs, average rates of drug sales, a small number of dispensed packages of drugs
СрАq	Низкая потребительская стоимость ЛП, низкие показатели реализации ЛП, большое количество отпущенных упаковок ЛП Low consumer cost of drugs, low rates of drug sales, a large number of dispensed packages of drugs
СрВq	Низкая потребительская стоимость ЛП, низкие показатели реализации ЛП, среднее количество отпущенных упаковок ЛП Low consumer cost of drugs, low rates of drug sales, average number of dispensed packages of drugs
СрСq	Низкая потребительская стоимость ЛП, низкие показатели реализации ЛП, небольшое количество отпущенных упаковок ЛП Low consumer cost of drugs, low rates of drug sales, a small number of dispensed packages of drugs

П р и м е ч а н и е . ЛП – лекарственный препарат.

жированы на три группы: группа А (на которую приходится 70–80 % всех затрат) – это 10–15 % изучаемого ассортимента; группа В – 15 % всех затрат и в натуральном, и в стоимостном выражении – как правило, это до 50 % изучаемого ассортимента; группа С – 5–10 % всех затрат – как правило, это до 40 % изучаемого ассортимента [4, 5]. Затем проводился совмещенный анализ и строилась двухфакторная матрица Аq, Вq, Сq и Ар, Вр, Ср, производилась вербальная интерпретация двухфакторных матриц Аq, Вq, Сq – Ар, Вр, Ср по разработанной таблице, выделялись приоритетные группы торговых наименований ЛП, рассчитывались доли приоритетных групп ЛП в затратах и ассортименте (табл. 1). На заключительном этапе проводился сравнительный анализ ассортимента ЛП, реализованного из ФАП с регламентированным перечнем в НСО, и формировался оптимальный ассортимент ЛП с учетом формы

account a drug form. Fig. 1 shows the methodology for analyzing the range of drugs sold to rural population via MOSs of the NR.

RESULTS AND DISCUSSION

The solution to the problem of availability of pharmaceutical care to rural residents in the Russian Federation is implemented, among other things, by means of the retail trade of medicines via separate divisions of medical organizations (MOSs and ambulance stations) [3–5]. Content analysis of regulatory documents has shown that in the NR, the provision of medicines to population is carried out depending on the presence (absence) of pharmacy and (or) medical organizations on the territory of rural settlements in three variants:

1) arrangement of retail trade of medicines to population in the presence of pharmacy organizations on the territory of rural settlements;

выпуска. На рис. 1 представлена методика анализа ассортимента ЛП, реализуемых сельскому населению из ФАП НСО.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Решение проблемы доступности лекарственной помощи сельским жителям в Российской Федерации реализуется в том числе за счет розничной торговли ЛП через обособленные подразделения медицинских организаций (ФАП и амбулатории) [3–5]. Контент-анализ нормативных документов показал, что в НСО лекарственное обеспечение населения осуществляется в зависимости от наличия (отсутствия) аптечных и (или) медицинских организаций на территории сельских населенных пунктов в трех вариантах:

1) организация розничной торговли ЛС населению при наличии на территории сельских населенных пунктов аптечных организаций;

2) организация розничной торговли ЛС населению при наличии на территории сельских населенных пунктов обособленных подразделений медицинских организаций (амбулатории, фельдшерского и ФАП, центра (отделения) общей врачебной (семейной) практики), осуществляющих розничную торговлю ЛП;

3) доставка ЛП по заказам населению фельдшером обособленного подразделения медицинских организаций по агентскому договору с аптечной организацией.

В НСО распространены первые два варианта лекарственного обеспечения. Доставка ЛП по заказам сельскому населению фельдшером обособленного подразделения медицинских организаций по агентскому договору с аптечной организацией не развита в НСО.

В результате анализа реестра лицензий на фармацевтическую деятельность по НСО было установлено, что розничной торговлей ЛП в муниципальных районах занимаются 447 аптечных организаций, 917 ФАП, которые с 2016 г. стали относиться к субъектам розничной торговли вместе с аптеками, аптечными пунктами, киосками и индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Результаты расчета количества сельских жителей, приходящихся на одну аптечную организацию в 2022 г., представлены в табл. 2.

Результаты расчетов показали, что в 17 (57 %) муниципальных районах НСО количество населения, обслуживаемого одной аптечной организацией, находится в интервале от 931 до 2219 чел., характеризуется как низкое или среднее, соот-

2) arrangement of retail trade of medicines to population in the presence of separate divisions of medical organizations (ambulance station, medical station and MOS, center (department) of general medical (family) practice) on the territory of rural settlements that carry out retail trade of medicines;

3) delivery of medicines on orders to population by a primary care worker of a separate division of medical organizations under an agency agreement with a pharmacy organization.

The first two variants of provision of medicines are common in the NR. Delivery of medicines by orders to rural population by a primary care worker of a separate division of medical organizations under an agency agreement with a pharmacy organization is not developed in the NR.

As a result of the analysis of the register of pharmaceutical licenses in the NR, it was found that 447 pharmacy organizations, 917 MOSs are involved in the retail trade of medicines in municipal districts, which since 2016 have become retail entities together with pharmacies, pharmacy branches, pharmacy kiosks and individual entrepreneurs which have a license for pharmaceutical activities. The results of calculating the number of rural residents per pharmacy organization in 2022 are presented in Table 2.

The results of calculations showed that in 17 (57%) municipal districts of the NR, the population served by one pharmacy organization is in the range from 931 to 2219, is characterized as low or average, and corresponds to the average level of geographic availability of pharmaceutical care. In 13 (43%) municipal districts, the population served ranges from 2797 to 3798, is high and very high (critical), but low in availability of pharmaceutical care. Calculations have shown that the average value of the indicator of load per one pharmacy organization in group 6 exceeds 4.0 times the value of group 1 (931). The average number of rural residents served by one pharmacy organization in municipal districts in 2022 was 2608.

Since MOSs provide not only primary pre-medical care, but also carry out retail trade of medicines, the number of rural residents served by one MOS was calculated (Table 3).

It follows from Table 3 that according to the number of rural residents per MOS, the first and second groups of municipal districts (22 in total) are the most numerous and available, in which 201 to 507 residents per MOS account for, which is 73.33%, and for the rest 8 (26.67%) municipal districts, the average value ranges from 749 to 1503 people, which is 4.78 times higher than the indicator of group 1. Cal-

Таблица 2. Результаты расчета количества сельских жителей, приходящихся на одну аптечную организацию в 2022 г.
Table 2. The results of calculating the number of rural residents per pharmacy organization in 2022

No.	Количество сельских жителей (интервал), чел. Number of rural residents (range), people	Вербальная характеристика Verbal characteristics	Количество муниципальных районов Number of municipal districts	Количество сельских жителей (среднее значение), чел. Number of rural residents (average value), people	Удельный вес группы, % Rate of the group, %
1	931–1468	Низкое / Low	1 (No. 7)	931	3.33
2	1468–2005	Ниже среднего Below average	6 (No. 18, 19, 21, 24, 27, 30)	1741	20.00
3	2005–2542	Среднее / Average	10 (No. 2, 3, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 20, 22)	2219	33.33
4	2542–3079	Выше среднего Above average	5 (No. 5, 14, 15, 25, 28)	2797	16.67
5	3079–3616	Высокое / High	4 (No. 4, 6, 12, 16)	3398	13.33
6	3616–4154	Очень высокое Very high	4 (No. 1, 23, 26, 29)	3798	13.33
Итого / Total			30	2608	100

П р и м е ч а н и е . В скобках даны номера районов: 1 – Баганский; 2 – Барабинский; 3 – Болотнинский; 4 – Венгеровский; 5 – Доволенский; 6 – Здвинский; 7 – Искитимский; 8 – Карасукский; 9 – Каргатский; 10 – Колыванский; 11 – Коченевский; 12 – Кочковский; 13 – Краснозерский; 14 – Куйбышевский; 15 – Купинский; 16 – Кыштовский; 17 – Маслянинский; 18 – Мошковский; 19 – Новосибирский; 20 – Ордынский; 21 – Северный; 22 – Сузунский; 23 – Татарский; 24 – Тогучинский; 25 – Убинский; 26 – Усть-Таркский; 27 – Чановский; 28 – Черепановский; 29 – Чистоозерный; 30 – Чулымский.

Н о т е . The numbers of districts are given in parentheses: 1 – Bagansky; 2 – Barabinsky; 3 – Bolotninsky; 4 – Vengerovsky; 5 – Dovolensky; 6 – Zdvinsky; 7 – Iskitimsky; 8 – Karasuksky; 9 – Kargatsky; 10 – Kolyvansky; 11 – Kochenevsky; 12 – Kochkovsky; 13 – Krasnozersky; 14 – Kuibyshevsky; 15 – Kupinsky; 16 – Kyshtovsky; 17 – Maslyaninsky; 18 – Moshkovsky; 19 – Novosibirsky; 20 – Ordynsky; 21 – Severny; 22 – Suzunsky; 23 – Tatarsky; 24 – Toguchinsky; 25 – Ubinsky; 26 – Ust-Tarksky; 27 – Chanovsky; 28 – Cherepanovsky; 29 – Chistoozerny; 30 – Chulymsky.

ветствует среднему уровню территориальной доступности лекарственной помощи. В 13 (43 %) муниципальных районах обслуживаемое население составляет от 2797 до 3798 чел., является высоким и очень высоким (критическим), но низким по доступности фармацевтической помощи. Расчеты показали, что среднее значение показателя нагрузки на 1 аптечную организацию в группе 6 превышает в 4.0 раза показатель группы 1 (931). Среднее количество обслуживаемого сельского населения одной аптечной организацией в муниципальных районах в 2022 г. составило 2608 чел.

Поскольку ФАП оказывают не только первичную доврачебную медико-санитарную помощь, но и осуществляют розничную торговлю ЛС, производился расчет количества сельских жителей, обслуживаемых одним ФАП (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что по количеству сельских жителей, приходящихся на один ФАП, самыми многочисленными и доступными являются первая и вторая группа муниципальных районов (всего 22), в которых на один ФАП приходится от 201 до 507 жителей, что в процентном отношении составляет 73.33, а в оставшихся 8 (26.67 %) муниципальных районах среднее значение пока-

culations have shown that the average population served by one MOS in 2022 was 630, including 290 aged 0–17 years, or 18.5% of all served. On average, one MOS serves 337 people older than working age (53.47% of all residents) who require special attention and large labor costs, including provision of medicines. The analysis of the results showed that in such municipal districts as Iskitimsky, Moshkovsky, Novosibirsky, Toguchinsky, the first variant of drug provision to population is more developed, including retail trade of medicines via pharmacy organizations. But in the Bagansky, Barabinsky, Bolotninsky, Kargatsky, Kyshtovsky, Tatarsky districts, retail trade is carried out by MOSs and pharmacy organizations, which are not enough obviously.

To develop the optimal range of drugs at the next stage of the study, the financial reports of the central district hospitals of the NR were analyzed, a general database of drugs was formed for the sold drugs and dispensed drug packages via MOSs of the NR in 2022, a one-factor ABC analysis was carried out, the results of which are presented in Table 4.

As a result of the analysis of drug distribution, it was found that group A by the cost of sold medicines consisted of 776 trade names, and by the number of packages dispensed – 418 trade names, the propor-

Таблица 3. Среднее количество населения, обслуживаемого одним фельдшерско-акушерским пунктом, в НСО в 2022 г.
Table 3. The average population served by one medical and obstetric station in the NR in 2022

No.	Количество сельских жителей (интервал), чел. Number of rural residents (range), people	Вербальная характеристика Verbal characteristics	Количество муниципальных районов Number of municipal districts	Количество сельских жителей (среднее значение), чел. Number of rural residents (average value), people	Удельный вес группы, % Rate of the group, %
1	201–418	Низкое / Low	9 (No. 2, 9, 14, 15, 16, 17, 23, 26, 27)	314	30.00
2	418–635	Ниже среднего Below average	13 (No. 1, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 21, 24, 25, 28, 29, 30)	507	43.33
3	635–852	Среднее / Average	4 (No. 5, 11, 18, 22)	749	13.33
4	852–1069	Выше среднего Above average	2 (No. 7, 12)	957	6.67
5	1069–1286	Высокое / High	1 (No. 20)	1239	3.33
6	1286–1503	Очень высокое Very high	1 (No. 19)	1503	3.33
Итого / Total			30		100

П р и м е ч а н и е . В скобках даны номера районов: 1 – Баганский; 2 – Барабинский; 3 – Болотнинский; 4 – Венгеровский; 5 – Доволенский; 6 – Здвинский; 7 – Искитимский; 8 – Карасукский; 9 – Каргатский; 10 – Колыванский; 11 – Коченевский; 12 – Кочковский; 13 – Краснозерский; 14 – Куйбышевский; 15 – Купинский; 16 – Кыштовский; 17 – Маслянинский; 18 – Мошковский; 19 – Новосибирский; 20 – Ордынский; 21 – Северный; 22 – Сузунский; 23 – Татарский; 24 – Тогучинский; 25 – Убинский; 26 – Усть-Тарский; 27 – Чановский; 28 – Черепановский; 29 – Чистоозерный; 30 – Чулымский.

Н о т е . The numbers of districts are given in parentheses: 1 – Bagansky; 2 – Barabinsky; 3 – Bolotninsky; 4 – Vengerovsky; 5 – Dovolensky; 6 – Zdvinsky; 7 – Iskitimsky; 8 – Karasuksky; 9 – Kargatsky; 10 – Kolyvansky; 11 – Kochenevsky; 12 – Kochkovsky; 13 – Krasnozernsky; 14 – Kuibyshevsky; 15 – Kupinsky; 16 – Kyshtovsky; 17 – Maslyaninsky; 18 – Moshkovsky; 19 – Novosibirsky; 20 – Ordynsky; 21 – Severny; 22 – Suzunsky; 23 – Tatarsky; 24 – Toguchinsky; 25 – Ubinsky; 26 – Ust-Tarksky; 27 – Chanovsky; 28 – Cherepanovsky; 29 – Chistoozerny; 30 – Chulymsky.

зателя колеблется от 749 до 1503 чел., что в 4.78 раза превышает показатель группы 1. Расчеты показали, что среднее количество населения, обслуживаемого одним ФАП, в 2022 г. составило 630 чел., в том числе в возрасте 0–17 лет – 290, или 18.5 % всех обслуживаемых. В среднем один ФАП обслуживает 337 лиц старше трудоспособного возраста (53.47 % всех жителей), которые требуют особого внимания и больших трудовых затрат, в том числе и в лекарственном обеспечении. Анализ полученных результатов показал, что в таких муниципальных районах, как Искитимский, Мошковский, Новосибирский, Тогучинский, более развит первый вариант лекарственного обеспечения населения, включающий розничную торговлю ЛС через аптечные организации, в то время как в Баганском, Барабинском, Болотнинском, Каргатском, Кыштовском, Татарском районах розничную торговлю осуществляют ФАП и аптечные организации, которых явно недостаточно.

Для разработки оптимального ассортимента ЛП на следующем этапе исследования анализировались финансовые отчеты центральных рай-

tion of which amounted to 69.97 and 70.35%, respectively. Group B consisted of 1014 and 839 trade names with proportion of 20.02 and 19.02%, respectively, in group C – 1913 and 2446 trade names, respectively, of drugs (proportion of 10.01 and 10.63%, respectively).

The use of the two-factor Aq, Bq, Cq – Ap, Bp, Cp analysis of the drug range allows us to develop proposals for its optimization for retail trade via MOSS. Comparison of the results of the two-factor Aq, Bq, Cq – Ap, Bp, Cp analysis allowed differentiating the analyzed trade names into 9 groups and constructing a consolidated matrix (Table 5).

Three priority groups of drugs have been identified. The most cost-effective are the drugs of the first priority group (398) which has high indicators for the cost of sold drugs and dispensed packages, but the proportion of drugs in this group is small – 10.75%. The second priority group included 687 trade names. The group is characterized by average values. The proportion of drugs of the 2nd group accounts for 18.55%. The third priority group is characterized by low values of the cost of sold drugs and dispensed packages; the group includes 2648 trade names. The

Таблица 4. Результаты однофакторного АВС-анализа по сумме реализованных ЛП и отпущенных упаковок ЛП из фельдшерско-акушерских пунктов НСО в 2022 г.**Table 4.** The results of the one-factor ABC-analysis on the amount of sold drugs and dispensed drug packages via medical and obstetric stations of the NR in 2022

Группа ЛП Group of drugs	Количество ТН ЛП Number of TN of drugs	Сумма реализован- ных ЛП, руб. Amount of sold drugs, rubles	Доля, % Proportion, %	Количество ТН ЛП Number of TN of drugs	Количество упаковок ЛП, ед. Number of drug packages, units	Доля упаковок, % Proportion of packages, %
A	776	6 142 198.5	69.97	418	77 879.6	70.35
B	1 014	1 757 587.0	20.02	839	21 055.7	19.02
C	1 913	878 706.5	10.01	2 446	11 767.72	10.63
Итого / Total	3 703	8 778 492.0	100	3 703	110 703	100

П р и м е ч а н и е . ЛП – лекарственный препарат; ТН – торговое наименование.

N o t e . TN – trade name.

онных больниц НСО, формировалась общая база ЛП по реализованным и отпущенным ЛП из ФАП НСО в 2022 г., проводился однофакторный АВС-анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

В результате анализа распределения ЛП установлено, что группу А по стоимости реализованных ЛС составили 776 торговых наименований, а по количеству отпущенных упаковок – 418 торговых наименований, доля которых составила соответственно 69.97 и 70.35 %. Группу В составили 1 014 и 839 торговых наименований с долями 20.02 и 19.02 % соответственно, в группе С – 1 913 и 2 446 торговых наименований препаратов соответственно (доли 10.01 и 10.63 % соответственно).

Применение двухфакторного Аq, Вq, Сq – Ар, Вр, Ср анализа ассортимента ЛП позволяет разработать предложения по его оптимизации для осуществления розничной торговли через ФАП. Сопоставление результатов двухфакторного Аq, Вq, Сq – Ар, Вр, Ср анализа позволило дифференцировать анализируемые торговые наименования на 9 групп и построить консолидированную матрицу (табл. 5).

Выделены три приоритетные группы ЛП. Самыми экономически выгодными являются ЛП, входящие в первую приоритетную группу (398), которая имеет высокие показатели по стоимости реализованных ЛП и отпущенных упаковок, но доля ЛП этой группы небольшая – 10.75 %. Во вторую приоритетную группу вошло 687 торговых наименований. Группа характеризуется средними показателями. На долю ЛП 2-й группы приходится 18.55 %. Третья приоритетная группа характеризуется низкими показателями стоимости реализованных ЛП и отпущенных упаковок, в группу входят 2648 ТН. Доля ЛП 3-й группы – 70.70 %. По результатам исследования был раз-

пропорция ЛП 3-й группы составляет 70.70%. Согласно результатам исследования, был разработан оптимальный диапазон ЛП для МОС, а также была разработана структура ЛП, реализуемых через МОС в 2022 г. Исследование проводилось по ценовому диапазону: стоимость менее 50 руб.; от 51 до 100 руб.; от 101 до 300 руб.; от 301 до 500 руб.; от 501 до 700 руб.; от 701 до 1000 руб.; стоимость более 1001 руб. (Таблица 6).

Как следует из Таблицы 6, доля ЛП со стоимостью менее 50 руб. составляет 18.33% в диапазоне реализуемых ЛП. Наибольшая доля приходится на ЛП следующих групп: от 51 до 100 руб. (20.05%) и от 101 до 300 руб. (38.13%). Дорогие ЛП (стоимость более 1001 руб.) отсутствовали в МОС.

На последнем этапе исследования, было проведено исследование уровня знаний и навыков, для разработки программы обучения для работников первичного звена, занятых в розничной торговле ЛП через МОС. Было установлено, что возрастная и половая структура работников первичного звена МОС характеризуется преобладанием женщин (97%) в возрасте 31–65 лет (40.1%). Согласно общей продолжительности службы, 62.6% работников первичного звена МОС работают от 26 до 30 лет, а 48.6% респондентов работают в своей должности более 20 лет. Все респонденты имели среднее профессиональное образование в специальности «Общая медицина», а также имели сертификат (сертификат аккредитации), однако, только 25% респондентов имели дополнительное профессиональное образование в розничной торговле ЛП, а только 6% работников первичного звена МОС имели квалификационный уровень. Было установлено, что 49% респондентов зарегистрированы на веб-портале непрерывного медицинского образования, участвуют в дополнительном профессиональном обучении. Только 20.7% респондентов указали, что имеют достаточные знания и навыки. Работники первичного звена МОС экспе-

Таблица 5. Матрица двухфакторного Aq, Bq, Cq – Ap, Bp, Cp анализа по сумме реализованных ЛП и отпущенных упаковок ЛП из фельдшерско-акушерских пунктов НСО в 2022 г.**Table 5.** The matrix of the two-factor Aq, Bq, Cq – Ap, Bp, Cp analysis on the amount of sold drugs and dispensed drug packages via medical and obstetric stations of the NR in 2022

Приоритетная группа ЛП Priority group of drugs	Категория Category	Количество ТН Number of TN	Сумма реализованных ЛП (руб.) Amount of sold drugs (rubles)	%	Количество упаковок ЛП Number of dispensed drug packages	%
Первая First	AqAp	321	3 656 876.5	41.66	66 916	60.45
	AqBp	77	152 865.0	1.74	8 526	7.70
	Итого по группе Total for the group	398	3 809 741.5	43.40	75 442	68.15
Вторая Second	AqCp	20	13 041.0	0.15	2 023	1.83
	BqAp	329	1 964 592.0	22.38	9 335	8.43
	BqBp	338	618 094.0	7.04	8 777	7.93
	Итого по группе Total for the group	687	2 595 727.0	29.57	20 135	18.19
Третья Third	BqCp	172	109 416.5	1.25	4 044	3.65
	CqAp	156	520 730.0	5.93	1 099	0.99
	CqBp	599	986 628.0	11.24	3 625	3.27
	CqCp	1721	756 249.0	8.61	6 359	5.74
	Итого по группе Total for the group	2648	2 373 023.5	27.03	15 127	13.65
Всего Total		3733	8 778 492.0	100.00	110 704	100.00

П р и м е ч а н и е . ЛП – лекарственный препарат; ТН – торговое наименование.
 Note . TN – trade name.

работан оптимальный ассортимент ЛП для ФАП. В процессе исследования проведено распределение реализованных ЛС через ФАП в 2022 г. по ценовому диапазону: стоимостью менее 50 рублей; от 51 до 100 рублей; от 101 до 300 рублей; от 301 до 500 рублей; от 501 до 700 рублей; от 701 до 1000 рублей; стоимостью более 1001 рубля (табл. 6).

rience the greatest difficulties in the prescription, accounting, storage of medicines, medical devices and other goods of pharmacy range (57.8%).

CONCLUSION

As a result of the study, 6 groups of municipal districts were identified according to the geographic availability of retail trade entities for the subsequent

Таблица 6. Распределение реализованных из фельдшерско-акушерских пунктов лекарственных препаратов (всего 3703 наименования) по ценовому диапазону в 2022 г.**Table 6.** The distribution of medicines sold via medical and obstetric stations (a total of 3703 trade names) by the price range in 2022

Ценовой диапазон, руб. / Cost range, rubles	Количество ТН / Number of trade names	%
<50	679	18.33
51-100	742	20.05
101-300	1412	38.13
301-500	543	14.67
501-700	208	5.62
701-1000	84	2.26
1001	35	0.94

Как следует из табл. 6, доля препаратов стоимостью менее 50 руб. составляет 18,33 % в ассортименте реализованных ЛП. Самая большая доля приходится на препараты ценовых групп: стоимостью от 51 до 100 руб. (20,05 %) и стоимостью от 101 до 300 руб. (38,13 %). Дорогостоящие препараты (стоимостью более 1001 руб.) отсутствовали в ФАП.

На заключительном этапе исследования для коррекции уровня знаний и умений, составления программы обучения фельдшеров, осуществляющих розничную торговлю ЛП через ФАП, проводилось анкетирование. В результате обработки анкет установлено, что возрастнo-половой состав фельдшеров ФАП характеризуется преобладанием женщин (97 %) в возрасте от 31 года до 65 лет (40,1 %). По общему стажу работы 62,6 % фельдшеров трудятся от 26 до 30 лет, по занимаемой должности свыше 20 лет – 48,6 % опрошенных. Все респонденты имели среднее профессиональное образование по специальности «Лечебное дело», действующий сертификат (свидетельство об аккредитации), вместе с тем дополнительное профессиональное образование в части розничной торговли ЛП имеют всего 25 % респондентов, а квалификационную категорию имеют всего 6 % фельдшеров. Установлено, что 49 % опрошенных зарегистрированы на портале непрерывного медицинского образования, участвуют в дополнительном профессиональном образовании. Только 20,7 % опрошенных указали, что им вполне достаточно имеющихся у них знаний и умений. Фельдшеры ФАП испытывают наибольшие затруднения в порядке назначения,

formation of individual development trajectories. The analysis of the realized range of drugs allowed us to develop proposals for its optimization for the implementation of retail trade via MOSs. The results of the survey of primary care workers showed that it is necessary to develop additional training programs in the retail trade of drugs, making reasonable management decisions to optimize retail trade.

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

учета, хранения ЛП, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента (57,8 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выделено 6 групп муниципальных районов по территориальной доступности субъектов розничной торговли для последующего формирования индивидуальных траекторий развития. Анализ реализованного ассортимента ЛП позволил разработать предложения по его оптимизации для осуществления розничной торговли через ФАП. Результаты анкетирования фельдшеров показали, что требуется разработка дополнительных программ обучения по розничной торговле ЛП, принятия обоснованных управленческих решений по оптимизации розничной торговли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боев В.С., Ушакова Л.В. Деятельность фельдшерско-акушерских пунктов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012;3:41-44.
2. Богачев А.И., Полухина М.Г., Студенникова Н.С. Обеспеченность услугами здравоохранения сельских жителей Центральной России // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2016;12(7(340)):166-177.
3. Балахонова Е.Г. Методические подходы к оптимизации лекарственного обеспечения жителей сельских населенных пунктов: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Пермь, 2012. 23 с.
4. Бурмантова И.В. Методические подходы к совершенствованию системы лекарственного обеспечения населения на уровне первичного звена здравоохранения: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. М., 2013. 25 с.
5. Дроздецкая О.А., Гаврилина Н.И., Гацан В.В. Обеспечение доступности лекарственной помощи

REFERENCES

1. Boyev V.S., Ushakova L.V. The functioning of feldsher-midwife stations. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2012;3:41-44. (In Russ.)
2. Bogachev A.I., Polukhina M.G., Studennikova N.S. Provision of rural residents of Central Russia with health services. *National Interests: Priorities and Security*. 2016;12(7(340)):166-177. (In Russ.)
3. Balakhonova E.G. (2012). The methodical approaches to optimisation of medicinal maintenance of inhabitants of rural settlements. *Cand. Sci. (Pharmaceut.) thesis*. Perm. 23 p. (In Russ.)
4. Burmantova I.V. (2013). Methodical approaches to the improvement of pharmaceutical support system at the level of primary healthcare units. *Cand. Sci. (Pharm.) thesis*. Moscow. 25 p. (In Russ.)
5. Drozdetskaya O.A., Gavrilina N.I., Gatsan V.V. Access to pharmaceutical services to people in remote areas. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;1:376. (In Russ.)

населению удаленных территорий // Современные проблемы науки и образования. 2014;1:376.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Джупаров Александр Сергеевич – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Аксенова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, заместитель министра здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия.

Беушева Ольга Валентиновна – начальник отдела лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Новосибирской области, 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. ORCID: 0000-0002-8249-0220.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander S. Dzhuparov – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7178-6117.

Elena A. Aksenova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Minister of Health of the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia.

Olga V. Beusheva – Head, Department of Provision of Medicines, Ministry of Health of the Novosibirsk Region, 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. ORCID: 0000-0002-8249-0220.



Здоровье подростков Новосибирской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Е.Г. Кондюрина¹, Т.Ю. Анохина¹, Е.Г. Шведов², В.В. Зеленская¹, А.В. Лиханов¹,
М.А. Коваренко¹, Н.Г. Тиминская¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Центр военно-врачебной экспертизы военного комиссариата Новосибирской области, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ограничила работу плановых медицинских профилактических программ и в совокупности с последствиями перенесенного заболевания, локдауна оказала негативное влияние на психосоматический статус населения.

Цель. Анализ динамики состояния здоровья подростков Новосибирской области в период пандемии COVID-19, определяющих ближайший резерв общества.

Материалы и методы. Анализировались данные о заболеваемости, инвалидности подростков 15–17 лет в Новосибирской области, показатели здоровья юношей по результатам освидетельствований регионального военного комиссариата в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.). Тенденции процессов регистрировались путем графического анализа диаграмм, моделирования трендов, расчета темпов прироста и их ранжирования.

Результаты. К окончанию 2022 г. схожие тенденции по заболеваемости и инвалидности в виде значимого положительного темпа прироста были зафиксированы по психическим расстройствам и расстройствам поведения, заболеваниям нервной системы. В состоянии здоровья юношей призывного возраста наиболее негативная динамика была отмечена по психическим расстройствам и расстройствам поведения, заболеваниям органов дыхания, эндокринной системы, расстройствам питания, нарушениям обмена веществ. Последние часто упускались в ходе профилактических осмотров и впервые диагностировались в военкомате, их гиподиагностике способствовала усугубившаяся в период пандемии загруженность амбулаторно-поликлинической педиатрической службы.

Заключение. Зарегистрированные в период пандемии тенденции состояния здоровья подростков Новосибирской области свидетельствуют о необходимости внедрения в практическое здравоохранение междисциплинарных алгоритмов ранней диагностики последствий перенесенного заболевания и локдауна, включающих не только медицинские, но и социальные, педагогические аспекты.

Ключевые слова: подростки, здоровье, COVID-19, заболеваемость, инвалидность.

Образец цитирования: Кондюрина Е.Г., Анохина Т.Ю., Шведов Е.Г., Зеленская В.В., Лиханов А.В., Коваренко М.А., Тиминская Н.Г. Здоровье подростков Новосибирской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):68-82. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-68-82

Health of adolescents in the Novosibirsk region during the pandemic of a novel coronavirus infection

E.G. Kondyurina¹, T.Yu. Anokhina¹, E.G. Shvedov², V.V. Zelenskaya¹, A.V. Likhanov¹,
M.A. Kovarenko¹, N.G. Timinskaya¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Center for Military Medical Expertise of the Conscription Center of the Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) has limited the work of planned medical preventive programs and, together with the consequences of the illness, the lockdown has had a negative impact on the psychosomatic status of the population.

Поступила в редакцию 03.05.2023
Прошла рецензирование 04.05.2023
Принята к публикации 24.05.2023

Автор, ответственный за переписку
Тиминская Наталья Геннадьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nataliatiminskaia@gmail.com

Received 03.05.2023
Revised 04.05.2023
Accepted 24.05.2023

Corresponding author
Natalya G. Timinskaya: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyy prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nataliatiminskaia@gmail.com

A i m . Analysis of the dynamics of the adolescent health in the Novosibirsk region during the COVID-19 pandemic which determine the immediate reserve of society.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The data on the incidence and disability of adolescents aged 15–17 years in the Novosibirsk region, health indicators of young men based on the results of medical examinations at the Regional Conscription Center during the COVID-19 pandemic (2020–2022) were analyzed. Process trends were recorded by graphical analysis of diagrams, trend modeling, calculation of growth rates and their ranking.

R e s u l t s . By the end of 2022, similar trends in the incidence and disability in the form of a significant positive growth rate were found for mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system. In the health condition of young men of conscription age, the most negative dynamics was revealed for mental and behavioral disorders, diseases of the respiratory system, endocrine, nutritional and metabolic diseases. The latter were often overlooked during preventive examinations and were first diagnosed at the Conscription Center; their underdiagnosis was facilitated by the workload of the outpatient pediatric setting that worsened during the pandemic.

C o n c l u s i o n . The alarming trends in the health of adolescents in the Novosibirsk region during the pandemic indicate the need to introduce interdisciplinary algorithms for early diagnosis of the consequences of the disease and lockdown into the healthcare system, including both medical and sociopedagogical aspects.

Keywords: adolescents, health, COVID-19, incidence, disability.

Citation example: Kondyurina E.G., Anokhina T.Yu., Shvedov E.G., Zelenskaya V.V., Likhanov A.V., Kovarenko M.A., Timinskaya N.G. Health of adolescents in the Novosibirsk region during the pandemic of a novel coronavirus infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):68-82. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-68-82

ВВЕДЕНИЕ

Подростковый возраст является критическим периодом по ряду причин, включая биологические, психологические и социальные трансформации, нестабильность гормональной, нейрогенной, вегетативной регуляции, становление личности, уязвимость к воздействию триггеров, акселерацию. Формирование характера, дифференциация и усложнение межличностных отношений приходится на время возросших объемов учебных нагрузок с увеличением доли электронного обучения [1]. Совокупность факторов обуславливает высокую распространенность функциональных расстройств, хронических заболеваний, нарушений психического здоровья среди подростков [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет возраст подростка как период от 10 до 19 лет. В Российской Федерации принято деление на младших (10–14 лет) и старших (15–17 лет) подростков [1, 3]. Единая периодизация является важной для сравнения заболеваемости, инвалидности, планирования и профилактики [1]. Необходимость персонифицированного мультидисциплинарного подхода с учетом многочисленных критических для формирования здоровья особенностей определяет целесообразность выделения подростковой медицины в отдельную специальность.

Подростки репрезентируют ближайший репродуктивный, трудовой, оборонный, интел-

INTRODUCTION

Adolescence is a critical period for a number of reasons, including biological, psychological changes in the body, and the restructuring of social activity, instability of hormonal, neurogenic, autonomic regulation, personality development, vulnerability to triggers and acceleration. Character formation, differentiation and complication of interpersonal relationships occur at a time of increased work loads with a growth of e-learning proportion [1]. A combination of factors determines the high prevalence of functional disorders, chronic diseases and mental disorders among adolescents [2].

The World Health Organization (WHO) defines age of adolescence as period from 10 to 19 years. In the Russian Federation, the division into younger (10–14 years old) and older (15–17 years old) adolescents is used [1, 3]. A unified periodization is important for comparing morbidity, disability, planning and prevention [1]. The need for a personalized multidisciplinary approach taking into account numerous features that are critical for the formation of health, determines the expediency of assignment of adolescent medicine into a individual field.

Adolescents represent the immediate reproductive, labor, defense, intellectual, economic, social, political, cultural reserve of the society [2]. Current trends in their health status are characterized by an increase in morbidity, disability, the prevalence of mental disorders, and addictive behavior (consumption of tobacco, nicotine-containing products, alco-

лектуальный, экономический, социальный, политический, культурный резерв общества [2]. Современные тенденции состояния их здоровья характеризуются ростом заболеваемости, инвалидности, распространенности психической патологии, аддиктивного поведения (употребление табака, никотинсодержащей продукции, алкоголя, наркотиков, психотропных веществ) [2, 4]. В 2016 г. в мире тяжелое эпизодическое употребление алкоголя встречалось у 13,6 % подростков в возрасте 15–19 лет, представляя наибольшую угрозу для мальчиков и юношей [3]. По результатам массового всероссийского опроса (Всероссийский центр изучения общественного мнения, 2014–2017 гг.) регулярно (1 раз в неделю и чаще) алкоголь употребляли 19 % подростков, начало курения в 54 % случаев приходилось на период от 15 до 20 лет, первую сигарету в возрасте до 14 лет выкурили 26 % опрошенных [4, 5].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) повлияла на все сферы деятельности, ограничила работу системы здравоохранения, ее плановых профилактических программ (за счет перераспределения сил и средств на борьбу с острыми и жизнеугрожающими состояниями), оказав в совокупности с последствиями перенесенного заболевания и локдауна негативное воздействие на психосоматическое здоровье населения [6]. Возрастные особенности наложились на возникшие в ходе пандемии проблемы, поэтому актуальным является анализ динамики состояния физического и психического здоровья подростков в период COVID-19, определяющих ближайший резерв общества.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ динамики состояния здоровья подростков Новосибирской области в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных официальной статистики выполнен анализ заболеваемости, инвалидности подростков 15–17 лет в Новосибирской области (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»; форма № 19 «Сведения о детях-инвалидах»), проведена оценка основных показателей здоровья юношей по результатам медицинских освидетельствований регионального военного комиссариата в период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.). Тенденции процессов определялись путем графического анализа диа-

гол, drugs, and psychotropic substances) [2, 4]. In 2016, episodic alcohol abuse occurred in 13.6% of adolescents aged 15–19 years worldwide, being the greatest threat to adolescents and young men [3]. According to the results of an all-Russian survey (Russian Public Opinion Research Center, 2014–2017), 19% of adolescents regularly (once a week or more) consumed alcohol; in 54% of cases age at smoking onset was 15–20 years; 26% of respondents started smoking under the age of 14 [4, 5].

The pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) has affected all areas of activity, limited the work of the healthcare system, its planned preventive programs (due to the redistribution of forces and funds to fight against acute and life-threatening conditions), having together with the consequences of the disease and the lockdown had a negative impact on the psychosomatic health of the population [6]. Age-related features have overlapped the problems that have arisen during the pandemic, so it is relevant to analyze the dynamics of the physical and mental state of health of adolescents during the COVID-19 period which determine immediate reserve of society.

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the dynamics of the health status of adolescents in the Novosibirsk region during the COVID-19 pandemic.

MATERIALS AND METHODS

Based on official statistics, an analysis of the incidence and disability of adolescents aged 15–17 years in the Novosibirsk region was performed (form No. 12 “Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical facility”; form No. 19 “Information about children with disabilities”). The main indicators of the health of young men were assessed based on the results of medical examinations at the Regional Conscription Center during the COVID-19 pandemic (2020–2022). Process trends were determined by graphical analysis of diagrams, trend modeling, calculation of growth rates and their ranking.

RESULTS

Migration attractiveness of the region, including for residents of neighboring countries, has led to an annual increase in the child population, despite the decline in the birth rate. In 2022, the number of children in the Novosibirsk region exceeded the figure for 2015 by 14.3% and amounted to 592 326, including 82 160 adolescents aged 15–17 years. In the age

грамм, моделирования трендов, расчета темпов прироста и их ранжирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Миграционная привлекательность региона, в том числе для жителей стран ближнего зарубежья, обусловила ежегодный прирост детского населения, несмотря на снижение рождаемости. В 2022 г. численность детей в Новосибирской области превысила на 14.3 % показатель 2015 г. и составила 592 326 чел., среди них 82 160 подростков 15–17 лет. В возрастной структуре их удельный вес был равен 13.9 % и сопоставим с показателями 2020 (13.9 %), 2021 (14.0 %) гг.

Общая заболеваемость подростков в регионе к 2022 г. достигла 2057.7 на 1000 детского населения, что выше аналогичных показателей 2020 и 2021 гг. – 2022.9 и 1988.3 соответственно. С явным преимуществом лидировали болезни органов дыхания, встречаемость которых была наивысшей в 2020 г. из-за существенно возросшего числа обращений по поводу острых респираторных инфекций любой степени тяжести ввиду обеспокоенности родителей возможностью заражения COVID-19 (табл. 1). За счет чаще диагностировавшейся миопии второе место занимали болезни глаза и его придаточного аппарата, отразив последствия бесконтрольного пользования подростками гаджетами, длительного пребывания у монитора как при подготовке к формам государственной итоговой аттестации по программам основного и среднего общего образования, так и при дистанционной форме обучения во время пандемии [7, 8]. Травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин находились на третьей позиции. Снижение их удельного веса относительно среднего за период 2020–2022 гг. было зафиксировано в 2021 г. и свидетельствовало, вероятно, о сопряженной с карантинными мероприятиями профилактики подросткового травматизма, полная отмена которых привела к стабилизации показателя на отметке 2020 г. К окончанию 2022 г. среди подростков было зарегистрировано сокращение заболеваемости по болезням органов пищеварения, мочеполовой, костно-мышечной систем.

Психические расстройства и расстройства поведения, длительное время замыкавшие «большую восьмерку» подростковой заболеваемости, на протяжении последних трех лет находились на седьмой строке и имели тревожную тенденцию к увеличению, показав наивысший темп прироста относительно среднего показа-

structure, their proportion was equal to 13.9% and was comparable with the indicators of 2020 (13.9%), 2021 (14.0%)

The overall incidence of adolescents in the region by 2022 reached 2057.7 per 1000 children which is higher than the same indicators in 2020 and 2021 – 2022.9 and 1988.3, respectively. Respiratory diseases were in the lead with a clear advantage. The incidence of respiratory diseases was the highest in 2020 due to a significantly increased number of visits for acute respiratory infections of any severity caused by parents' concern about the possibility of SARS-CoV-2 contamination (Table 1). Due to more frequently diagnosed myopia, diseases of the eye and its adnexa occupied the second place, reflecting the consequences of uncontrolled use of gadgets by teenagers, prolonged stay at the display monitor, both in preparation for the final state certification in programs of basic and secondary education, and in distance learning during the pandemic [7, 8]. Injury, poisoning and certain other consequences of external causes were in third position. A decrease in their proportion compared to the average rate for 2020–2022 was recorded in 2021 and probably testified to the prevention of injury rate caused by quarantine measures, the complete lift of which led to the stabilization of the indicator at around 2020 level. By the end of 2022, a decrease in the incidence of diseases of the digestive system, genitourinary, and musculoskeletal systems was registered among adolescents.

Mental and behavioral disorders which for a long time rounded out the “big eight” of adolescent morbidity have been in the seventh place over the past three years and have had an alarming upward trend, showing the highest growth rate compared to the average value of 2020–2022. The negative features of distance learning contributed to the dominance of destructive forms of psycho-emotional stress correction and together with the increased frequency of addictions, the consequences of a novel coronavirus infection led to deterioration in mental health of adolescents [9]. In 2021, the Novosibirsk region was one of 9 subjects of the Russian Federation in which the rate of acute poisoning by smoking mixtures (spice) among adolescents was higher than the national average value of 6.3% [10].

It should be noted that only mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system had a significant positive growth rate of the incidence by the end of 2022 compared to the average value over a three-year period, as well as the increased indicators as compared to 2020.

Obesity is the most common endocrine disorder in children. According to the state report “On the

Таблица 1. Заболеваемость подростков 15–17 лет в Новосибирской области по основным классам болезней в 2020–2022 гг.**Table 1.** Incidence among adolescents aged 15–17 years in the Novosibirsk region by main classes of diseases in 2020–2022

No.	Класс болезней Disease classification	Заболеваемость на 1000 населения Morbidity per 1000				Прирост Growth	
		Средняя за 2020–2022 гг. Average for 2020–2022	2020	2021	2022	Темп, % Rate, %	Ранг Rank
1	Болезни органов дыхания Diseases of the respiratory system	783.7	800.5	768.7	781.9	–2.3	5
2	Болезни глаза и его придаточного аппарата Diseases of the eye and adnexa	196.1	203.4	185.6	199.4	–2.0	4
3	Травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин Injury, poisoning and certain other consequences of external causes	175.2	179.0	167.5	179.1	0.1	3
4	Болезни костно-мышечной системы и соеди- нительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	154.2	159.3	154.7	148.7	–6.7	7
5	Болезни органов пищеварения Diseases of the digestive system	97.3	104.4	94.5	92.9	–11.0	8
6	Болезни нервной системы Diseases of the nervous system	91.6	87.6	94.0	93.2	6.4	2
7	Психические расстройства и расстройства поведения Mental and behavioral disorders	84.9	82.2	82.7	89.7	9.1	1
8	Болезни мочеполовой системы Diseases of the genitourinary system	68.8	69.3	70.4	66.7	–3.8	6

П р и м е ч а н и е . Полу жирным выделены значения, превышающие среднюю заболеваемость за 2020–2022 гг.

N o t e . Bold indicates values that exceed the average incidence for 2020–2022.

теля за период 2020–2022 гг. Дефицитарные особенности дистанционного формата обучения способствовали превалированию деструктивных форм коррекции психоэмоционального напряжения и в совокупности с возросшей частотой аддикций, последствиями перенесенной новой коронавирусной инфекции привели к ухудшению психического здоровья подростков [9]. В 2021 г. Новосибирская область входила в число 9 субъектов Российской Федерации, в которых показатель острых отравлений курительными смесями (spice) среди подростков был выше среднероссийского уровня – 6.3 % [10].

Следует отметить, что только психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы имели к окончанию 2022 г. значимый положительный темп прироста заболеваемости относительно среднего за трехлетний период значения и возросшие в сравнении с 2020 г. показатели.

Ожирение является самым частым эндокринным нарушением у детей. Согласно государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемио-

state of the epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021”, overweight and obesity were revealed in 18.2 and 8.9% of the examined, respectively, with a higher frequency among boys (21.4 and 12.3%, respectively) compared with girls – 15.2 and 5.6%, respectively [10]. According to the analysis of the annual reporting forms of federal statistical observation No. 12 “Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical facility” and the database of the City Center for Endocrine and Metabolic Disorders in 2022 in the Novosibirsk region, the prevalence of obesity among adolescents aged 15–17 years reached 28.22 per 1000 population, which is 2.4 times higher than the same indicator compared to 0–14 years group. The maximum level of obesity was recorded in 2019, the minimum one – in 2021, which is likely due to the peculiarities of the healthcare system during the COVID-19 pandemic but not to a true decrease in the incidence. Sedentary behavior, an increase in time spent at the computer and gadgets, sleep deprivation, changes in diet, increased personal and family stress are risk factors

логического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», избыточная масса тела и ожирение были выявлены у 18.2 и 8.9 % обследованных соответственно, с более высокой частотой среди мальчиков (21.4 и 12.3 % соответственно) в сравнении с девочками – 15.2 и 5.6 % соответственно [10]. По данным анализа годовых отчетных форм федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и базы данных Городского центра эндокринных и обменных нарушений в 2022 г. в Новосибирской области распространенность ожирения среди подростков 15–17 лет достигла 28.22 на 1000 населения, что в 2.4 раза превышает аналогичный показатель в группе 0–14 лет. Максимальное число случаев ожирения регистрировалось в 2019 г., минимальное – в 2021 г., что, вероятно, связано с особенностями функционирования системы здравоохранения в условиях пандемии COVID-19, а не с истинным снижением заболеваемости. Свойственные ограничительному режиму гипокinezия, увеличение проводимого за компьютером и гаджетами времени, депривация сна, изменение рациона питания, усиление индивидуального и семейного стресса являются факторами риска избыточной массы тела и ожирения [11]. Их гиподиагностике способствуют загруженность амбулаторно-поликлинической педиатрической службы, особенно в период подъема заболеваемости респираторными инфекциями, и представления о невозможности постановки диагноза без осмотра эндокринолога. Таким образом, заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ следует рассматривать как группу, требующую особого внимания ввиду потенциально управляемого характера причин, приведших к негативной тенденции увеличения распространенности, и возможности трансформации в хронические, инвалидизирующие заболевания.

С 2020 г. в Новосибирской области фиксировался рост показателя детской инвалидности с 16.7 до 18.9 на 1000 детского населения к 2022 г., что обусловлено расширением возможностей выхаживания недоношенных детей, патогенетического лечения ряда генетических заболеваний, оперативной коррекции врожденных пороков развития, а также изменением организационного подхода к процедуре установления статуса «ребенок-инвалид», определившим право законного представителя на проведение медико-социальной экспертизы в заочном режиме. Ана-

for overweight and obesity [11]. Their underdiagnosis is facilitated by the workload of the outpatient pediatric setting, especially during the rise in the incidence of respiratory infections, and the belief that it is impossible to make a diagnosis without examination by an endocrinologist. Thus, endocrine, nutritional and metabolic diseases should be considered as a group requiring special attention due to the potentially manageable nature of the causes that led to a negative upward trend in prevalence and the possibility of transformation into chronic, disabling diseases.

Since 2020, in the Novosibirsk region an increase in the child disability rate from 16.7 to 18.9 per 1000 children by 2022 was noted, which is due to advantages in developmental care for premature babies, pathogenetic treatment of a number of genetic diseases, appropriate correction of congenital malformations, as well as a change in an approach to the procedure for establishing the status of a “disabled child”, which determined the right of a legal representative to conduct a medical and social examination in absentia. A similar trend was registered among adolescents: according to the data of the federal form No. 19 “Information about disabled children” (approved by the order of the Federal State Statistics Service dated December 27, 2016 No. 866), disability per 1000 population aged 15–17 years increased from 23.8 in 2021 to 25.2 in 2022.

According to the data of the Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Novosibirsk region for the period 2020–2022 [12], the number of children declared as disabled for the first time has increased, including adolescents aged 15–17 years (Fig. 1).

Their proportion among children aged 0–17 years in 2020, 2021, 2022 was 8.9, 7.8, 7.7%, respectively. The distribution of adolescents aged 15–17 years declared disabled for the first time by classes of diseases is presented in Table 2. The results of the analysis indicated a trend similar to the adolescent incidence: mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system had a significant positive growth rate by the end of 2022 and increased their proportion compared to 2020 values. It should be noted that in 2022, first identified disability due to respiratory diseases in adolescents aged 15–17, has reached 2.3%, which was absent in 2020 and 2021.

By 2023, in the Novosibirsk region, mental and behavioral disorders had the highest prevalence in the structure of adolescent (15–17 years) disability (39.5%), exceeding by 2.0% the value for the group 0–17 years (Fig. 2). The proportion of diseases of the nervous system was 17.3%, which is 1.4% lower com-

логичная тенденция была зарегистрирована среди подростков: согласно данным формы федерального статистического наблюдения № 19 «Сведения о детях-инвалидах» (утвержденной приказом Росстата от 27.12.2016 г. № 866) инвалидность на 1000 населения 15–17 лет возросла с 23.8 в 2021 г. до 25.2 в 2022 г.

Поданным Главного бюро медико-социальной экспертизы по Новосибирской области за период 2020–2022 г. [12] количество впервые признанных инвалидами детей увеличилось, в том числе подростков 15–17 лет (рис. 1).

Их удельный вес среди детей 0–17 лет в 2020, 2021, 2022 гг. составлял 8.9, 7.8, 7.7 % соответственно. Распределение впервые признанных инвалидами подростков 15–17 лет по классам болезней представлено в табл. 2. Результаты анализа свидетельствовали о схожей с подростковой заболеваемостью тенденцией: психические расстройства и расстройства поведения, заболевания нервной системы имели к окончанию 2022 г. значимый положительный темп прироста и возросшие в сравнении с 2020 г. показатели удельного веса. Следует отметить увеличение до 2.3 % к 2022 г. впервые установленной подросткам в возрасте 15–17 лет инвалидности по болезням органов дыхания, отсутствовавшей в 2020 и 2021 гг.

К 2023 г. в Новосибирской области наибольшую распространенность в структуре подростковой (15–17 лет) инвалидности имели психические расстройства и расстройства поведения (39.5 %), превышавшие на 2.0 % показатель в группе 0–17 лет (рис. 2). Доля болезней нервной системы соответствовала 17.3 %, что на 1.4 % ниже фиксированной при анализе общей детской инвалидности. Врожденные аномалии (пороки разви-

pared to the value for general children's disability. Congenital malformations (developmental defects), as the reason for declaring the status of a "disabled child", gave way to the third place for endocrine, nutritional and metabolic diseases. Their significant rate (14.7%) is due to the increased prevalence rate of type 1 diabetes mellitus among adolescents, which mainly forms disability for this class of diseases.

Congenital malformations (developmental defects), deformations, and chromosomal abnormalities among the causes of disability were much less common in comparison with the group of general children's disability – 7.0 and 13.8%, respectively. Partial hearing loss prevailed among diseases of the ear and mastoid process (5.6%): the revealed dynamics (–1.0% per year) was, in percentage, the most significant among the "big eight" classes. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue caused disability in 5.2% without significant changes (–0.2% per year) compared to the previous year. Neoplasms had an identical frequency in the groups of general children's and adolescent disability – 3.5%. The trends compared to the previous year were multidirectional, but in both cases were not significant: –0.2 and +0.4% per year, respectively. Similar to the structure of disability at the age of 0–17 years, diseases of the eye and adnexa took the 8th place among the causes of health limitations in adolescents and amounted to 2.1% (+0.5% per year).

The monitoring of health of young men has acquired special significance, having identified the problems of the military and labor reserve of the Armed Forces of the Russian Federation. The negative dynamics of health status of conscripts, increase in the number of disabled children, demographic features of the last decade made the conscription of

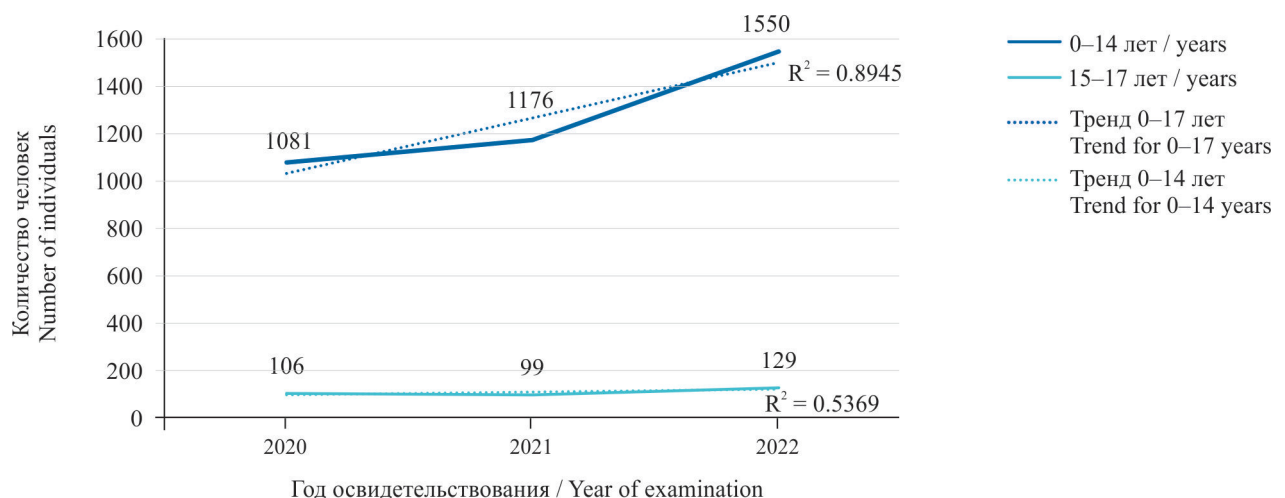


Рис. 1. Динамика численности впервые признанных инвалидами детей в Новосибирской области
Fig. 1. Dynamics of the number of children declared as disabled for the first time in the Novosibirsk region

Таблица 2. Распределение впервые признанных инвалидами подростков 15–17 лет по классам болезней в Новосибирской области в 2020–2022 гг., %**Table 2.** Distribution of adolescents aged 15–17 years declared disabled for the first time, by classes of diseases in the Novosibirsk region in 2020–2022, %

No.	Класс болезней / Disease classification	2020	2021	2022	Прирост Growth	Ранг Rank
1	Психические расстройства и расстройства поведения Mental and behavioral disorders	20.8	34.3	29.5	8.7	1
2	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ Endocrine, nutritional and metabolic diseases	19.8	9.1	11.6	–8.2	8
3	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	15.1	26.3	17.8	2.7	3
4	Новообразования / Neoplasms	13.0	12.1	10.1	–2.9	7
5	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения Congenital malformations (developmental defects), deformations and chromosomal abnormalities	6.6	1.0	5.4	–1.2	6
6	Болезни нервной системы Diseases of the nervous system	4.7	9.1	9.3	4.6	2
7	Травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин Injury, poisoning and certain other consequences of external causes	4.7	3.0	3.9	–0.8	5
8	Болезни органов пищеварения Diseases of the digestive system	4.7	–	7.0	2.3	4

тия), как причина установления статуса «ребенок-инвалид», уступили третье место болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ. Их значимый удельный вес (14.7 %) обусловлен возросшей

subjects with mild restrictions necessary, which significantly increases the risk of acute diseases and exacerbation of chronic diseases among personnel in the context of reduced service term and adaptation time.

**Рис. 2.** Структура детской инвалидности в Новосибирской области в 2022 г.**Fig. 2.** The structure of children's disability in the Novosibirsk region in 2022

частотой сахарного диабета 1-го типа среди подростков, преимущественно формирующим инвалидность по этому классу болезней.

Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения среди причин инвалидизации встречались заметно реже в сравнении с группой общей детской инвалидности – 7.0 и 13.8 % соответственно. Тугоухость преобладала среди болезней уха и сосцевидного отростка (5.6 %): зафиксированная динамика (–1.0 % в год) являлась в процентном отношении наиболее весомой среди классов «большой восьмерки». Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани стали причиной инвалидности в 5.2 % без существенных изменений (–0.2 % в год) относительно показателя предыдущего года. Новообразования имели идентичную встречаемость в группах общей детской и подростковой инвалидности – 3.5 %. Тенденции в сравнении с предыдущим годом были разнонаправленные, но в обоих случаях не являлись значимыми: –0.2 и +0.4 % в год соответственно. Аналогично структуре инвалидности в возрасте 0–17 лет болезни глаза и его придаточного аппарата заняли 8-е место среди причин ограниченных возможностей здоровья подростков и составили 2.1 % (+0.5 % в год).

Мониторинг здоровья юношей приобрел особую значимость, определив проблемы военного и трудового резерва Вооруженных Сил Российской Федерации. Отрицательная динамика в состоянии здоровья призывной молодежи, рост числа детей-инвалидов, демографические особенности последнего десятилетия сделали необходимым призыв на военную службу лиц, имеющих незначительные ограничения годности, что существенно повышает риск возникновения острой и обострения хронической патологии у личного состава в условиях сокращения срока службы и времени адаптации.

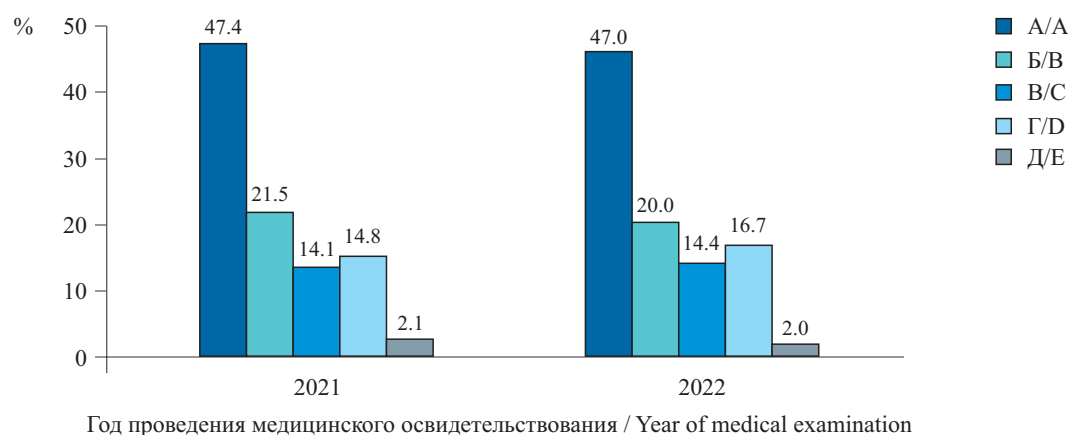
Каждый гражданин Российской Федерации минимум дважды проходит медицинское освидетельствование. Срез состояния здоровья мальчиков по итогам проведения медицинских осмотров в учебных заведениях в 15 и 16 лет является уникальным и позволяет оценить реальный уровень здоровья юношей. По данным Центра военно-врачебной экспертизы военного комиссариата Новосибирской области до первоначальной постановки граждан на воинский учет в 2022 г. из числа прошедших профилактический осмотр юношей 15 лет на диспансерном наблюдении находились 28.0 %, в том числе поставлены впервые – 4.9 %, в проведении лечебно-

Every male citizen of the Russian Federation undergoes a medical examination at least twice. The assessment of the health status of boys based on the results of medical examinations in educational institutions at the age of 15 and 16 is unique and allows us to assess the real health status of boys. According to the Center for Military Medical Expertise of the Conscription Center of the Novosibirsk region, before the initial military registration in 2022, out of 15-year-old boys who underwent a medical examination, 28.0% were put under follow-up monitoring, including 4.9% for the first time; 55.3% – needed diagnostics, among 16-year-old boys the figures were 30.7, 4.7 and 57.5%, respectively.

According to the results of medical examination of citizens that were subject to the draft in the Novosibirsk region in 2022, the number of those who passed the medical examination decreased by 542 compared to the previous year and amounted to 13 346 people, 47.0% of which were classified as grade A. As compared to 2021, the 1.5% decrease of those fit for active service with mild restrictions was noted, the most pronounced dynamics of +1.9% was revealed among individuals who was temporarily disqualified from active service (Fig. 3).

In 2022, for the region, a negative trend in fit for active service during the initial military registration of citizens was noted: 67.0%, which is 1.9% less than in 2021. The main reasons for exemption from military conscription (grade B and D) were diseases of the respiratory system (mainly bronchial asthma), mental disorders. Both classes of diseases had the highest prevalence in comparison with the previous 2020 and 2021 (Fig. 4).

2365 (17.7%) people were referred to medical facilities for additional medical examination during the initial military registration of citizens in 2022. Among the newly diagnosed diseases, endocrine, nutritional and metabolic diseases were in the lead (32.1%), showing multidirectional trends relative for the values of 2021 (+1.6%) and 2020 (–8.1%). A large proportion in their structure had malnutrition which is a significant problem for military service, often missed during preventive medical examinations and newly diagnosed at a conscription center. The second place was taken by mental disorders which tended to decrease in prevalence – from 27.2% in 2020 to 16.2% in 2022, reflecting the results of the work of primary care setting specialists whose alertness to identifying this class of diseases has noticeably increased. Compared to 2020 (7.3%), the percent of diseases of the musculoskeletal system, connective tissue, systemic vasculitis (15.3%) increased by 2.1 times.



Год проведения медицинского освидетельствования / Year of medical examination

Рис. 3. Распределение категорий годности к военной службе (А, Б, В, Г, Д) по результатам медицинского освидетельствования при первоначальной постановке граждан на воинский учет в Новосибирской области в 2021 и 2022 гг.

Fig. 3. Distribution of medical classification (grade A, B, C, D, E) based on the results of a medical examination during the initial military registration of citizens in the Novosibirsk region in 2021 and 2022

диагностических мероприятий нуждались 55.3 %, среди 16-летних мальчиков показатели составили 30.7, 4.7 и 57.5 % соответственно.

По итогам медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу в Новосибирской области в 2022 г., количество прошедших освидетельствование в сравнении с предыдущим годом сократилось на 542 и составило 13 346 чел., 47.0 % из которых были отнесены к категории годности А. Относительно 2021 г. отмечено сокращение на 1.5 % годных к военной службе с незначительными ограничениями, наиболее выраженная динамика +1.9 % зафиксирована среди временно негодных к военной службе (рис. 3).

В 2022 г. в регионе была зарегистрирована отрицательная динамика показателя годности при первоначальной постановке граждан на воинский учет: 67.0 %, что на 1.9 % меньше, чем в 2021 г. Основными причинами освобождения от военной службы (категории годности В и Д) были болезни органов дыхания (преимущественно бронхиальная астма), психические расстройства. Оба класса заболеваний имели наибольшую распространенность в сравнении с предыдущими 2020 и 2021 гг. (рис. 4).

На дополнительное медицинское освидетельствование в период первоначальной постановки граждан на воинский учет в 2022 г. в лечебно-профилактические учреждения было направлено 2365 чел. (17.7 %). Среди вновь выявленных заболеваний лидировали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (32.1 %), показав разнонаправленные тренды относительно значений в 2021 г. (+1.6 %) и 2020 г. (–8.1 %). Высокий удельный вес

The eligibility rate for conscription in the Novosibirsk region in 2022 was below pre-pandemic values and amounted to 66.3%, recording an increase of 7.3% compared to 2021. Despite the positive dynamics in 2021–2022, the results continue to be alarming, given consistent negative trends of recent years in the Russian Federation, the Central Military District which includes the Novosibirsk region.

The reasons for the exemption of citizens from conscription in 2022 were diseases of the circulatory system (15.0%, mainly arterial hypertension), mental disorders (15.7%), diseases of the musculoskeletal system, connective tissue, systemic vasculitis (14.7%). Negative dynamics for diseases of the respiratory system was noted (15.0%), among which bronchial asthma prevailed: the growth in values compared to 2021 was 1.3%, to 2020 – 3.3%. In the structure of newly diagnosed diseases, mental and behavioral disorders dominated (31.4%), since 2021 their proportion has increased by 6.9%, compared to 2020 – by 16.6%.

In 48.5% of cases, the reason for the return of citizens from the assembly place of the Novosibirsk region in 2022 were diseases of the endocrine system, nutritional and metabolic diseases, which is 2.3 times higher than in 2021, and 4.8 times higher than in 2020. The upward trends of 2020–2022 for diseases of the skin and subcutaneous tissue (+11.9%), mental disorders (+6.0%) were noted.

An analysis of the eligibility indicators during initial military registration and conscription, changes in the structure of diseases that were the reasons for exemption at different stages of medical examination confirmed that the trends in the morbidity and disability in adolescents during the COVID-19 pandemic were reflected in the health status of young

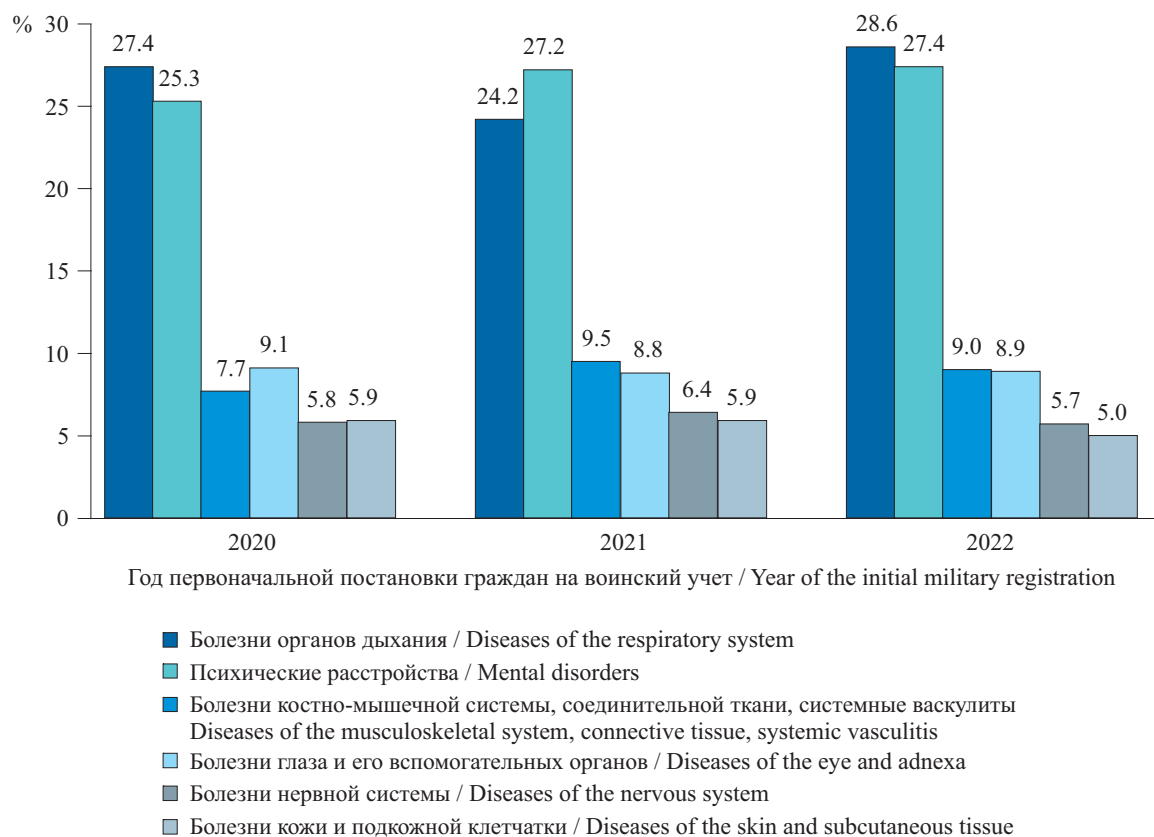


Рис. 4. Структура причин освобождения граждан (категории годности В + Д) от военной службы при первоначальной постановке граждан на воинский учет в Новосибирской области в 2020–2022 гг.
Fig. 4. The structure of the reasons for exemption from conscription of citizens (grades C + D) during the initial military registration in the Novosibirsk region in 2020–2022

в их структуре имела недостаточность питания, которая является значимой проблемой для несения военной службы, часто упускается в ходе профилактических осмотров и впервые диагностируется в военкомате. Второе место заняли психические расстройства, имевшие тенденцию к уменьшению распространенности – с 27.2 % в 2020 г. до 16.2 % в 2022 г., отразив результаты работы специалистов первичной сети, настороженность которых по выявлению данного класса болезней заметно возросла. В 2.1 раза в сравнении с 2020 г. (7.3 %) увеличился удельный вес болезней костно-мышечной системы, соединительной ткани, системных васкулитов (15.3 %).

Показатель годности при призыве на военную службу в Новосибирской области в 2022 г. был ниже допандемийных значений и составлял 66.3 %, зафиксировав прирост в 7.3 % в сравнении с 2021 г. Несмотря на позитивную динамику 2021–2022 гг., результаты продолжают оставаться тревожными, учитывая стойкие отрицательные тенденции последних лет в Российской Федерации, Центральном военном округе, в состав которого входит Новосибирская область.

men of conscription age: the most negative trends were recorded for mental disorders, diseases of the respiratory system, the endocrine system, nutritional and metabolic disorders.

DISCUSSION

The closure of schools, colleges, lyceums, self-isolation, social distancing, the negative aspects of distance learning, along with the difficulties of self-management, a low level of self-control, a lack of skills of psychological self-support, and competencies in the field of time management characteristic for most adolescent led to such consequences as mental disorders, use of destructive forms of psycho-emotional stress correction, physical inactivity; the negative impact of excessive use of gadgets on the nervous system and the eye [6–9, 13].

According to the WHO, mental disorders affect one in seven people aged 10–19 years and account for 13% of the global burden of disease in this age group. Depression, anxiety and behavioral disorders are among the leading causes of morbidity and disability among adolescents. Anxiety disorder develops in 4.6% of adolescents aged 15–19 years, depres-

Причинами освобождения граждан от военной службы в 2022 г. стали болезни органов кровообращения (15.0 %, преимущественно артериальная гипертензия), психические расстройства (15.7 %), болезни костно-мышечной системы, соединительной ткани, системные васкулиты (14.7 %). Негативная динамика была отмечена по болезням органов дыхания (15.0 %), среди которых превалировала бронхиальная астма: прирост значений в сравнении с 2021 г. составил 1.3 %, с 2020 г. – 3.3 %. В структуре впервые выявленных заболеваний преобладали психические расстройства (31.4 %), с 2021 г. их удельный вес увеличился на 6.9 %, относительно 2020 г. – на 16.6 %.

В 48.5 % случаев основанием для возврата граждан со сборного пункта Новосибирской области в 2022 г. были болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ, что в 2.3 раза выше, чем в 2021 г., и в 4.8 раза – относительно 2020 г. Восходящие тренды 2020–2022 гг. были отмечены по болезням кожи и подкожной клетчатки (+11.9 %), психическим расстройствам (+6.0 %).

Анализ показателей годности при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу, изменений структуры патологий, являвшихся причинами освобождения на разных этапах медицинского освидетельствования, подтвердил, что выявленные в период пандемии COVID-19 тренды заболеваемости, инвалидности у подростков имели свое отражение в состоянии здоровья юношей призывного возраста: наиболее негативные тенденции регистрировались по психическим расстройствам, заболеваниям органов дыхания, эндокринной системы, расстройствам питания, нарушениям обмена веществ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заккрытие школ, колледжей, лицеев, самоизоляция, социальное дистанцирование, дефицитные стороны дистанционной формы обучения наряду с присущими большинству подростков трудностями самоорганизации, низким уровнем самоконтроля, отсутствием навыков психологической самоподдержки, компетенций в сфере тайм-менеджмента привели к последствиям в виде нарушений психического здоровья, ухода в деструктивные формы коррекции психоэмоционального напряжения, гиподинамии, негативного влияния чрезмерного пользования гаджетами на нервную систему и органы зрения [6–9, 13].

сion – in 2.8%. These problems remain largely unrecognized, and the conditions themselves require monitoring and treatment. Adolescents with mental disorders are particularly vulnerable to social exclusion, discrimination, stigmatization, learning difficulties, risky behavior and physical disorders [3].

The growth of the adolescent incidence in the region had a multifactorial character. COVID-19 has had a negative impact on psychosomatic health, both as a result of direct infection, post-COVID conditions and the consequences of long-term restriction measures. The pediatric outpatient setting has adapted to the changes in work during the pandemic, the “catching up pace” of which is considered by healthcare professionals as one of the most important aspects that influenced the dynamics of indicators in 2022.

During the COVID-19 pandemic, unfavorable health trends for adolescents (15–17 years old) in the Novosibirsk region were primarily due to an increased incidence of mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system.

Sedentary behavior characteristic for a restriction regime to prevent the spread of COVID-19 has effected the increase in the number of adolescents with overweight and obesity. Having onset in childhood, these disorders often persist and progress, increasing the risk of comorbidities. In adolescence, obesity should be considered as the first manifestation of metabolic syndrome, and its prevention should begin with early diagnosis of overweight [11].

In 2022, an increase in adolescent disability in the Novosibirsk region was recorded, one of the most important indicators of poor health. A trend similar to adolescent morbidity such as an increase in the prevalence of mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system among the causes of disability has been registered.

The eligibility indicators for the initial military registration and conscription of citizens in the region are declining. The proportion of newly diagnosed diseases during a medical examination among young men who have been followed-up for 15–17 years in outpatient setting is increasing and indicates, among other things, the problem of the quality of medical examinations and the state of adolescent medicine in general.

CONCLUSION

A novel coronavirus infection has affected the health status of adolescents in the Novosibirsk region. In the structure of diseases, unfavorable trends were identified primarily due to the increased frequency of mental and behavioral disorders, diseases of the nervous system. The problem of underdiagnosis of endocrine, nutritional and metabolic diseases on an out-

По данным ВОЗ психические расстройства наблюдаются у каждого седьмого человека в возрасте 10–19 лет, на них приходится 13 % от глобального бремени болезней в этой возрастной группе. Депрессия, тревожность и поведенческие нарушения входят в число ведущих причин заболеваемости и инвалидности среди подростков. Тревожное расстройство развивается у 4,6 % подростков 15–19 лет, депрессия – у 2,8 %. Эти проблемы остаются в значительной степени непризнанными, а сами состояния требуют мониторинга и лечения. Подростки с нарушениями психического здоровья особенно уязвимы в плане социальной изоляции, дискриминации, стигматизации, трудностей в учебе, рискованных форм поведения, физического нездоровья [3].

Рост подростковой заболеваемости в регионе имел многофакторный характер. COVID-19 оказал отрицательное влияние на психосоматическое здоровье как в результате непосредственно перенесенной инфекции, постковидных расстройств, так и последствий продолжительных ограничительных мер. К изменениям функционирования во время пандемии адаптировалась педиатрическая амбулаторно-поликлиническая служба, «догоняющий темп» работы которой специалисты здравоохранения рассматривают как один из наиболее важных аспектов, оказавших влияние на динамику показателей в 2022 г.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции неблагоприятные тенденции здоровья подростков (15–17 лет) в Новосибирской области были в первую очередь обусловлены увеличившейся частотой психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы.

Гиподинамия, патогномоничная для ограничительного режима предупреждения распространения COVID-19, повлияла на увеличение числа подростков с избыточной массой тела и ожирением. Дебютировав в детстве, эти нарушения часто сохраняются и прогрессируют, увеличивая риск развития сопряженных заболеваний. В подростковом возрасте ожирение необходимо рассматривать в качестве первого проявления метаболического синдрома, его профилактика должна начинаться с ранней диагностики избыточной массы тела [11].

В 2022 г. в Новосибирской области было зафиксировано увеличение подростковой инвалидности – одного из важнейших индикаторов ухудшения здоровья. Зарегистрирована схожая с подростковой заболеваемостью тенденция в виде роста среди причин инвалидизации распространенности психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной системы.

patient basis is significant, this class of diseases is one of the most common reasons for exemption of young men from military service, but is often diagnosed for the first time at a conscription center. It is necessary to introduce into healthcare system the algorithms for early diagnosis of diseases, full-scale rehabilitation after illnesses, as well as comprehensive programs of interdisciplinary interaction, including not only medical, but also social, pedagogical aspects, which will improve the health of adolescents, who determine the reserve and potential of society.

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

Показатели годности при первичной постановке граждан на воинский учет и призыве на военную службу в регионе снижаются. Удельный вес впервые выявленных в ходе медицинского освидетельствования заболеваний среди юношей, наблюдавшихся на протяжении 15–17 лет в амбулаторно-поликлиническом звене, увеличивается и указывает в том числе на проблему качества проводимых медицинских осмотров, состояние подростковой медицины в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция повлияла на уровень состояния здоровья подростков Новосибирской области. В структуре патологии были выявлены неблагоприятные тенденции, в первую очередь обусловленные возросшей частотой психических расстройств и расстройств поведения, болезней нервной системы. Проблема гиподиагностики болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ на амбулаторно-поликлиническом этапе является значимой, данный класс болезней относится к одному из наиболее распространенных среди причин освобождения юношей от военной службы, но часто впервые диагностируется в военкомате. Необходимо внедрение в практическое здравоохранение алгоритмов ранней диагностики заболеваний, проведения полноценной реабилитации после перенесенных болезней, а также комплексных программ междисциплинарного взаимодействия, включающих не только медицинские, но и социальные, педагогические аспекты, что позволит повысить уровня здоровья подростков, определяющих резерв и потенциал общества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов В.И. Гигиеническая характеристика подходов, характеризующих возрастные особенности и показатели здоровья детей, подростков и молодежи // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019;63(4):199-204. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-199-204.
2. Гайдук И.М., Байрова С.В., Полищук Т.В. и др. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях // *Медицина и организация здравоохранения*. 2021;6(3):84-95.
3. Психическое здоровье подростков. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (дата обращения: 08.06.2023).
4. Кожевникова Т.Н., Геппе Н.А., Османов И.М. и др. Проблема табакокурения подростков: вчера, сегодня, завтра // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;2:101-108.
5. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Рашид М.А., Арина Е.Е. Факторы риска для здоровья подростков: результаты массового опроса // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):91-99.
6. Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И. и др. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2020;2:4-23.
7. Fan Q., Wang H., Kong W. et al. Online learning-related visual function impairment during and after the COVID-19 pandemic // *Front. Public Health*. 2021;9:645971. DOI: 10.3389/fpubh.2021.645971.
8. Wong C.W., Tsai A., Jonas J.B. et al. Digital screen time during the COVID-19 pandemic: risk for a further myopia boom? // *Am. J. Ophthalmol.* 2021;223:333-337. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.034.
9. Meherali S., Punjani N., Louie-Poon S. et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(7):3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
11. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G., Baur L.A. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351-365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
12. Главное бюро медико-социальной экспертизы по Новосибирской области. Основные показатели деятельности. URL: <https://54.gbmse.ru/about/pd> (дата обращения: 08.06.2023).
13. Neville R.D., Lakes K.D., Hopkins W.G. et al. Global changes in child and adolescent physical activity during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2022;176(9):886-894. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.2313.

REFERENCES

1. Popov V.I. Hygienic characteristics of approaches, characterizing the age features and health indicators of children, adolescents and youth. *Health care of the Russian Federation*. 2019;63(4):199-204. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-199-204. (In Russ.)
2. Gaiduk I.M., Bairova S.V., Polishchuk T.V. et al. Organization of medical and social assistance to adolescents in modern conditions. *Medicine and Health Care Organization*. 2021;6(3):84-95. (In Russ.)
3. Mental health of adolescents. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed 08.06.2023).
4. Kozhevnikova T.N., Geppe N.A., Osmanov I.M. et al. The problem of teenage tobacco smoking: yesterday, today, tomorrow. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;2:101-108. (In Russ.)
5. Khabriev R.U., Yagudina R.I., Rashid M.A., Arinina E.E. Risk factors of adolescent health: mass poll results. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):91-99. (In Russ.)
6. Kuchma V.R., Sedova A.S., Stepanova M.I. et al. Life and wellbeing of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *Problems of School and University Medicine and Health*. 2020;2:4-23. (In Russ.)
7. Fan Q., Wang H., Kong W. et al. Online learning-related visual function impairment during and after the COVID-19 pandemic. *Front. Public Health*. 2021;9:645971. DOI: 10.3389/fpubh.2021.645971.
8. Wong C.W., Tsai A., Jonas J.B. et al. Digital screen time during the COVID-19 pandemic: risk for a further myopia boom? *Am. J. Ophthalmol.* 2021;223:333-337. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.034.
9. Meherali S., Punjani N., Louie-Poon S. et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(7):3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432.
10. *On the State of Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2021: State Report*. Moscow: Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.)
11. Jebeile H., Kelly A.S., O'Malley G., Baur L.A. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):351-365. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
12. The Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Novosibirsk region. Key Performance Indicators. URL: <https://54.gbmse.ru/about/pd> (accessed 08.06.2023).
13. Neville R.D., Lakes K.D., Hopkins W.G. et al. Global changes in child and adolescent physical activity during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(9):886-894. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.2313.

ABOUT THE AUTHORS

Elena G. Kondyurina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3250-3107.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кондюрина Елена Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3250-3107.

Анохина Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Шведов Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, начальник Центра военно-врачебной экспертизы военного комиссариата Новосибирской области, Новосибирск, Россия.

Зеленская Вера Викторовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0344-9412.

Лиханов Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Коваренко Маргарита Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

Тиминская Наталья Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0000-0998-7591.

Tatyana Yu. Anokhina – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Evgeniy G. Shvedov – Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Military Medical Expertise, Conscription Center of the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia.

Vera V. Zelenskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0344-9412.

Andrey V. Likhanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Margarita A. Kovarenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

Natalya G. Timinskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0000-0998-7591.

Особенности оказания трансфузиологической поддержки пациентам с гипопродукционной тромбоцитопенией в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Ю.В. Моор¹, Н.В. Просвирина¹, Г.В. Шамаева¹, Т.И. Поспелова², К.В. Хальзов³

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», Новосибирск, Россия

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

³Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Гипопродукционные тромбоцитопении, обусловленные недостаточным образованием тромбоцитов в костном мозге, обычно являются проявлением основного процесса, характеризующегося угнетением тромбоцитопоэза. Они сопровождаются апластической анемией, острыми лейкозами, первичным миелофиброзом, миелодиспластическим синдромом, могут быть следствием метастазирования опухоли в костный мозг, с вытеснением мегакариоцитарного ростка кроветворения, а также осложнением лучевой терапии и химиотерапии.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Проведение анализа особенностей оказания трансфузиологического пособия пациентам с гипопродукционной тромбоцитопенией на фоне онкологического или гематологического заболевания в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включены 222 пациента дневного стационара НКЦК, которым проведена заместительная терапия концентратом тромбоцитов с целью коррекции тромбоцитопенического и геморрагического синдромов в период 2017–2022 гг.

Р е з у л ь т а т ы . Коррекция тромбоцитопенического синдрома на фоне злокачественных новообразований (солидные опухоли) проведена 69 пациентам и на фоне гематологических заболеваний 153 пациентам. Среднее количество доз концентрата тромбоцитов составило 3.7 ± 2.4 для пациентов со злокачественными новообразованиями, клиническая эффективность заместительной трансфузионной терапии достигнута в данной группе пациентов во всех случаях. Для пациентов с тромбоцитопеническим синдромом на фоне гематологических заболеваний среднее количество доз концентрата тромбоцитов составило 3.2 ± 1.3 , клиническая эффективность в группе пациентов достигнута в 131 случае из 153.

З а к л ю ч е н и е . Заместительная терапия компонентами крови у трансфузионнозависимых и коморбидных пациентов в условиях дневного стационара позволяет в большинстве случаев (85.6 %) осуществить эффективную клинико-лабораторную коррекцию тромбоцитопенического синдрома и достичь полного купирования проявлений геморрагического синдрома (100 % случаев).

Ключевые слова: тромбоцитопения, заместительная трансфузионная терапия, концентрат тромбоцитов, дневной стационар, учреждение Службы крови.

Образец цитирования: Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Шамаева Г.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. Особенности оказания трансфузиологической поддержки пациентам с гипопродукционной тромбоцитопенией в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):83-93. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-83-93

Поступила в редакцию 21.07.2023
Прошла рецензирование 31.07.2023
Принята к публикации 15.08.2023

Автор, ответственный за переписку
Моор Юлия Владимировна: ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови». 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.
E-mail: nbb@nso.ru

Received 21.07.2023
Revised 31.07.2023
Accepted 15.08.2023

Corresponding author
Yuliya V. Moor: Novosibirsk State Medical University, 2/1, Serafimovicha str., Novosibirsk, 630054, Russia.
E-mail: nbb@nso.ru

Features of transfusion support to patients with hypoproliferative thrombocytopenia in the setting of the day hospital of the Novosibirsk Clinical Blood Center

Yu.V. Moor¹, N.V. Prosvirina¹, G.V. Shamaeva¹, T.I. Pospelova², K.V. Khalzov³

¹Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Ministry of Health of the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Hypoproliferative thrombocytopenias caused by insufficient platelet formation in the bone marrow are usually a manifestation of the underlying process characterized by inhibition of thrombocytopoiesis. They accompany aplastic anemia, acute leukemia, primary myelofibrosis, myelodysplastic syndrome, may be the result of tumor metastasis to the bone marrow, with the substitution of the megakaryocyte lineage, as well as a complication of radiation therapy and chemotherapy.

Aim. To analyze the features of the provision of transfusion support to patients with hypoproliferative thrombocytopenia due to oncological or hematological diseases in the day hospital at the Novosibirsk Clinical Blood Center (NCBC).

Materials and methods. The study included 222 patients of the NCBC day hospital who underwent replacement therapy with platelet concentrate to correct thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome for the period 2017–2022.

Results. Correction of thrombocytopenia due to malignant neoplasms (solid tumors) was performed in 69 patients and due to hematological diseases – in 153 patients. The average number of doses of platelet concentrate was 3.7 ± 2.4 for patients with solid tumors; the clinical efficacy of replacement therapy was achieved in this group of patients in all cases. For patients with hematologic-related thrombocytopenia, the average number of doses of platelet concentrate was 3.2 ± 1.3 ; the clinical efficacy in this group of patients was achieved in 131 cases out of 153.

Conclusion. Replacement therapy with blood components in transfusion-dependent and comorbid patients in a day hospital allows in most cases (85.6%) to carry out effective clinical correction of thrombocytopenia and achieve complete reverse of manifestations of hemorrhagic syndrome (100% of cases).

Keywords: thrombocytopenia, transfusion therapy, platelet concentrate, day hospital, Blood Service institution.

Citation example: Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Shamaeva G.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V. Features of transfusion support to patients with hypoproliferative thrombocytopenia in the setting of the day hospital of the Novosibirsk Clinical Blood Center. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):83–93. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-83-93

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоцитопения – количественное нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в единице объема крови. Лабораторным признаком тромбоцитопении является стойкое снижение тромбоцитов ниже нормальных значений ($<100\,000/\text{мкл}$) [1]. Гипопродукционные тромбоцитопении, обусловленные недостаточным образованием тромбоцитов в костном мозге, обычно являются проявлением основного процесса, характеризующегося угнетением тромбоцитопоэза. Они сопровождаются апластической анемией, острыми лейкозами, первичным миелофиброзом, миелодиспластическим синдромом, могут быть следствием метастазирования опухоли в костный мозг, с вытеснением мегакариоцитарного ростка

INTRODUCTION

Thrombocytopenia is a disorder of hemostasis characterized by a decrease of number of platelets per unit volume of blood. A laboratory sign of thrombocytopenia is a persistent decrease in platelets below reference values ($<100\,000/\mu\text{l}$) [1]. Hypoproliferative thrombocytopenias caused by insufficient platelets formation in the bone marrow are usually a manifestation of the underlying process characterized by inhibition of thrombocytopoiesis. They accompany aplastic anemia, acute leukemia, primary myelofibrosis, myelodysplastic syndrome; may be the result of tumor metastasis to the bone marrow, with substitution of the megakaryocyte lineage; occur in vitamin B12 deficiency, and may also be a complication of radiation therapy and chemotherapy [2–4]. According to the literature, hemato-

кроветворения, встречаются при дефиците витамина B12, а также могут быть осложнением лучевой терапии и химиотерапии [2–4]. По данным литературы гематологические осложнения в виде панцитопении, т.е. угнетения всех ростков кроветворения (лейкоцитарного, гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного), разной степени выраженности встречаются с частотой от 2.5 до 88 % у онкологических больных, получавших многократные повторные циклы химиотерапии [2, 5–7]. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза при количественных изменениях тромбоцитов клинически проявляются в виде геморрагического синдрома микроциркуляторного типа с повышением кровоточивости, появлением синяков, петехий, вплоть до кровотечений и кровоизлияний [8].

Основное направление лабораторной диагностики гипопродукционной тромбоцитопении основывается на изучении общего анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов, изучении оборота в кровотоке тромбоцитов, процентного содержания тромбоцитов [8, 9].

Основные критерии тромбоцитопении, независимо от причины развития, используемые в онкологии и гематологии, представлены в табл. 1 [8].

Возможными методами лечения тромбоцитопении являются медикаментозная терапия, спленэктомия, экстракорпоральное очищение крови [3–5]. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями при снижении количества тромбоцитов с проявлениями геморрагического синдрома рекомендуются трансфузии концентрата тромбоцитов [10–16].

С 2017 г. на базе учреждения Службы крови в ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК) функционирует дневной стационар для оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» для пациентов гематологического профиля, нуждающихся в постоянной заместительной терапии компонентами донорской крови и пациентов

logical complications such as pancytopenia, i.e. suppression of all hematopoietic lineages (leukocyte, granulocyte, erythroid, megakaryocyte) of varying severity occur with a frequency of 2.5 to 88% in cancer patients who received multiple repeated cycles of chemotherapy [2, 5–7]. Hemostatic disorders with quantitative changes in platelet count are clinically manifested as a hemorrhagic syndrome of the microcirculatory type with increased bleeding, appearance of bruises, petechiae, up to hematostasis and hemorrhage [8].

The main direction of laboratory diagnostics of hypoproduktive thrombocytopenia is based on the assessment of a complete blood count with platelet count, of platelet turnover in the blood, and the percentage of platelets [8, 9].

The main criteria for thrombocytopenia, regardless of the cause of development, used in oncology and hematology, are presented in Table 1 [8].

Possible methods of treating thrombocytopenia are drug therapy, splenectomy, extracorporeal blood purification [3–5]. According to clinical guidelines, platelet concentrate transfusions are recommended for patients with malignant neoplasms and hematologic diseases with a decrease in the number of platelets and with manifestations of hemorrhagic syndrome [10–16].

Since 2017, a day hospital has been working on the basis of the Blood Service at the Novosibirsk Clinical Blood Center (NCBC) to provide specialized medical care in the field of transfusiology for hematological patients who need constant replacement therapy using donor blood components, and oncological patients requiring correction of anemia and thrombocytopenia for further treatment of the underlying disease [17].

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the features of transfusion support to patients with hypoproduktive thrombocytopenia due to oncological or hematological diseases in a day hospital at the Novosibirsk Clinical Blood Center.

Таблица 1. Классификация тромбоцитопений по степени тяжести
Table 1. Classification of thrombocytopenia by severity

По онкологическим критериям According to oncological criteria	По гематологическим критериям According to hematological criteria
I: 150 000–75 000/мкл (μl)	Легкая / Mild: 100 000–50 000/мкл (μl)
II: 75 000–50 000/мкл (μl)	Средняя / Moderate: 50 000–20 000/мкл (μl)
III: 50 000–25 000/мкл (μl)	Тяжелая / Severe: <20 000/мкл (μl)
IV: <25 000/мкл (μl)	Крайне тяжелая / Extremely severe: <10 000/мкл (μl)

онкологического профиля, нуждающихся в коррекции анемии и тромбоцитопении для дальнейшего лечения основного заболевания [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей оказания трансфузиологического пособия пациентам с гипопродукционной тромбоцитопенией на фоне онкологического или гематологического заболевания в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 222 пациента дневного стационара НКЦК, которым проведена заместительная терапия концентратом тромбоцитов с целью коррекции тромбоцитопенического синдрома в период 2017–2022 гг. Средний срок госпитализации (случая лечения) в дневном стационаре у данной категории пациентов с целью проведения гемотрансфузионной терапии составлял 4.5 ± 0.5 койко-дня. Для определения трансфузиологической тактики при госпитализации в дневной стационар пациентам проводился комплекс обязательных клинико-лабораторных исследований. Объем проводимой гемотрансфузионной терапии подбирался индивидуально, исходя из показателей пациента, определяющих степень тяжести тромбоцитопении с учетом лабораторных показателей и наличия/отсутствия геморрагического синдрома. Особое внимание уделялось физическому состоянию пациента, а также учитывалась дальнейшая лечебная тактика основной патологии (хирургическое лечение, курс химиотерапии, тяжесть основного заболевания и наличие/отсутствие сопутствующей патологии). Показанием для госпитализации в дневной стационар с целью коррекции тромбоцитопении у онкологических и гематологических пациентов служил уровень тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ или $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии геморрагического синдрома, а также планируемые курсы полихимиотерапии и оперативные вмешательства при более высоких показателях уровня тромбоцитов.

Результаты исследования получены из базы данных автоматизированной информационной системы трансфузиологии (АИСТ), автоматизированного рабочего места «Реципиент» и медицинской информационной системы Новосибирской области (МИС НСО). Для подсчета и обработки данных применены стандартные формы статистической обработки результатов. Статистический анализ проводился с помощью при-

MATERIALS AND METHODS

The study included 222 patients of the NCBC day hospital who underwent replacement therapy with platelet concentrate transfusion to correct thrombocytopenia syndrome for the period 2017–2022. The average duration of hospitalization (treatment case) in a day hospital in this category of patients for the purpose of blood transfusion was 4.5 ± 0.5 bed-days. To determine the transfusion tactics during hospitalization in a day hospital, patients underwent clinical laboratory tests. The volume of blood transfusion therapy was selected individually, based on the patient's indicators that determine the severity of thrombocytopenia, taking into account laboratory parameters and the presence/absence of hemorrhagic syndrome. Particular attention was paid to the physical condition of the patient, and further treatment tactics of the underlying pathology (surgical treatment, chemotherapy course, severity of the underlying disease and comorbidity presence/absence) were also taken into account. The indication for hospitalization in a day hospital for the correction of thrombocytopenia in oncological and hematological patients was platelet count less $10 \times 10^9/\text{l}$ or $20 \times 10^9/\text{l}$ in the presence of hemorrhagic syndrome, as well as the planned courses of polychemotherapy and surgical interventions with higher platelet count.

The results of the study were obtained from the database of the transfusiology automated information system (TAIS), the computer workstation "Recipient" and the medical information system of the Novosibirsk region (MIS NR). Standard forms of statistical processing of results were used to calculate and process the data. Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel. The results of the study were evaluated using descriptive statistics, counting the frequencies.

RESULTS AND DISCUSSION

Specialized medical care at the NCBC day hospital is carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of the Novosibirsk region dated December 14, 2017 No. 3335 electively for hematological and oncological patients over 18 years of age living in the city of Novosibirsk, who do not need 24-hour surveillance of medical personnel, under the territorial programs of state guarantees for providing citizens of the Russian Federation with free medical care [17].

In order to select appropriate transfusion regimen and determine further transfusion tactics, primary and transfusion-dependent patients are

кладного программного комплекса Microsoft Excel. Результаты исследования оценили с использованием описательной статистики, подсчета частот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специализированная медицинская помощь в дневном стационаре НКЦК осуществляется согласно приказу Министерства здравоохранения Новосибирской области от 14.12.2017 № 3335 в плановом порядке пациентам гематологического и онкологического профиля старше 18 лет, проживающим на территории г. Новосибирска, не нуждающимся в круглосуточном наблюдении медицинского персонала, в рамках территориальной программы государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью [17].

С целью подбора адекватной трансфузионной терапии и определения дальнейшей трансфузиологической тактики первичные и трансфузионнозависимые пациенты направляются на госпитализацию в дневной стационар врачебной комиссией медицинских организаций для проведения комплексного курсового лечения с применением современных компонентов донорской крови. Направление в дневной стационар осуществляется посредством МИС НСО. Направляются пациенты со следующими диагнозами: миелодиспластические синдромы (код по МКБ-10 – D46), другие апластические анемии (код по МКБ-10 – D61), анемия при злокачественных новообразованиях (код по МКБ-10 – D63.0), вторичная тромбоцитопения (код по МКБ-10 – D69.5) [17, 18].

Внутренним нормативным актом НКЦК установлен перечень обязательных клинико-лабораторных исследований пациентам, поступающим в дневной стационар, для проведения заместительной терапии компонентами крови. Данный перечень включает следующие исследования:

- клинический (общий) анализ крови, со стандартными параметрами, включающими показатели качественного и количественного состава крови (эритроциты и их специфические показатели (MCV, MCH, MCHC, RDW), лейкоциты и их разновидности, в том числе в процентном соотношении (лейкоцитарная формула), тромбоциты и их специфические показатели), также определяется скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- клинический (общий) анализ мочи;
- тесты для исключения развития спонтанного тромбообразования: тест тромбоэластографии со стандартными параметрами, включающими

referred for hospitalization in a day hospital by a medical board of medical facilities for comprehensive treatment using current components of donor blood. Referral to a day hospital is carried out through MIS NR. Patients are referred with the following diagnoses: myelodysplastic syndromes (ICD-10 code – D46), other aplastic anemias (ICD-10 code – D61), anemia in neoplastic diseases (ICD-10 code – D63.0), secondary thrombocytopenia (ICD-10 code – D69.5) [17, 18].

An internal regulation of the NCBC establishes a list of mandatory tests for patients admitted to a day hospital for replacement therapy using blood components. This list includes the following tests:

- complete blood count, with routine parameters, including indices of the qualitative and quantitative composition of blood (erythrocytes and their specific indices (MCV, MCH, MCHC, RDW), leukocytes and their types, including in percentage (leukocyte formula), platelets and their specific indices), the erythrocyte sedimentation rate (ESR) is also determined;
- urinalysis;
- tests to exclude of spontaneous thrombus formation: assessment of thrombodynamics with routine parameters, including indices of clot growth inhibition, initial clot growth velocity, steady-state clot growth velocity, clot size at 30 min, clot density and/or coagulation tests, including indices such as activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), international normalized ratio (INR), fibrinogen;
- immunohematological tests, including determination of blood groups using the ABO, Rh and Kell systems, detection of anti-erythrocyte antibodies;
- according to indications, the detection of anti-leukocyte antibodies, cross-match for platelet concentrate in transfusion-dependent patients with refractoriness to platelet transfusions are additionally performed [19].

When examining a patient during hospitalization, the transfusion tactics, the volume and duration of transfusion therapy are determined, taking into account the severity of thrombocytopenia, the severity of hemorrhagic syndrome, clinical parameters and results of laboratory tests, the timing of polychemotherapy and surgical interventions, the course and severity of the underlying disease.

During the study period, 1230 patients were hospitalized in the NCBC day hospital for replacement therapy with blood components (erythrocyte and platelet concentrates). 222 patients needed correction of thrombocytopenia, of which thrombocytopenia due to malignant neoplasms (MN) (solid tumors)

показатели задержки роста сгустка, начальную скорость роста сгустка, стационарную скорость роста сгустка, размер сгустка на 30 мин, плотность сгустка и/или коагулологические тесты, включающие такие показатели, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген;

- иммуногематологические исследования, включающие определение групп крови по системам ABO, Rh и Kell, скрининг антиэритроцитарных антител;

- по показаниям дополнительно выполняются скрининг антилейкоцитарных антител, кросс-матч для концентрата тромбоцитов трансфузионнонезависимым пациентам с рефрактерностью к трансфузиям [19].

При осмотре пациента во время госпитализации определяется трансфузиологическая тактика, объем и длительность трансфузионной терапии с учетом тяжести тромбоцитопении, степени выраженности геморрагического синдрома, клинико-лабораторных показателей, сроков проведения полихимиотерапии и оперативных вмешательств, особенностей течения и тяжести основного заболевания.

За изучаемый период в дневной стационар НКЦК было госпитализировано 1230 пациентов с целью проведения заместительной терапии компонентами крови (эритроцитсодержащими средами и концентратами тромбоцитов). В коррекции тромбоцитопении нуждались 222 пациента, из них тромбоцитопения на фоне злокачественных новообразований (ЗНО) (солидные опухоли) выявлена в 69 случаях, на фоне гематологических заболеваний – в 153 случаях. Средний возраст пациентов с ЗНО составил 48.7 ± 9.4 года. В структуре пациентов с тромбоцитопенией на фоне ЗНО преобладали женщины (56 из 69 случаев, что составило 81.1 % от числа госпитализаций с ЗНО). Средний возраст пациентов с гематологическими заболеваниями составил 65.2 ± 8.6 года. В структуре пациентов с тромбоцитопенией на фоне гематологических заболеваний (153 пациента) преобладали пациенты мужского пола (98 чел.), что составило 64.1 % от числа госпитализаций пациентов с гематологическими заболеваниями.

Средний уровень тромбоцитов при поступлении у группы пациентов с ЗНО составил $34.5 \pm 20.7 \times 10^9/\text{л}$, средний уровень тромбоцитов при поступлении в группе пациентов с гематологическими заболеваниями составил $22.1 \pm$

was detected in 69 cases, due to hematological diseases – in 153 cases. The mean age of patients with MN was 48.7 ± 9.4 years. In the structure of patients with oncologic-related thrombocytopenia, women predominated (56 out of 69 cases, which accounted for 81.1% of the number of hospitalizations with MN). The mean age of patients with hematological diseases was 65.2 ± 8.6 years. In the structure of patients with hematologic-related thrombocytopenia (153 patients), male patients predominated (98 people), which accounted for 64.1% of the number of hospitalizations of patients with hematological diseases.

The mean platelet count at admission in the group of patients with MN was $34.5 \pm 20.7 \times 10^9/\text{l}$, the mean platelet count at admission in the group of patients with hematological diseases was $22.1 \pm 10.6 \times 10^9/\text{l}$. In addition to thrombocytopenia, 7 patients with MN (10.1%) had hemorrhagic syndrome, as well as 119 patients with hematological diseases (77.8%). Out of 222 people who needed correction of thrombocytopenia, in 185 (83.3%) patients thrombocytopenia was in combination with anemic syndrome, in 37 (16.7%) patients thrombocytopenia was isolated. Isolated thrombocytopenia was most often observed in MN-associated cases (30 out of 69 hospitalizations, 43.4%), and in 7 cases (out of 153 hospitalizations with thrombocytopenia, 4.6%) it accompanied hematological diseases. The structure of patients with malignant neoplasms and hematological diseases, who received platelet replacement therapy in order to correct thrombocytopenia, is presented in Table 2.

During the study period, the correction of thrombocytopenia due to malignant neoplasms (solid tumors) was performed in 69 cases of hospitalizations in the NCBC day hospital, which accounted for 5.6% of the total number of hospitalizations ($n = 1230$); due to hematological diseases – in 153 cases, which amounted to 12.4%.

The total volume of platelet concentrate transfused in patients with MN was 259 doses, the average number of doses of platelet concentrate for patients in this group was 3.7 ± 2.4 . Clinical efficacy of replacement transfusion was achieved in this group of patients in all 69 cases, which was made 100%. The course of platelet transfusion led to a decrease in the severity of thrombocytopenia and complete reverse of hemorrhagic syndrome. The platelet level in the group of patients with MN increased significantly from $34.5 \pm 20.7 \times 10^9/\text{l}$ (at admission) to $89.3 \pm 19.3 \times 10^9/\text{l}$ (at discharge).

The total volume of platelet concentrate transfused to patients with hematological diseases was

$\pm 10.6 \times 10^9/\text{л}$. Помимо тромбоцитопении, геморрагический синдром присутствовал у 7 пациентов с ЗНО (10.1 %) и у 119 пациентов с гематологическими заболеваниями (77.8 %). Из 222 чел., нуждающихся в коррекции тромбоцитопенического синдрома, у 185 (83.3 %) пациентов тромбоцитопения наблюдалась в сочетании с анемическим синдромом, у 37 (16.7 %) пациентов тромбоцитопения была изолированной. Изолированная тромбоцитопения чаще всего наблюдалась на фоне ЗНО (30 случаев из 69 случаев госпитализаций, 43.4 %) и в 7 случаях (из 153 случаев госпитализаций с тромбоцитопеническим синдромом, 4.6 %) сопровождала гематологические заболевания. Структура пациентов со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями, получивших заместительную терапию концентратом тромбоцитов с целью коррекции тромбоцитопенического синдрома, представлена в табл. 2.

За изучаемый период коррекция тромбоцитопенического синдрома на фоне злокачественных новообразований (солидные опухоли) проведена пациентам в 69 случаях госпитализаций в днев-

490 doses, the average number of platelet concentrate doses for patients in this group was 3.2 ± 1.3 . Clinical efficacy in the group of patients with hematologic-related thrombocytopenia was achieved in 131 cases out of 153, which accounted for 85.6% of the number of hospitalizations. In 22 cases (14.4%), the correction of thrombocytopenia, according to the laboratory findings, was ineffective: in 12 cases, an increase in the level of platelets was not observed, and in 10 cases, a small decrease (no more than 10%) in platelet count from the baseline was noted, which was determined in the NCBC admittance. Despite the lack of correction of thrombocytopenia and platelet increase according to the results of clinical tests, in some hospitalized patients with hematological diseases, the reversal of clinical manifestations of hemorrhagic syndrome was achieved in 100% of hospitalizations (153 patients) as a complete absence of nasal and gingival bleeding, the absence of new mucocutaneous eruptions. Despite the absence of an increase in platelet count due to transfusion therapy in some patients, the average platelet count in the group of patients with hematological diseases significantly increased from

Таблица 2. Структура пациентов со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями, получивших заместительную терапию концентратом тромбоцитов с целью коррекции тромбоцитопенического синдрома в дневном стационаре ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Table 2. The structure of patients with malignant neoplasms and hematological diseases who received platelet replacement therapy to correct thrombocytopenia in a day hospital of the Novosibirsk Clinical Blood Center

Нозология / Entity	Количество случаев Number of cases	Доля от общего числа госпитализаций, % Proportion in total hospital admissions, %
<i>Гематологический профиль / Hematological profile (n = 153)</i>		
Острый лейкоз, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия Acute leukemia, myelodysplastic syndromes, aplastic anemia	106	69.3
Хронический миелолейкоз / Chronic myeloid leukemia	4	2.6
Неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, хронический лимфоцитарный лейкоз Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia	19	12.4
Множественная миелома / Multiple myeloma	14	9.2
Мастоцитоз / Mastocytosis	9	5.9
<i>Онкологический профиль / Oncological profile (n = 69)</i>		
Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы Malignant neoplasms of the female reproductive system	41	59.5
Злокачественные новообразования мужской репродуктивной системы Malignant neoplasms of the male reproductive system	6	8.7
Злокачественные новообразования органов желудочно-кишечного тракта Malignant neoplasms of the gastrointestinal tract	10	14.5
Злокачественные новообразования центральной нервной системы Malignant neoplasms of the central nervous system	5	7.2
Злокачественные новообразования органов дыхания Malignant neoplasms of the respiratory system	7	10.1

ной стационар НКЦК, что составило 5.6 % от общего числа госпитализаций ($n = 1230$); на фоне гематологических заболеваний – в 153 случаях, что составило 12.4 %.

Суммарный объем перелитого концентрата тромбоцитов пациентам с ЗНО составил 259 доз, среднее количество доз концентрата тромбоцитов для пациентов данной группы составило 3.7 ± 2.4 . Клиническая эффективность заместительной трансфузионной терапии достигнута в данной группе пациентов во всех 69 случаях, что составило 100 %. Проведенный курс переливания концентратов тромбоцитов привел к уменьшению степени выраженности тромбоцитопении и полной клинической коррекции геморрагического синдрома. Уровень тромбоцитов у группы пациентов с ЗНО достоверно повысился с $34.5 \pm 20.7 \times 10^9/\text{л}$ (при поступлении) до $89.3 \pm 19.3 \times 10^9/\text{л}$ (при выписке).

Суммарный объем концентрата тромбоцитов, перелитого пациентам с гематологическими заболеваниями, составил 490 доз, среднее количество доз концентрата тромбоцитов для пациентов данной группы составило 3.2 ± 1.3 . Клиническая эффективность в группе пациентов с тромбоцитопеническим синдромом на фоне гематологических заболеваний достигнута в 131 случае из 153, что составило 85.6 % от числа госпитализаций. В 22 случаях (14.4 %) коррекция тромбоцитопении, согласно полученным лабораторным показателям, оказалась неэффективной: в 12 случаях прирост уровня тромбоцитов не наблюдался, а в 10 случаях зафиксировано незначительное снижение (не более 10 %) числа тромбоцитов от исходного уровня, который был определен в НКЦК в день госпитализации. Несмотря на отсутствие коррекции тромбоцитопении и прироста тромбоцитов по результатам лабораторного исследования у части госпитализированных пациентов с гематологическими заболеваниями, купирование клинических проявлений геморрагического синдрома достигнуто в 100 % случаев госпитализаций (153 пациента) в виде полного отсутствия носовых и десневых кровотечений, отсутствия свежих высыпаний на коже и слизистых оболочках. Несмотря на отсутствие прироста уровня тромбоцитов вследствие проведенной трансфузионной терапии у части пациентов, средний уровень тромбоцитов в группе пациентов с гематологическими заболеваниями достоверно повысился с $22.1 \pm 10.6 \times 10^9/\text{л}$ (при поступлении) до $44.6 \pm 18.2 \times 10^9/\text{л}$ (при выписке).

$22.1 \pm 10.6 \times 10^9/\text{л}$ (at admission) to $44.6 \pm 18.2 \times 10^9/\text{л}$ (at discharge).

Post-transfusion complications in day hospital patients for the period 2017–2022 were not found.

CONCLUSION

The improvement of methods for the diagnosis of hematological and oncological diseases, measures aimed at achieving targets for reducing mortality due to oncological diseases have led to a significant increase in the number of patients receiving chemotherapy, as one of the most effective methods for treatment of oncological and hematological diseases. In parallel with the steady increase in the incidence and diagnosis of these diseases, the number of patients receiving pathogenetic therapy and in need of correction of blood parameters and syndromes accompanying a deficiency of certain blood cells, including patients with thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome, expectedly increases.

The 6-year experience of the NCBC day hospital shows the possibility of providing specialized medical care in the field of transfusiology to patients with oncological and hematological diseases. Most often, patients with thrombocytopenia due to hematological diseases, including oncohematology, need correction of thrombocytopenia with donor blood components in the setting of a day hospital: 153 cases out of a total number of hospitalizations – 1230, which makes 12.4 and 68.9% of cases of hospitalizations with thrombocytopenia (222 hospitalizations), respectively. Among patients with hematologic-related thrombocytopenia, patients with suppression of bone marrow hematopoiesis due to acute leukemia, myelodysplastic syndromes and aplastic anemia prevailed (106 patients, which accounted for 69.3% in this group). In the group of patients with thrombocytopenia due to MN, patients with tumors of the female reproductive system prevailed (41 hospitalizations, which amounted to 59.5% in the MN group). Replacement therapy with blood components in transfusion-dependent and comorbid patients in a day hospital allows in most cases (85.6%) to carry out effective clinical and laboratory correction of thrombocytopenia and achieve complete reversal of hemorrhagic syndrome manifestations (100% of cases) on an outpatient basis, and also allows planning the subsequent hospitalization for patients requiring long-term transfusions.

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

Посттрансфузионных осложнений у пациентов дневного стационара за период 2017–2022 гг. не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики гематологических и онкологических заболеваний, мероприятия, направленные на достижение целевых показателей по снижению смертности населения от онкологических заболеваний, привели к значительному увеличению количества пациентов, получающих химиотерапию, как одного из самых эффективных методов лечения онкологических и гематологических заболеваний. Параллельно с неуклонным ростом заболеваемости и выявляемости данных патологий закономерно увеличивается и количество пациентов, получающих патогенетическую терапию и нуждающихся в коррекции показателей крови и синдромов, сопровождающих дефицит тех или иных клеток крови, в том числе пациентов с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

Опыт работы дневного стационара НКЦК в течение 6 лет демонстрирует возможность оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» больным с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Наиболее часто в коррекции тромбоцитопении компонентами донорской крови в условиях дневного стационара нуждаются пациенты

с тромбоцитопенией на фоне гематологических заболеваний, включая онкогематологию: 153 случая из общего числа госпитализаций – 1230, что составляет 12.4 и 68.9 % от случаев госпитализаций с тромбоцитопенией (222 госпитализации). Среди пациентов с тромбоцитопенией на фоне гематологических заболеваний преобладали пациенты с угнетением костномозгового кроветворения вследствие острого лейкоза, миелодиспластических синдромов, апластической анемии (106 пациентов, что составило 69.3 % в данной группе). В группе пациентов с тромбоцитопенией на фоне ЗНО преобладали пациенты с опухолями женской репродуктивной системы (41 госпитализация, что составило 59.5 % в группе ЗНО). Заместительная терапия компонентами крови у трансфузионнозависимых и коморбидных пациентов в условиях дневного стационара позволяет в большинстве случаев (85.6 %) осуществить эффективную клинко-лабораторную коррекцию тромбоцитопенического синдрома и достичь полного купирования проявлений геморрагического синдрома (100 % случаев) в амбулаторных условиях, а также позволяет планировать последующую госпитализацию для пациентов, нуждающихся в продолжительных трансфузиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений // Онкогематология. 2017;12(1):78-87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
2. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения // Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(4):56-64. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
3. Грицаев С.В., Романенко Н.А., Бессмельцев С.С. Миелодиспластический синдром. СПб.: Амико-Принт, 2021. 47 с.
4. Богданов А.Н., Волошин С.В., Кулибаба Т.Г., Мартынкевич И.С. Опухоли системы крови. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2021. 173 с.
5. Крячок И.А., Сивак Л.А., Алексик Е.М. и др. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FAC у больных со злокачественными опухолями грудной железы // Клиническая онкология. 2012;3(3):74-78.
6. Кoryтова Л.И., Мешечкин А.В., Красильникова В.Г., Кoryтов О.В. Новые подходы в профилактике и лечении тромбоцитопении у онко-

REFERENCES

1. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenes. *Oncohematology*. 2017;12(1):78-87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87. (In Russ.)
2. Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Kochetkov A.I. Drug-induced thrombocytopenia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;28(4):56-64. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64. (In Russ.)
3. Gritsaev S.V., Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S. (2021). *Myelodysplastic Syndrome*. St. Petersburg: Amigo-Print. 47 p. (In Russ.)
4. Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Kulibaba T.G., Martynkevich I.S. (2021). *Hematologic Malignancy*. St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 173 p. (In Russ.)
5. Kryachok I.A., Sivak L.A., Aleksik E.M. et al. Evaluation of hematological toxicity of chemotherapy according to the FAC regimen in patients with malignant neoplasms of the breast. *Clinical Oncology*. 2012;3(3):74-78. (In Russ.)
6. Korytova L.I., Meshechkin A.V., Krasilnikova V.G., Korytov O.V. New approaches to prevention and treatment of thrombocytopenia in cancer patients during

- логических больных в процессе химиолучевой терапии // Поволжский онкологический вестник. 2017;1(28):80-84.
7. Подольцева Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Практическая онкология. 2000;1(2):31-36.
 8. Мазуров А.В., Хаспекова С.В., Васильев С.А. Диагностика тромбоцитопений // Терапевтический архив. 2018;7:4-13. DOI: 10.26442/terarkh20189074-13.
 9. Бодрова В.В., Шустова О.Н., Хаспекова С.Г., Мазуров А.В. Лабораторные маркеры продукции и оборота тромбоцитов // Успехи биологической химии. 2023;63:79-102
 10. Миелодиспластический синдром: Клинические рекомендации. 2020 / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество». URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mielodisplasticheskij_sindrom.pdf (дата обращения: 31.07.2023).
 11. Рак молочной железы: Клинические рекомендации. 2021 / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf> (дата обращения: 31.07.2023).
 12. Острые миелоидные лейкозы: Клинические рекомендации РФ. 2018–2020 / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/острые-миелоидные-лейкозы-кр-пф-2929/16518> (дата обращения: 31.07.2023).
 13. Хронический миелолейкоз: Клинические рекомендации РФ. 2020/ Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество». URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/142.pdf> (дата обращения: 31.07.2023).
 14. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза // Гематология и трансфузиология. 2021;66(2):280-311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311.
 15. Диагностика и лечение мастоцитоза: Клинические рекомендации РФ. 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/диагностика-и-лечение-мастоцитоза-кп-пф-2021/16862> (дата обращения: 31.07.2023).
 16. Острые лимфобластные лейкозы взрослых: Клинические рекомендации РФ. 2020 / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество». URL: <https://oncology-association.ru/chemoradiotherapy>. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2017;1(28):80-84. (In Russ.)
 7. Podoltseva E.I. Prevention and treatment of hematological complications of chemotherapy in cancer patients. *Practical Oncology*. 2000;1(2):31-36. (In Russ.)
 8. Mazurov A.V., Khaspekova S.G., Vasiliev S.A. Diagnosis of thrombocytopenia. *Ther. Arch*. 2018;7:4-13. DOI: 10.26442/terarkh20189074-13. (In Russ.)
 9. Bodrova V.V., Shustova O.N., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Laboratory markers of platelet production and turnover. *BioChemistry (Moscow)*. 2023;88:539-551.
 10. Myelodysplastic syndrome. Clinical Guidelines. 2020 / Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/mielodisplasticheskij_sindrom.pdf (accessed 31.07.2023).
 11. Breast cancer: Clinical guidelines. 2021 / Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Oncologists. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf> (accessed 31.07.2023).
 12. Acute myeloid leukemias. Clinical guidelines of the Russian Federation. 2018–2020 / Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/острые-миелоидные-лейкозы-кр-пф-2929/16518> (accessed 31.07.2023).
 13. Chronic myeloid leukemia. Clinical guidelines of the Russian Federation. 2020 / Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society. URL: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/142.pdf> (accessed 31.07.2023).
 14. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2021;66(2):280-311. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311. (In Russ.)
 15. Diagnostics and treatment of mastocytosis. Clinical guidelines of the Russian Federation. 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/диагностика-и-лечение-мастоцитоза-кп-пф-2021/16862> (accessed 31.07.2023).
 16. Acute lymphoblastic leukemia in adults. Clinical guidelines of the Russian Federation. 2020 / Association of Oncologists of Russia, Non-profit partnership to promote the development of hematology and bone marrow transplantation, National Hematological Society. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf> (accessed 31.07.2023).
 17. On improving the provision of transfusion support in the Novosibirsk region: Order of the Ministry of Health of the Novosibirsk region dated December 14, 2017 No. 3335. URL: <https://base.garant.ru/72596200/> (accessed 31.07.2023).
 18. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10). URL: <https://mkb10.su/> (accessed 31.07.2023).
 19. Rakhmani A.F., Mikhaylova E.A., Dubinkin I.V. et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Oncohe-*

wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf (дата обращения: 31.07.2023).

17. О совершенствовании оказания трансфузиологической помощи в Новосибирской области: Приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 14.12.2017 № 3335. URL: <https://base.garant.ru/72596200/> (дата обращения: 31.07.2023).
18. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). URL: <https://mkb10.su/> (дата обращения: 31.07.2023).
19. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами // Онкогематология. 2018;13(2):62-72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мoor Юлия Владимировна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», главный трансфузиолог Новосибирской области и Сибирского федерального округа, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4923-0435.

Просвирова Наталья Владимировна – врач высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части, заведующий отделением организации оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», Новосибирск, Россия.

Шамаева Галина Викторовна – канд. мед. наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории Отделения организации оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», Новосибирск, Россия.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный гематолог Новосибирской области, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Хальзов Константин Васильевич – канд. мед. наук, министр здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия.

tology. 2018;13(2):62-72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Yulia V. Moor – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Clinical Blood Center, Chief Transfusiologist of the Novosibirsk region and the Siberian Federal District, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4923-0435.

Natalia V. Prosvirina – High Level Certificate Physician, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Head, Department for the Organization of Medical Care in the Field of Transfusiology, Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk, Russia.

Galina V. Shamaeva – Cand. Sci. (Med.), High Level Certificate Hematologist, Department for the Organization of Medical Care in the Field of Transfusiology, Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk, Russia.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Chief Hematologist of the Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Konstantin V. Khalzov – Minister of Health of the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia.

Оценка метилирования генов *MIR-143* и *MIR-145* в лимфоузлах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Е.Н. Воропаева^{1, 2}, Т.И. Поспелова², М.И. Чуркина², А.М. Нестерец¹, О.В. Березина², Н.В. Скворцова², Т.А. Агеева², В.Н. Максимов^{1, 2}

¹Научно-исследовательский институт 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 . Экспрессия онкосупрессорных микроРНК miR-143 и miR-145 наблюдается во всех типах изученных нормальных тканей и, по данным многочисленных исследований, утрачивается при злокачественных новообразованиях. Описано снижение экспрессии данных микроРНК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), механизмы которого требуют дополнительного изучения.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Оценить метилирование генов *MIR-143* и *MIR-145* в ткани лимфоузлов больных ДВККЛ и лимфоузлов пациентов с реактивной фолликулярной гиперплазией.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включили биоптаты 14 фиксированных формалином и парафинизированных опухолевых лимфоузлов пациентов с ДВККЛ и 11 лимфоузлов больных с реактивной лимфоаденопатией. Определение статуса метилирования гена *MIR-145* в образцах проводили методом метил-специфичной полимеразной цепной реакции. Для количественной оценки метилирования гена *MIR-143* использовалось прямое бисульфитное секвенирование по Сенгеру.

Р е з у л ь т а т ы . Было установлено, что все исследованные образцы, как реактивные, так и опухолевые, имели метилирование гена *MIR-145*. Во всех образцах реактивной ткани лимфоузлов был зарегистрирован монотонный уровень метилирования CpG-динуклеотидов гена *MIR-143*, тогда как опухолевые образцы демонстрировали большую гетерогенность. В образцах ДВККЛ, а именно подтипа из клеток посттерминального происхождения, средний уровень метилирования изученного фрагмента последовательности гена *MIR-143* был значительно ниже, чем в образцах реактивных лимфоузлов ($p = 0.026$).

З а к л ю ч е н и е . Выявляемое в лимфоузлах больных ДВККЛ метилирование генов *MIR-143* и *MIR-145* не является опухоль-специфичным. Сложный клеточный состав анализируемых образцов, а также различная плотность микрососудов могут объяснять различия в уровне метилирования *MIR-143* в ткани реактивных и опухолевых лимфоузлов.

Ключевые слова: лимфома, метилирование, микроРНК, ген *MIR-143*, ген *MIR-145*.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Чуркина М.И., Нестерец А.М., Березина О.В., Скворцова Н.В., Агеева Т.А., Максимов В.Н. Оценка метилирования генов *MIR-143* и *MIR-145* в лимфоузлах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):94-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-94-108

Поступила в редакцию 26.04.2023
Прошла рецензирование 26.05.2023
Принята к публикации 16.06.2023

Автор, ответственный за переписку

Воропаева Елена Николаевна: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины. 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
E-mail: vena.81@mail.ru

Received 26.04.2023
Revised 26.05.2023
Accepted 16.06.2023

Corresponding author

Elena N. Voropaeva: Research Institute of Internal and Preventive Medicine, 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia.
E-mail: vena.81@mail.ru

Evaluation of *MIR-143* and *MIR-145* genes methylation in lymph nodes of patients with diffuse large B-cell lymphoma

E.N. Voropaeva¹, T.I. Pospelova², M.I. Churkina², A.M. Nesterets¹, O.V. Berezina², N.V. Skvortsova², T.A. Ageeva², V.N. Maksimov¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The expression of miR-143 and miR-145 oncosuppressive microRNAs is observed in all types of normal tissues studied and, according to numerous studies, it is lost in malignant neoplasms. A decrease in the expression of these microRNAs in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is described, the mechanisms of which require additional study.

Aim. To evaluate the methylation of *MIR-143* and *MIR-145* genes in the lymph node tissue of patients with DLBCL and lymph nodes of patients with reactive follicular hyperplasia.

Materials and methods. The study included biopsies of 14 formalin-fixed and paraffinized tumor lymph nodes of patients with DLBCL and 11 lymph nodes of patients with reactive lymphadenopathy. The methylation status of the *MIR-145* gene in samples was determined by the method of methyl-specific polymerase chain reaction. Direct bisulfite sequencing based on the Sanger method was used to quantify the methylation of the *MIR-143* gene.

Results. It was found that all the studied samples, both reactive and tumor, had methylation of the *MIR-145* gene. A similar level of methylation of CpG dinucleotides of the *MIR-143* gene was registered in all samples of reactive lymph node tissue, whereas tumor samples showed greater heterogeneity. In the samples of DLBCL, namely a non-germinal B cell phenotype, the average level of methylation of the studied fragment of the *MIR-143* gene sequence was significantly lower, than in the samples of reactive lymph nodes ($p = 0.026$).

Conclusion. The methylation of *MIR-143* and *MIR-145* genes detected in the lymph nodes of patients with DLBCL is not tumor-specific. The complex cellular composition of the analyzed samples, as well as the different density of microvessels, may explain the differences in the level of *MIR-143* methylation in the tissue of reactive and tumor lymph nodes.

Keywords: lymphoma, methylation, microRNA, *MIR-143* gene, *MIR-145* gene.

Citation example: Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Churkina M.I., Nesterets A.M., Berezina O.V., Skvortsova N.V., Ageeva T.A., Maksimov V.N. Evaluation of *MIR-143* and *MIR-145* genes methylation in lymph nodes of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):94-108. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-94-108

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные молекулы длиной 18–24 нуклеотида, которые связываются с 3'-нетранслируемыми участками мишеней матричной РНК и подавляют таким образом трансляцию или вызывают их деградацию [1].

Некоторые микроРНК находятся в полицистронных кластерах и обычно регулируются одним промотором. Каждый кластер может охватывать от 100 до 1000 нуклеотидов и содержать от двух до нескольких десятков микроРНК. Так, гены онкосупрессорных микроРНК *MIR-143* и *MIR-145* образуют бицистронный кластер на 5q33.1 участке хромосомы и подвергаются ко-экспрессии [1]. Вместе с тем недавно было

INTRODUCTION

MicroRNAs are short single-stranded molecules with a length of 18–24 nucleotides that bind to 3'-untranslated regions of messenger RNA targets and thus suppress translation or cause their degradation [1].

Some microRNAs are located in polycistronic clusters and are usually regulated by a single promoter. Each cluster can span from 100 to 1000 nucleotides and contain from two to several dozen microRNAs. Thus, the genes of oncosuppressive microRNAs *MIR-143* and *MIR-145* form a bicistronic cluster on the chromosome 5q33.1 region and undergo co-expression [1]. However, it has recently been shown that *MIR-145* has a separate promoter and can be expressed in isolation of *MIR-143* [2].

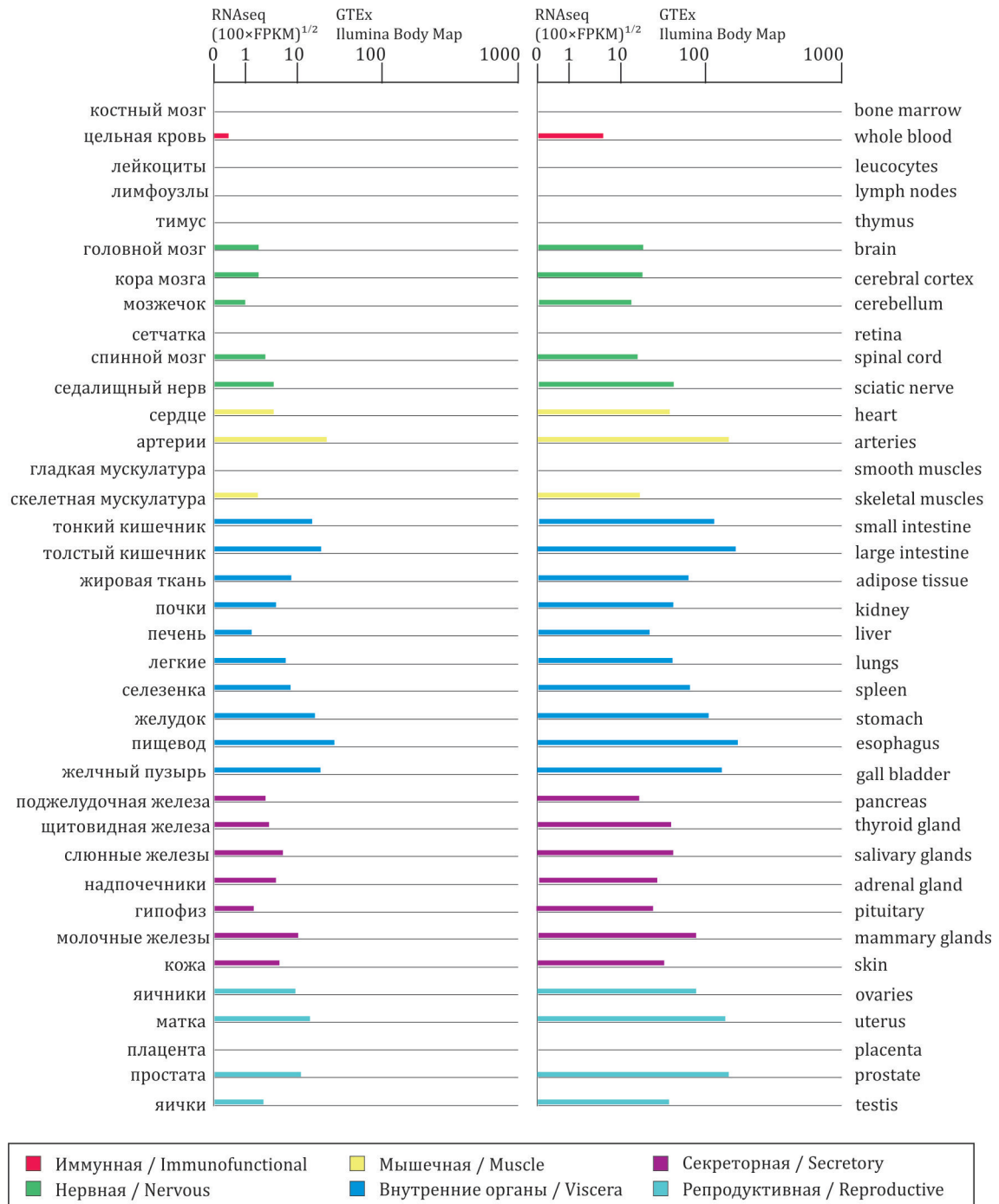


Рис. 1. Экспрессия микроРНК miR-143 и miR-145 соответственно в нормальных тканях человека по данным ресурса The Genotype-Tissue Expression (по [11, 12], с изменениями)
Fig. 1. MiR-143 and miR-145 microRNA expression, respectively, in health human tissues according to The Genotype-Tissue Expression database (according to [11, 12], with changes)

показано, что *MIR-145* имеет отдельный промотор и может экспрессироваться изолированно от *MIR-143* [2].

Кластер *miR-143/145* представляет собой наглядный пример сложности механизмов формирования паттернов экспрессии микроРНК в норме и при патологии. Так, в рамках проекта The

The *miR-143/145* cluster is a clear example of the complexity of the mechanisms of formation of microRNA expression patterns in health and disease. Thus, within The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project, which is a publicly available resource for studying tissue-specific gene expression and regulation, data on the expression of 54 types of healthy

Genotype-Tissue Expression (GTEx), который представляет собой общедоступный ресурс для изучения тканеспецифичной экспрессии генов и их регуляции, обобщены данные по экспрессии 54 типов здоровых тканей почти 1000 чел., определенной методами высокопроизводительного РНК-секвенирования [3]. Согласно данным GTEx, экспрессия miR-143 и miR-145 наблюдается во всех типах изученных нормальных тканей и, по данным многочисленных исследований, утрачивается при злокачественных новообразованиях [1, 4–6].

Вместе с тем ресурс GTEx не содержит данных об экспрессии miR-143 и miR-145 в гемопоэтических тканях в норме. По результатам экспериментов по профилированию экспрессии микроРНК имеет место снижение уровня данных молекул при лимфопролиферативных заболеваниях в сравнении с контрольными образцами [4].

Привлекают внимание работы Y. Akao et al. (2007) и A. Roehle et al. (2008), в которых было показано снижение экспрессии микроРНК кластера miR-143/145 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) [7, 8]. Проведенные ранее исследования показали, что снижение экспрессии ряда онкосупрессорных микроРНК в опухолевой лимфоидной ткани может быть связано с aberrantным метилированием [9, 10].

Кроме того, как видно из рис. 1, уровень miR-143 в одной и той же ткани в разы ниже уровня miR-145, что требует дополнительного объяснения и может быть связано со статусом метилирования кодирующих их генов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить метилирование генов *MIR-143* и *MIR-145* в ткани лимфоузлов больных ДВККЛ и лимфоузлов пациентов с реактивной фолликулярной гиперплазией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили биоптаты 14 фиксированных формалином и парафинизированных опухолевых лимфоузлов пациентов с ДВККЛ (6 GCB и 8 non-GCB иммуногистохимического подтипа) и 11 лимфоузлов больных с реактивной фолликулярной гиперплазией.

С парафинизированных блоков брали 3–4 среза толщиной 10–12 мкм. Для выделения ДНК использовали фенол-хлороформный метод с гуанидином.

По 500 нг ДНК каждого образца подвергалось бисульфитной конверсии с применением наборов EZ DNA Methylation Kit, согласно протоколу производителя (Zymo Research, США).

tissues of almost 1000 people determined by high-performance RNA sequencing have been summarized [3]. According to GTEx data, the expression of miR-143 and miR-145 is observed in all types of normal tissues studied and, according to numerous studies, it is lost in malignant neoplasms [1, 4–6].

At the same time, the GTEx does not contain data on the expression of miR-143 and miR-145 in healthy hematopoietic tissues. According to the results of microRNA expression profiling experiments, there is a decrease in the level of these molecules in lymphoproliferative diseases in comparison with control samples [4].

The attention is attracted by works of Akao et al. (2007) and Roehle et al. (2008) which showed a decrease in miR-143/145 cluster microRNA expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [7, 8]. Previous studies have shown that a decrease in the expression of a number of oncosuppressive microRNAs in tumor lymphoid tissue may be associated with aberrant methylation [9, 10].

In addition, as can be seen from Fig. 1, the level of miR-143 in the same tissue is several times lower than the level of miR-145, which requires additional explanation and may be related to the methylation status of the genes encoding them.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the methylation of *MIR-143* and *MIR-145* genes in the lymph node tissue of patients with DLBCL and lymph nodes of patients with reactive follicular hyperplasia.

MATERIALS AND METHODS

The study included biopsies of 14 formalin-fixed and paraffinized tumor lymph nodes of patients with DLBCL (6 GCB and 8 non-GCB immunohistochemical phenotypes) and 11 lymph nodes of patients with reactive follicular hyperplasia.

Three to four 10–12 µm sections were taken from the paraffinized blocks. The phenol-chloroform extraction with guanidine was used to isolate DNA.

500 ng of DNA from each sample was subjected to bisulfite conversion using EZ DNA Methylation Kit, according to the manufacturer's protocol (Zymo Research, USA).

The Human Methylated and Non-methylated DNA Set (Zymo Research, USA) was used as negative and positive controls. The efficiency of bisulfite conversion was assessed by bisulfite sequencing (Fig. 2 and 3).

The determination of the methylation status of the *MIR-145* gene in samples was performed by methyl-specific polymerase chain reaction (MS-

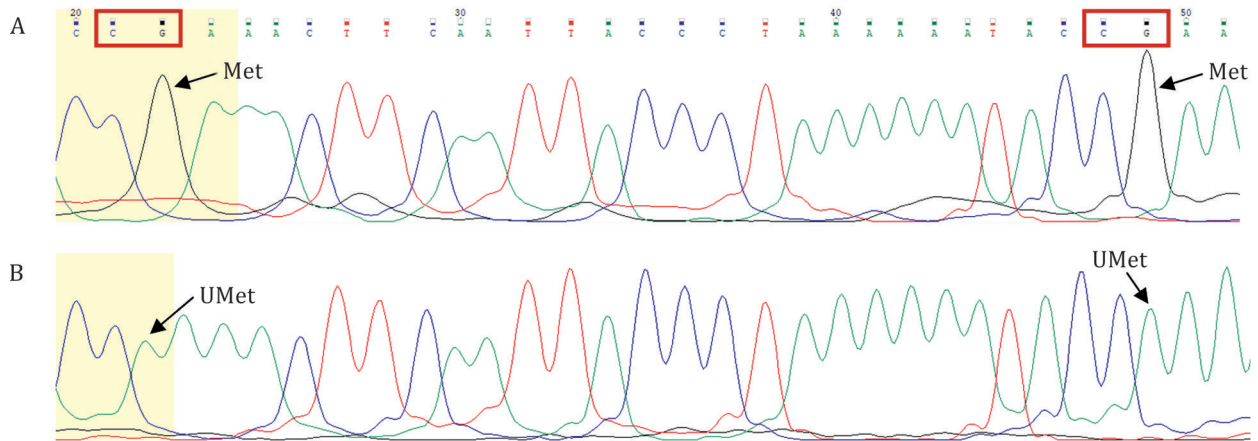


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы бисульфитного секвенса CpG-островка гена *MIR-145* (выполнен с использованием обратного праймера; Met – цитозин в метилированном состоянии; UMet – тимин на месте цитозина в неметилированном состоянии; красной рамкой выделены CpG-динуклеотиды): А – метилированная ДНК; В – неметилированная ДНК

Fig. 2. Chromatogram fragment of the *MIR-145* gene CpG-island bisulfite sequence (made using a reverse primer; Met – methylated cytosine; UMet – thymine in place of unmethylated cytosine; CpG dinucleotides are highlighted with a red frame: A – methylated DNA; B – unmethylated DNA

В качестве отрицательного и положительного контроля применялся набор контрольных ДНК Human Methylated and Unmethylated DNA Control Kit (Zymo Research, США). Оценка полноты конверсии проводилась методом бисульфитного секвенирования (рис. 2 и 3).

Определение статуса метилирования гена *MIR-145* в образцах проводили методом метил-специфичной полимеразной цепной реакции

PCR) according to the previously described method [13] in two test tubes: with primers for the methylated and unmethylated allele (Table 1, Fig. 4).

To quantify the methylation of the *MIR-143* gene, direct bisulfite sequencing based on the Sanger method was used by capillary electrophoresis on a Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA) according to the approaches described earlier (Table 1) [14–16]. The accuracy of this approach is

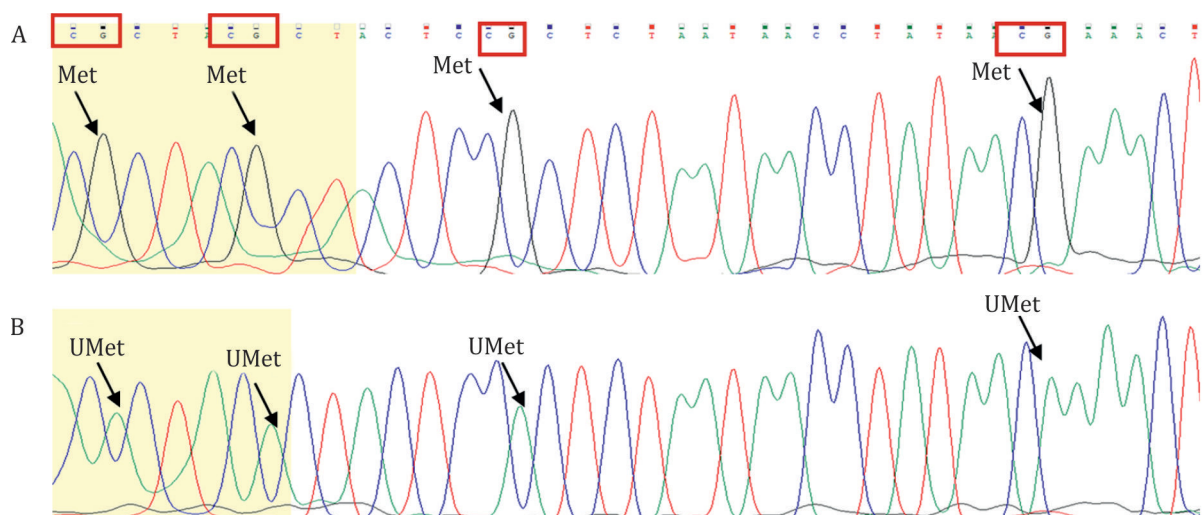


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы бисульфитного секвенса CpG-островка гена *MIR-143* (выполнен с использованием обратного праймера; Met – цитозин в метилированном состоянии; UMet – тимин на месте цитозина в неметилированном состоянии; красной рамкой выделены CpG-динуклеотиды): А – метилированная ДНК; В – неметилированная ДНК

Fig. 3. Chromatogram fragment of the *MIR-143* gene CpG-island bisulfite sequence (made using a reverse primer; Met – methylated cytosine; UMet – thymine in place of unmethylated cytosine; CpG dinucleotides are highlighted with a red frame): A – methylated DNA; B – unmethylated DNA

Таблица 1. Последовательности для анализа статуса метилирования генов микроРНК
Table 1. Sequences for assessment the methylation status of microRNA genes

Метод Method	Ген Gene	Последовательность праймеров Sequence of primers	Длина ампликона, п.н. Amplicon length, b.p.	Т отжига, °C Annealing temperature, °C
МС-ПЦР MS-PCR	<i>MIR-145</i>	MF 5'-gggttttcggtatttttaggtaattgaagtttc-3'	98	64
		MR 5'-taaaataccacacgtcgccg-3'		
		UMF 5'-gggttttcggtatttttaggtaattgaagtttc-3'	108	56
		UMR 5'-aaccaaaataaaataccacacatcacca-3'		
БС BS	<i>MIR-143</i>	F 5'-ttgggtgtttaatggttaggttatag-3'	217	60
		R 5'-actccaactaaccaaaaatacaac-3'		

П р и м е ч а н и е : п.н. – пар нуклеотидов; МС-ПЦР – метил-специфичная полимеразная цепная реакция; БС – бисульфитное секвенирование.

N o t e . b.p. – base pairs; MS-PCR – methyl-specific polymerase chain reaction; BS – bisulfite sequencing.

(МС-ПЦР) по описанной ранее методике [13] в двух пробирках: с праймерами, комплементарными к метилированному и неметилированному аллелю (табл. 1, рис. 4).

Для количественной оценки метилирования гена *MIR-143* использовалось прямое бисульфитное секвенирование по Сенгеру методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) согласно описанным ранее подходам (см. табл. 1) [14–16]. Точность данного подхода несколько ниже, чем точность пиросеквенирования и секве-

somewhat lower than the accuracy of pyrosequencing and cloning-based sequencing, but it is sufficient to achieve the research goal, while its affordability, speed and simplicity surpass the latter two methods [14]. The method involves a simultaneous analysis of several CpG dinucleotides within the amplicon boundaries and has high specificity and reproducibility, as well as sensitivity from 15% of the methylated allele and more [17].

Four CpG dinucleotides were analyzed within the CpG island (a fragment with a length of 217 base pairs (b.p.)) located between –156 and +59 b.p. from

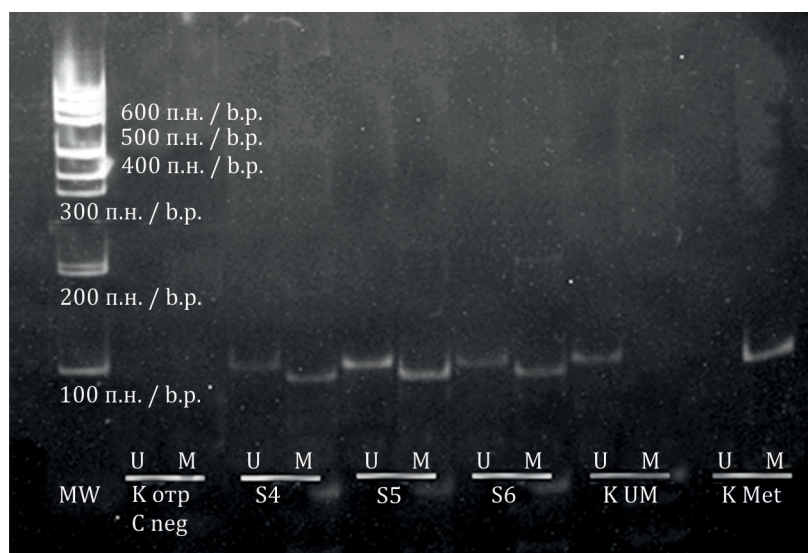


Рис. 4. Результаты метил-специфической полимеразной цепной реакции (МС-ПЦР) для определения статуса метилирования гена *MIR-145* (электрофорез в 5% полиакриламидном геле; п.н. – пар нуклеотидов; М – ПЦР с праймерами, специфичными к метилированному аллелю; U – ПЦР с праймерами, специфичными к неметилированному аллелю; MW – маркер молекулярной массы 100 п.н.; К отр – отрицательный контроль; S4–S6 – образцы пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой; K UM – контрольная неметилированная ДНК; K Met – контрольная метилированная ДНК)

Fig. 4. Results of methyl-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) to determine the methylation status of the *MIR-145* gene (polyacrylamide gel (5%) electrophoresis; b.p. – base pairs; M – PCR with primers for the methylated allele; U – PCR with primers for to the unmethylated allele; MW – marker of molecular weight of 100 b.p.; C neg – negative control; S4–S6 – samples of patients with diffuse large B-cell lymphoma; K UM – control unmethylated DNA; K Met – control methylated DNA)

нирования на основе клонирования, но достаточно для достижения цели исследования, в то время как его экономическая доступность, скорость и простота превосходят два последних метода [14]. Метод подразумевает одновременный анализ нескольких CpG-динуклеотидов в границах ампликона и обладает высокой специфичностью и воспроизводимостью, а также чувствительностью от 15% метилированного аллеля и выше [17].

Анализировали четыре CpG-динуклеотида в пределах CpG-островка (фрагмент длиной 217 пар нуклеотидов (п.н.)), расположенного между –156 и +59 п.н. от сайта начала трансляции гена *MIR-143*. Был выбран данный участок последовательности, так как паттерн его метилирования демонстрировал вариации при опухолевых заболеваниях и в норме [15]. Оценку результатов секвенирования осуществляли с помощью программы Chromas.

В анализ брали хроматограммы сиквенсов хорошего качества: с высоким уровнем сигнала и минимальным фоновым шумом. Проводилось определение высоты пиков цитозина и тимина в каждом CpG-динуклеотиде на хроматограмме. Поскольку секвенирование проводилось с обратного праймера, для количественного выражения уровня метилирования использовалась формула

$$\text{MetC} = 100 \times \text{hG} / \text{hG} + \text{hA},$$

где MetC – уровень метилирования цитозина, %;

hG – высота пика гуанина;

hA – высота пика аденина.

Одиночный пик G рассматривался как 100% метилирование, одиночный пик A – как отсутствие метилирования, а перекрывающиеся G и A – как частичное метилирование (0–100 %).

Статистический анализ проводился в программе SPSS 16.0 для Windows (SPSS Inc.). Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. Нормальность распределения параметров проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова. Для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использованы значения медианы (Me), 25-го и 75-го процентиля (Q25; Q75). Расчеты производились с использованием тестов Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам МС-ПЦР было установлено, что все исследованные образцы, как реактивные, так и опухолевые, имели метилирование гена *MIR-145*.

the site of the start of translation of the *MIR-143* gene. This region of the sequence was chosen because the pattern of its methylation showed variations in tumors and in normal cells [15]. Sequencing results were evaluated using Chromas software.

Sequencing chromatograms of good quality were taken for analysis: with high signal strength and minimal background noise. The height of cytosine and thymine peaks in each CpG dinucleotide was determined on a chromatogram. Since sequencing was performed from a reverse primer, the formula was used to quantify the methylation level:

$$\text{MetC} = 100 \times \text{hG} / \text{hG} + \text{hA},$$

where MetC is cytosine methylation level, %;

hG is height of guanine peak;

hA is height of adenine peak.

A single peak G was considered as 100% methylation, a single peak A – as no methylation, and overlapping G and A – as partial methylation (0–100%).

Statistical analysis was carried out using SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc.). The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The normality of the distribution of parameters was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. For variables that do not meet the normal distribution, median (Me), 25th and 75th percentiles (Q25; Q75) were used. Calculations were performed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

RESULTS

According to the results of MS-PCR, it was found that all the studied samples, both reactive and tumor, had methylation of the *MIR-145* gene.

The values of the *MIR-143* gene methylation in samples of patients with reactive lymphadenopathy and patients with DLBCL are presented in Table 2.

We found no significant differences for each of the four individual CpG dinucleotides, however, the average methylation level for all CpG dinucleotides was significantly lower in tumor samples (71.5 (64.1; 74.7)% vs. 75.5 (71.8; 81.0)%, $p = 0.049$) (Fig. 5, A).

It was also noteworthy that in all samples of reactive lymph node tissue, a close level of methylation of the CpG dinucleotides of the *MIR-143* gene was recorded, while tumor samples showed greater heterogeneity (Table 2).

Separate analysis of DLBCL samples by immunohistochemical phenotypes showed that the difference in the average level of methylation of the CpG dinucleotides between the two groups of reactive and tumor lymph nodes is due to a lower level of methylation in the samples of patients with non-ger-

Таблица 2. Уровень метилирования CpG-динуклеотидов в лимфоузлах пациентов с реактивной лимфоаденопатией и опухолевых лимфоузлах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, Me (25; 75)**Table 2.** The level of methylation of CpG dinucleotides in the lymph nodes of patients with reactive lymphadenopathy and tumor lymph nodes of patients with diffuse large B cell-lymphoma, Me (25; 75)

CpG-динуклеотид CpG dinucleotide	Уровень метилирования цитозина, % / Cytosine methylation level, %		<i>p</i>
	Реактивные лимфоузлы Reactive lymph nodes	Опухолевые лимфоузлы Tumor lymph nodes	
CpG1	78.0 (71.0; 81.0)	68.0 (45.8; 74.0)	0.055
CpG2	85.0 (80.0; 89.0)	81.0 (63.3; 86.0)	0.154
CpG3	77.0 (70.0; 82.0)	72.5 (68.8; 82.5)	0.476
CpG4	67.0 (58.0; 79.0)	61.5 (50.3; 73.3)	0.217
Среднее значение / Average value	75.5 (71.8; 81.0)	71.5 (64.1; 74.7)	0.049

Значения уровня метилирования гена *MIR-143* в образцах пациентов с реактивной лимфоаденопатией и больных ДВККЛ представлены в табл. 2.

Нами не было обнаружено значимых различий для каждого из четырех отдельных изученных CpG-динуклеотидов, однако средний уровень метилирования для всех CpG-динуклеотидов был значимо ниже в опухолевых образцах (71.5 (64.1; 74.7) % против 75.5 (71.8; 81.0) %, $p = 0.049$) (рис. 5, А).

Также обращало на себя внимание то, что во всех образцах реактивной ткани лимфоузлов был зарегистрирован близкий уровень метилирова-

минал center B-cell (non-GCB) lymphoma: 67.5 (55.9; 73.4)% vs. 75.5 (71.8; 81.0)%, $p = 0.026$ (Fig. 5, С). The average level of methylation in the samples of patients with GCB lymphoma was close to the level of methylation in reactive lymphadenopathy and amounted to 74.0 (70.5; 78.3)% (Table 3).

Fig. 6 shows examples of sequence chromatograms of reactive and tumor tissue samples.

DISCUSSION

Currently, studies have been conducted for profiling the level of microRNAs in various hematopoietic malignancies. It has been shown that the levels of miR-143 and miR-145 can be reduced both in

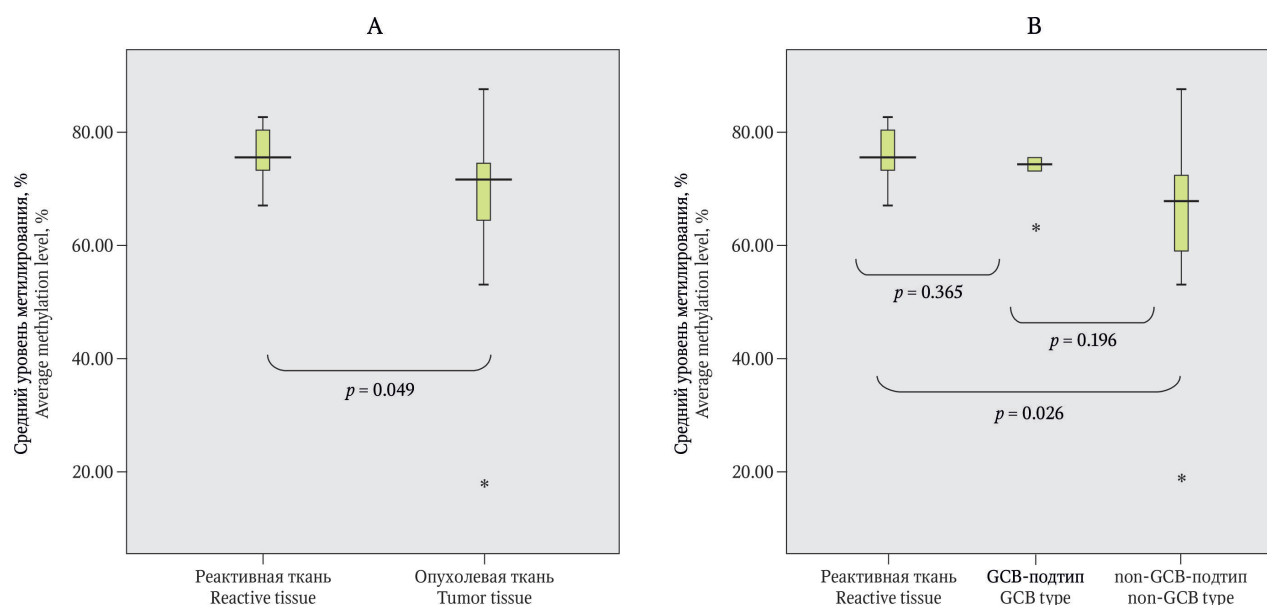


Рис. 5. Средний уровень метилирования в изученных образцах (звездочками обозначены образцы, которые не укладываются в диаграмму размаха для каждой анализируемой группы): А – реактивные и опухолевые лимфоузлы; В – реактивные и опухолевые лимфоузлы в зависимости от иммуногистохимического подтипа (GCB – подтип из клеток герминального центра; non-GCB – подтип из клеток постгерминального происхождения)

Fig. 5. The average level of methylation in the studied samples (GCB – germinal center B cell; non-GCB – non-germinal center B cell; asterisks indicate samples that do not fit into the box plots for each group): А – reactive and tumor lymph nodes; В – reactive and tumor lymph nodes, depending on the immunohistochemical phenotype

Таблица 3. Уровень метилирования CpG-динуклеотидов в лимфоузлах больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от иммуногистохимического подтипа, Me (25; 75)

Table 3. The level of methylation of CpG dinucleotides in the lymph nodes of patients with diffuse large B-cell lymphoma depending on the immunohistochemical type, Me (25; 75)

CpG-динуклеотид CpG dinucleotide	Уровень метилирования цитозина, % Cytosine methylation level, %			P_{1-2} P_{1-3} P_{2-3}
	Реактивные лимфоузлы Reactive lymph nodes	GCB-подтип GCB type	non-GCB-подтип non-GCB type	
CpG1	78.0 (71.0; 81.0)	69.5 (58.0; 74.0)	61.5 (44.3; 84.3)	0.107 0.117 0.477
CpG2	85.0 (80.0; 89.0)	81.0 (70.3; 85.8)	81.0 (61.8; 86.0)	0.267 0.214 0.948
CpG3	77.0 (70.0; 82.0)	75.0 (72.3; 88.3)	70.5 (60.5; 78.8)	0.724 0.173 0.137
CpG4	67.0 (58.0; 79.0)	73.5 (66.0; 86.5)	53.5 (43.5; 63.3)	0.338 0.008 0.014
Среднее значение Average value	75.5 (71.8; 81.0)	74.0 (70.5; 78.3)	67.5 (55.9; 73.4)	0.365 0.026 0.196

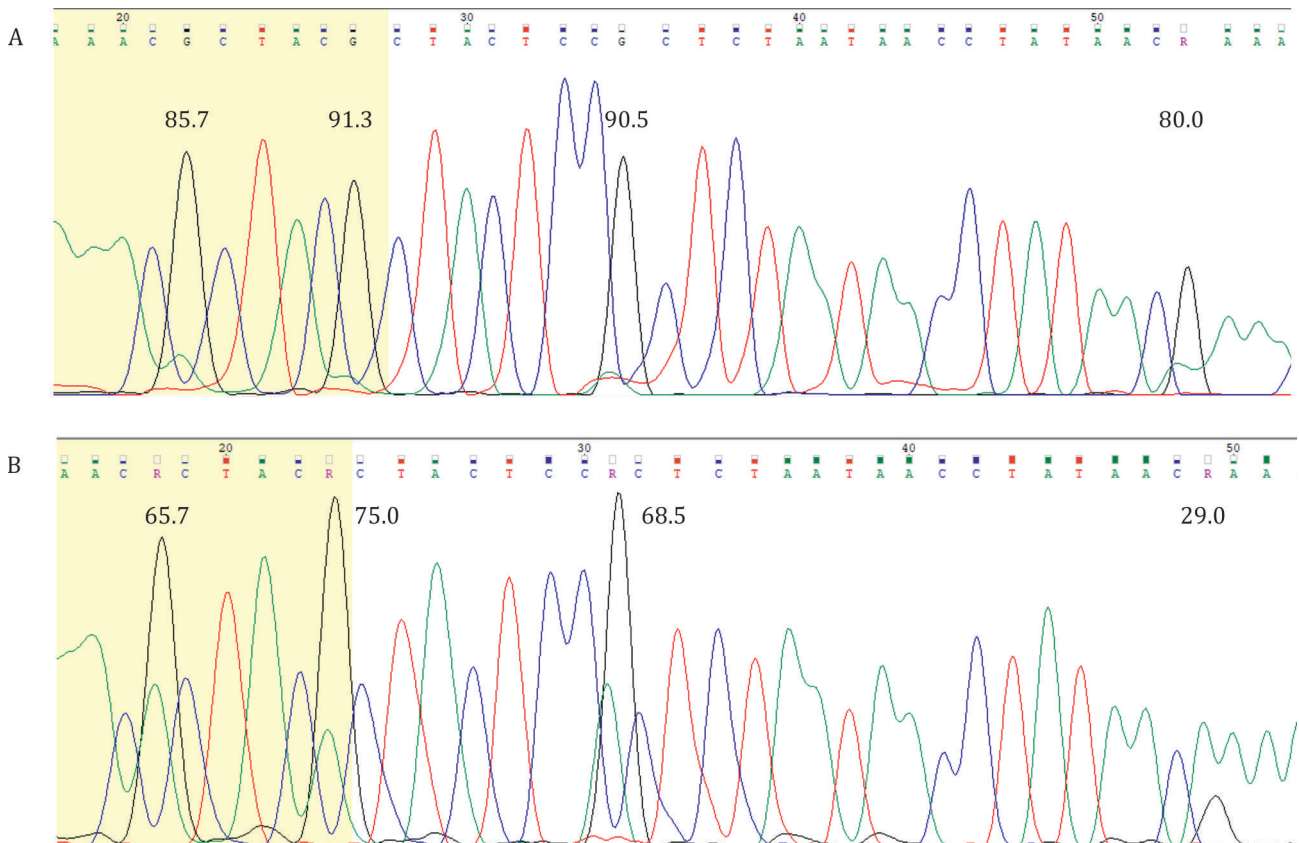


Рис. 6. Фрагмент хроматограммы бисульфитного сиквенса CpG-островка гена *MIR-143* (выполнен с использованием обратного праймера; цифрами указан уровень метилирования (%) каждого из CpG-динуклеотидов): А – реактивный лимфоузел; В – опухолевый лимфоузел больного диффузной В-крупноклеточной лимфомой, non-GCB-подтип

Fig. 6. Chromatogram fragment of bisulfite sequence of the CpG island of the *MIR-143* gene (made using a reverse primer; the figures indicate the methylation level (%) of each CpG dinucleotides): А – reactive lymph node; В – tumor lymph node of a patient with non-GCB diffuse large B-cell lymphoma

ния изученных CpG-динуклеотидов гена *MIR-143*, тогда как опухолевые образцы демонстрировали большую гетерогенность (см. табл. 2).

Раздельный анализ образцов ДВККЛ по иммуногистохимическим подтипам показал, что разница в среднем уровне метилирования изученных CpG-динуклеотидов между двумя группами реактивных и опухолевых лимфоузлов обусловлена более низким уровнем метилирования в материале больных лимфомой из клеток постгерминального происхождения (non-GCB): 67.5 (55.9; 73.4) % против 75.5 (71.8; 81.0) %, $p = 0.026$ (рис. 5, В). Средний уровень метилирования в образцах больных лимфомой из клеток герминального центра оказался близким уровню метилирования при реактивной лимфаденопатии и составил 74.0 (70.5; 78.3) % (табл. 3).

На рис. 6 представлены примеры хроматограмм сиквенса образцов реактивной и опухолевой ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проведены исследования по профилированию уровня микроРНК при различных злокачественных новообразованиях системы кроветворения. Было показано, что уровни *miR-143* и *miR-145* могут быть снижены как в образцах больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, так и в клеточных линиях некоторых типов лимфом [18].

По данным двух ранее проведенных исследований [9, 10], при ДВККЛ имеет место снижение уровня микроРНК кластера *miR-143/145* в сравнении с контролем. Поскольку нами ранее была показана высокая частота опухоль-специфичного метилирования целого ряда микроРНК при данной опухоли, было сделано предположение, что такое снижение может быть связано с гиперметилированием в опухолевых клетках кодирующих их генов.

В клетках животных метилирование происходит в CpG-островках. Оно является механизмом эпигенетической регуляции транскрипции и заключается в присоединении метильной группы ($-CH_3$) к цитозиновым основаниям CpG-динуклеотидов. При этом метильная группа образующегося метилцитозина располагается в большой бороздке спирали ДНК, с которой взаимодействуют большинство ДНК-связывающих белков. В настоящее время известны два механизма репрессии генов при метилировании: связывание с метилированными последовательностями ДНК белков, делающих хроматин транскрипционно неактивным, и препятствование

samples of patients with B-cell lymphoproliferative diseases and in cell lines of some types of lymphoma [18].

According to two previous studies [9, 10], in DLBCL, there is a decrease in the level of microRNA of the *miR-143/145* cluster in comparison with the control. Since we had previously shown a high frequency of tumor-specific methylation of a number of microRNAs in this tumor, it was assumed that such a decrease may be due to hypermethylation in tumor cells of the genes encoding them.

In animal cells, methylation occurs in CpG islands. It is a mechanism of epigenetic regulation of transcription and consists in attachment of a methyl group ($-CH_3$) to cytosine bases of CpG dinucleotides. In this case, the methyl group of the resulting methylcytosine is located in the major groove of the DNA helix with which most DNA-binding proteins interact. Currently, two mechanisms of gene repression during methylation are known: binding to methylated DNA sequences of proteins that make chromatin transcriptionally inactive, and preventing a methyl group from contacting DNA of regulatory proteins that are need for gene expression. Thus, methylation turns off the gene, and demethylation turns on the gene [19]. It is also known that DNA methylation/demethylation is carried out in a site-specific manner, which is important for the activation or inactivation of transcription [16].

We have analyzed the methylation status of *MIR-143* and *MIR-145* genes by bisulfite sequencing and MS-PCR, respectively, in lymph node tissue with reactive changes and tumor lesion of DLBCL. The results obtained indicate the presence of methylation of the *MIR-143* and *MIR-145* genes in all the samples studied, and, consequently, methylation detected in the lymph nodes of lymphoma patients is not tumor-specific.

On the contrary, the quantitative assessment showed that in the DLBCL samples, namely non-GCB type, the average level of methylation of the sequencing fragment of the *MIR-143* gene was significantly lower than in the samples of reactive lymph nodes.

Based on the results of the literature search, it can be assumed that the differences obtained are not directly related to tumor cells, but are explained by the peculiarities of the cellular composition of the studied samples. Recent experiments that were assessing the levels of *miR-143* and *miR-145* not in tissues, but in individual cell populations, have shown that these microRNA are actively expressed in mesenchymal cells, such as fibroblasts and smooth muscle cells, as well as in the endothelium, whereas their level is low in lymphocytes, epithelial cells and

метильной группы контакту с ДНК регуляторных белков, необходимых для экспрессии генов. Таким образом, метилирование «выключает» ген, а деметилирование – «включает» [19]. Известно также, что метилирование/деметилирование ДНК осуществляется сайт-специфичным образом, что важно для активации или инактивации транскрипции [16].

Нами выполнен анализ статуса метилирования генов *MIR-143* и *MIR-145* методами бисульфитного секвенирования и МС-ПЦР соответственно в ткани лимфоузлов с реактивными изменениями и опухолевым поражением ДВККЛ. Полученные результаты свидетельствуют о наличии метилирования генов *MIR-143* и *MIR-145* во всех исследованных образцах, а, следовательно, выявляемое в лимфоузлах больных лимфомой метилирование не является опухоль-специфичным.

Напротив, количественная оценка показала, что в образцах ДВККЛ, а именно non-GCB-подтипа, средний уровень метилирования изученного фрагмента последовательности гена *MIR-143* был значимо ниже, чем в образцах реактивных лимфоузлов.

На основании результатов литературного поиска можно предположить, что полученные различия не связаны непосредственно с опухолевыми клетками, а объясняются особенностями клеточного состава изученного биоматериала. Недавние эксперименты, оценившие уровни miR-143 и miR-145 не на тканевом уровне, а в отдельных клеточных популяциях, показали, что эти микроРНК активно экспрессируются в клетках мезенхимального происхождения, таких как фибробласты и гладкомышечные клетки, а также эндотелии, тогда как в лимфоцитах, эпителиальных клетках и эритроцитах уровень их низкий. По данным метода гибридизации *in situ* микроРНК кластера miR-143/145 также экспрессируются исключительно в мезенхимальных клетках [1].

Так, результаты недавнего исследования показали, что уровень miR-143 в 14.22 раза, а miR-145 в 11.36 раз выше в образцах ДНК, выделенной из FFPE-блоков больных ДВККЛ, в сравнении с изолированными популяциями лимфоцитов (пре-В-клеток (CD19+CD10+), покоящихся В-клеток (CD19+), наивных В-клеток (CD19+), В-клеток герминального центра (CD19+IgD-/CD39-), В-клеток, активированных *in vitro* стимуляцией IL-2 и IgM (CD19+/CD30+), плазматических клеток (CD138+), В-клеток памяти (CD19+/CD27+), CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток,

erythrocytes. According to the *in situ* hybridization method, microRNAs of the miR 143/145 cluster are also expressed exclusively in mesenchymal cells [1].

Thus, the results of a recent study showed that the level of miR-143 is 14.22 times, and miR-145 is 11.36 times higher in DNA samples isolated from formalin-fixed and paraffin-embedded biopsy samples with DLBCL, in comparison with isolated populations of lymphocytes (pre-B-cells (CD19+CD10+), resting B cells (CD19+), naïve B cells (CD19+), germinal center B cells (CD19+IgD-/CD39-), B cells activated *in vitro* by IL-2 and IgM stimulation (CD19+/CD30+), plasma cells (CD138+), memory B cells (CD19+/CD27+), CD3+ T cells, CD4+ T cells, CD8 T cells and NK cells (CD56+)) [20]. This contradicts the conclusions of studies on the low expression of these microRNAs in DLBCL in which samples with a mixed cellular composition (peripheral blood and non-neoplastic lymph nodes) were used for comparing the expression level [7, 8].

DLBCL is a heterogeneous entity in the context of the clinical findings and prognosis. It is believed that the observed heterogeneity of lymphoma may be related both to the biological properties of malignant B cells and to the different cellular composition of the inflammatory infiltrate surrounding tumor cells, including neutrophils, T lymphocytes, macrophages and mast cells. The last three cell types play an important role in enhancing angiogenesis in DLBCL due to the release of proangiogenic factors and complex cross-interaction in the tumor microenvironment [21, 22].

In this regard, it is worth mentioning the results of another work showing that in the lymph node tissue with reactive follicular hyperplasia, a low microvessel density is detected in more than 90% of cases, whereas in the lymph node tissue of patients with DLBCL, in half of the cases (50%) a high microvessel density was noted [23].

Finally, it has now been clearly shown that in the tissue of non-GCB DLBCL, in contrast to GCB DLBCL, there is a pronounced uniform infiltration with CD4+, CD8+ T lymphocytes and macrophages that promote neoangiogenesis in the tumor [24]. Thus, the data obtained in this work on a higher average level of methylation of the *MIR-143* gene in DLBCL samples of the non-GCB subtype in comparison with samples of reactive lymph nodes may be associated with a greater representation of endothelial cells in them.

CONCLUSION

Our study excludes the use of methylation of *MIR-143* and *MIR-145* genes for differential diagnosis

CD8 Т-клеток и NK-клеток (CD56+)) [20], что противоречит выводам работ о низкой экспрессии данных микроРНК при ДВБКЛ, в которых в качестве образцов сравнения уровня экспрессии использовали биологический материал со смешанным клеточным составом: периферическую кровь и неопухолевые лимфоузлы [7, 8].

ДВБКЛ представляет собой клинически и прогностически гетерогенную нозологию. Считается, что наблюдаемая гетерогенность лимфомы может быть связана как с биологическими свойствами злокачественных В-клеток, так и с различным клеточным составом воспалительного инфильтрата, окружающего опухолевые клетки, включающего нейтрофилы, Т-лимфоциты, макрофаги и тучные клетки. Последние три типа клеток играют важную роль в усилении ангиогенеза при ДВБКЛ за счет высвобождения проангиогенных факторов и посредством сложного перекрестного взаимодействия в микроокружении опухоли [21, 22].

В этой связи следует упомянуть результаты другой работы, показывающие, что в ткани лимфоузлов при реактивной фолликулярной гиперплазии более чем в 90 % случаев выявляется низкая плотность микрососудов, тогда как в ткани лимфоузлов больных ДВБКЛ в половине случаев (50 %) была отмечена высокая плотность микрососудов [23].

Наконец, в настоящее время четко показано, что в ткани ДВБКЛ из клеток постгерминального происхождения, в отличие от подтипа лимфомы из клеток зародышевого центра, имеет место выраженная равномерная инфильтрация CD4+, CD8+ Т-лимфоцитами и макрофагами, способствующими неоангиогенезу в опухоли [24]. Таким образом, полученные в настоящей работе данные о большем среднем уровне метилирования гена *MIR-143* в образцах ДВБКЛ негерминального подтипа в сравнении с образцами реактивных лимфоузлов могут быть связаны с большей представленностью в них эндотелиальных клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование исключает использование метилирования генов *MIR-143* и *MIR-145* для дифференциальной диагностики

между лимфомой и реактивными изменениями в лимфоузлах.

The complex cellular composition of the analyzed samples may explain the presence of gene methylation of the analyzed cluster in the tissues of reactive and tumor lymph nodes, and the different microvessel density may explain the lower levels of methylation of the *MIR-143* gene in the non-GCB phenotype of DLBCL.

To further clarify the role of epigenetic regulation of miR-143 and miR-145 expression in lymphoma, it may be necessary both to increase the number of samples studied and to assess the level of gene methylation of the analyzed cluster in certain cell types contained in the samples.

Funding. The work was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation, Project No. 22-25-00222.

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

между лимфомой и реактивными изменениями в лимфоузлах.

Сложный клеточный состав анализируемых образцов может объяснять наличие метилирования генов анализируемого кластера в ткани реактивных и опухолевых лимфоузлов, а различная плотность микрососудов – более низкие уровни метилирования гена *MIR-143* при non-GCB-подтипе ДВБКЛ.

Для дальнейшего уточнения роли эпигенетической регуляции экспрессии miR-143 и miR-145 при лимфоме может потребоваться как увеличение количества исследованных образцов, так и оценка уровня метилирования генов анализируемого кластера в отдельных типах клеток, содержащихся в биоматериале.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 22-25-00222.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kent O.A., McCall M.N., Cornish T.C., Halushka M.K. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs // *Nucleic Acids Res.* 2014;42(12):7528–7538. DOI: 10.1093/nar/gku461.

REFERENCES

1. Kent O.A., McCall M.N., Cornish T.C., Halushka M.K. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(12):7528–7538. DOI: 10.1093/nar/gku461.

2. Pidkova P., Reis R., Herichova I. miRNA clusters with down-regulated expression in human colorectal cancer and their regulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4633. DOI: 10.3390/ijms21134633.
3. Lonsdale J., Thomas J., Salvatore M. et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project // *Nat. Genet.* 2013;45(6):580-585. DOI: 10.1038/ng.2653.
4. Fischer L., Hummel M., Korfel A. et al. Differential micro-RNA expression in primary CNS and nodal diffuse large B-cell lymphomas // *Neuro-Oncology.* 2011;13(10):1090-1098. DOI: 10.1093/neuonc/nor107.
5. Zhang Y., Wang Z., Chen M. et al. MicroRNA-143 targets *MACC1* to inhibit cell invasion and migration in colorectal cancer // *Mol. Cancer.* 2012;11:23. DOI: 10.1186/1476-4598-11-23.
6. Takagi T., Iio A., Nakagawa Y. et al. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers // *Oncology.* 2009;77(1):12-21. DOI: 10.1159/000218166.
7. Akao Y., Nakagawa Y., Kitade Y. et al. Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies // *Cancer Sci.* 2007;98(12):1914-1920. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00618.x.
8. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D. et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas // *Br. J. Haematol.* 2008;142(5):732-744. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
9. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma // *Genes.* 2022;13:1401. DOI: 10.3390/genes13081401.
10. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Чуркина М.И. и др. Комплексный анализ метилирования генов p53-респонзивных микроРНК и мутаций гена TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме // *Медицинская генетика.* 2022;21(11):62-66. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.11.62-66.
11. GeneCaRNA. The Human ncRNA Database. *MIR143* Gene – MicroRNA 143. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR143> (дата обращения: 22.04.2023).
12. GeneCaRNA. The Human ncRNA Database. *MIR145* Gene – MicroRNA 145. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR145&keywords=mir-145> (дата обращения: 22.04.2023).
13. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S. et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer // *Carcinogenesis.* 2011;32(5):772-778. DOI: 10.1093/carcin/bgr036.
14. Jiang M., Zhang Y., Fei J. et al. Rapid quantification of DNA methylation by measuring relative peak heights in direct bisulfite-PCR sequencing traces // *Lab. Invest.* 2010;90(2):282-290. DOI: 10.1038/labinvest.2009.132.
15. Dou L., Zheng D., Li J. et al. Methylation-mediated repression of *microRNA-143* enhances *MLL-AF4* oncogene expression // *Oncogene.* 2012;31(4):507-517. DOI: 10.1038/nc.2011.248.
16. Drosou V., Kapazoglou A., Letsiou S. et al. Drought induces variation in the DNA methylation status of the barley *HvDME* promoter // *J. Plant Res.* 2020;21(13):4633. DOI: 10.3390/ijms21134633.
3. Lonsdale J., Thomas J., Salvatore M. et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat. Genet.* 2013;45(6):580-585. DOI: 10.1038/ng.2653.
4. Fischer L., Hummel M., Korfel A. et al. Differential micro-RNA expression in primary CNS and nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Neuro-Oncology.* 2011;13(10):1090-1098. DOI: 10.1093/neuonc/nor107.
5. Zhang Y., Wang Z., Chen M. et al. MicroRNA-143 targets *MACC1* to inhibit cell invasion and migration in colorectal cancer. *Mol. Cancer.* 2012;11:23. DOI: 10.1186/1476-4598-11-23.
6. Takagi T., Iio A., Nakagawa Y. et al. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers. *Oncology.* 2009;77(1):12-21. DOI: 10.1159/000218166.
7. Akao Y., Nakagawa Y., Kitade Y. et al. Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies. *Cancer Sci.* 2007;98(12):1914-1920. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00618.x.
8. Roehle A., Hoefig K.P., Repsilber D. et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2008;142(5):732-744. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
9. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma. *Genes.* 2022;13:1401. DOI: 10.3390/genes13081401.
10. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Churkina M.I. et al. Complex analysis of p53-responsive microRNA genes methylation and TP53 gene mutations in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Medical Genetics.* 2022;21(11):62-66. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.11.62-66. (In Russ.)
11. GeneCaRNA. The Human ncRNA Database. *MIR143* Gene – MicroRNA 143. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR143> (accessed 22.04.2023).
12. GeneCaRNA. The Human ncRNA Database. *MIR145* Gene – MicroRNA 145. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR145&keywords=mir-145> (accessed 22.04.2023).
13. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S. et al. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2011;32(5):772-778. DOI: 10.1093/carcin/bgr036.
14. Jiang M., Zhang Y., Fei J. et al. Rapid quantification of DNA methylation by measuring relative peak heights in direct bisulfite-PCR sequencing traces. *Lab. Invest.* 2010;90(2):282-290. DOI: 10.1038/labinvest.2009.132.
15. Dou L., Zheng D., Li J. et al. Methylation-mediated repression of *microRNA-143* enhances *MLL-AF4* oncogene expression. *Oncogene.* 2012;31(4):507-517. DOI: 10.1038/nc.2011.248.
16. Drosou V., Kapazoglou A., Letsiou S. et al. Drought induces variation in the DNA methylation status of the barley *HvDME* promoter. *J. Plant Res.*

- 2021;134(6):1351-1362. DOI: 10.1007/s10265-021-01342-z.
17. Grunau C., Clark S.J., Rosenthal A. Bisulfite genomic sequencing: systematic investigation of critical experimental parameters // *Nucleic Acids Res.* 2001;29(13):E65. DOI: 10.1093/nar/29.13.e65.
18. Воропаева Е.Н., Пospelova Т.И., Березина О.В. и др. Метилирование генов p53-реактивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах // *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(2):130-142. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142.
19. Волкова Н.С., Ермаков А.С. ДНК-метилирование и регуляция экспрессии генов // XXI Царскосельские чтения: материалы междуна. науч. конф. (Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2017 г.). СПб., 2017. Т. 3. С. 285–288.
20. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma // *J. Cell. Mol. Med.* 2009;13(7):1248-1260. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.
21. Marinaccio C., Ingravallo G., Gaudio F. et al. Microvascular density, CD68 and tryptase expression in human diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk. Res.* 2014;38(11):1374-1377. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.007.
22. Marinaccio C., Ingravallo G., Gaudio F. et al. T cells, mast cells and microvascular density in diffuse large B cell lymphoma // *Clin. Exp. Med.* 2016;16(3):301-306. DOI: 10.1007/s10238-015-0354-5.
23. Abdou A.G., Asaad N., Kandil M. et al. Significance of stromal-1 and stromal-2 signatures and biologic prognostic model in diffuse large B-cell lymphoma // *Cancer Biol. Med.* 2017;14(2):151-161. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0007.
24. Guidolin D., Tamma R., Annese T. et al. Different spatial distribution of inflammatory cells in the tumor microenvironment of ABC and GBC subgroups of diffuse large B cell lymphoma // *Clin. Exp. Med.* 2021;21(4):573-578. DOI: 10.1007/s10238-021-00716-w.
- 2021;134(6):1351-1362. DOI: 10.1007/s10265-021-01342-z.
17. Grunau C., Clark S.J., Rosenthal A. Bisulfite genomic sequencing: systematic investigation of critical experimental parameters. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(13):E65. DOI: 10.1093/nar/29.13.e65.
18. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V. et al. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(2):130-142. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142. (In Russ.)
19. Volkova N.S., Ermakov A.S. (2017). DNA methylation and regulation of gene expression. XXI Tsarskoye Selo Readings: Proceedings of the International Scientific Conference April 25–26, 2017. St. Petersburg, Vol. 3, pp. 285–288. (In Russ.)
20. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2009;13(7):1248-1260. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.
21. Marinaccio C., Ingravallo G., Gaudio F. et al. Microvascular density, CD68 and tryptase expression in human diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Res.* 2014;38(11):1374-1377. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.007.
22. Marinaccio C., Ingravallo G., Gaudio F. et al. T cells, mast cells and microvascular density in diffuse large B cell lymphoma. *Clin. Exp. Med.* 2016;16(3):301-306. DOI: 10.1007/s10238-015-0354-5.
23. Abdou A.G., Asaad N., Kandil M. et al. Significance of stromal-1 and stromal-2 signatures and biologic prognostic model in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Biol. Med.* 2017;14(2):151-161. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0007.
24. Guidolin D., Tamma R., Annese T. et al. Different spatial distribution of inflammatory cells in the tumor microenvironment of ABC and GBC subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Clin. Exp. Med.* 2021;21(4):573-578. DOI: 10.1007/s10238-021-00716-w.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Пospelova Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular and Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Maria I. Churkina – Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1301-5944.

Alina M. Nesterets – Junior Researcher, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research

Чуркина Мария Ивановна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1301-5944.

Нестерец Алина Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Березина Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4584-658X.

Скворцова Наталия Валерьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6938-3802.

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»; доцент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Olga V. Berezina – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4584-658X.

Nataliya V. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6938-3802.

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 Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics; Associate Professor, Department of Medical Genetics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии

Д.А. Соляников¹, Л.А. Пивень^{1,2}, А.В. Волчек^{1,2}, В.М. Кулешов¹, К.Ю. Макаров¹, Т.В. Киселева¹, З.Б. Хаятова¹, С.М. Хачатрян², В.К. Бабичев², С.С. Козлов², С.В. Айдагулова¹, И.О. Маринкин¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²Областной перинатальный центр ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Поиск зависимостей между клиническими особенностями пациенток с миомой матки и характеристиками их миоматозных узлов актуален для выявления прогностических маркеров.

Ц е л ь . У пациенток репродуктивного возраста с миомой матки выявить наличие корреляций между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале.

М а т е р и а л и м е т о д ы . Проведена миомэктомия у 226 пациенток с наличием миоматозных узлов в теле матки. Обследование пациенток включало в себя инструментальные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография), изучена экстрагенитальная патология. Образцы доминантных миоматозных узлов и миометрия были исследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на содержание в среде инкубации базового и стимулированного поликлональными активаторами (ПА) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Изучали экспрессию прогестероновых рецепторов (PgR) и VEGF с помощью иммуногистохимии (ИГХ).

Р е з у л ь т а т ы . Сочетание миомы матки с эндометриозом у женщин репродуктивного возраста влияло на ряд гистологических и молекулярных характеристик доминантного миоматозного узла: положительно – на степень фиброза ($p < 0.0001$), отрицательно – на индуцированную ПА продукцию ГМ-КСФ и VEGF ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

У пациенток с аденомиозом было больше миоматозных узлов ($p = 0.0192$) по сравнению с пациентками без любой формы эндометриоза, при этом наибольший диаметр узла и степень его фиброза были у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$ и $p = 0.0344$ соответственно). Индуцированная ПА продукция VEGF в узле больше при наличии аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия PgR в перифокальном миометрии – меньше ($p = 0.045$).

У пациенток с миомой матки индекс массы тела слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии. Количество миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с индексом влияния поликлональных активаторов (ИБПА) на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro*. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным ИГХ.

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования отражают системность миоматозной трансформации с мультифокальностью опухолевого роста миометрия и потенциалом образования новых миоматозных узлов у пациенток с повышенным индексом массы тела.

Ключевые слова: миома матки, миометрий, фиброз, фактор роста эндотелия сосудов, прогестероновые рецепторы, поликлональные активаторы, иммуноферментный анализ, иммуногистохимия.

Образец цитирования: Соляников Д.А., Пивень Л.А., Волчек А.В., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Киселева Т.В., Хаятова З.Б., Хачатрян С.М., Бабичев В.К., Козлов С.С., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Корреляции между клинико-лабораторными показателями и маркерами ангиогенеза и фиброза в операционном материале при миомэктомии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-109-122

Поступила в редакцию 02.06.2023
Прошла рецензирование 14.06.2023
Принята к публикации 28.06.2023

Автор, ответственный за переписку
Айдагулова Светлана Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: asvetvlad@yandex.ru

Received 02.06.2023
Revised 14.06.2023
Accepted 28.06.2023

Corresponding author
Svetlana V. Aidagulova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: asvetvlad@yandex.ru

Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery

D.A. Solyanikov¹, L.A. Piven^{1,2}, A.V. Volchek^{1,2}, V.M. Kuleshov¹, K.Yu. Makarov¹, T.V. Kiseleva¹, Z.B. Khayatova¹, S.M. Khachatryan², V.K. Babichev², S.S. Kozlov², S.V. Aidagulova¹, I.O. Marinkin¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. The search for the relationships between clinical features of patients with uterine fibroids (uterine myoma, leiomyoma) and the characteristics of their myomatous nodules is relevant for identifying prognostic markers. **Aim.** In patients of reproductive age with uterine fibroids, to identify the presence of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens.

Materials and methods. Myomectomy was performed in 226 female patients with myomatous nodules. Examination of patients included clinical investigations (ultrasound, magnetic resonance imaging), extragenital abnormalities were assessed. Samples of the dominant myomatous nodules and myometrium were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the content of baseline and stimulated by polyclonal activators (PA) vascular endothelial growth factor (VEGF) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the incubation medium. The expression of progesterone receptors (PgR) and VEGF using immunohistochemistry (IHC) was assessed.

Results. The combination of uterine fibroids with endometriosis in reproductive-aged women influenced a number of histological and molecular characteristics of the dominant myomatous nodule: positively – on the grade of fibrosis ($p < 0.0001$), negatively – on the PA-induced production of GM-CSF and VEGF ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$, respectively). Patients with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$) compared with patients without any form of endometriosis, while the largest nodule diameter and the degree of fibrosis were in women without adenomyosis ($p = 0.0397$ and $p = 0.0344$, respectively). PA-induced VEGF production in the nodule is greater in adenomyosis ($p = 0.0326$), while PgR expression in the perifocal myometrium is less ($p = 0.045$).

In patients with uterine myoma, the body mass index had a weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium. The number of myomatous nodules had weak positive correlation with the stimulation index of PA (SIPA) which reflects their influence of the VEGF production in the dominant nodule *in vitro*. The degree of fibrosis of the dominant nodule was characterized by moderately positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to IHC.

Conclusion. The results of the study reflect the systemic nature of myomatous transformation with multifocal myometrium tumor growth and the potential for the formation of new myomatous nodules, especially in women with elevated body mass index.

Keywords: uterine fibroids, myometrium, fibrosis, VEGF, progesterone receptors, polyclonal activators, enzyme immunoassay, immunohistochemistry.

Citation example: Solyanikov D.A., Piven' L.A., Volchek A.V., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Kiseleva T.V., Khayatova Z.B., Khachatryan S.M., Babichev V.K., Kozlov S.S., Aidagulova S.V., Marinkin I.O. Correlations between clinical laboratory parameters and angiogenesis and fibrosis markers in myomectomy surgery. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):109-122. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-109-122

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – широко распространенная гормонозависимая доброкачественная опухоль, которую диагностируют у женщин все более молодого возраста, в том числе благодаря совершенствованию и повсеместному внедрению инструментальных методов обследования [1, 2]. Несмотря на преимущественно бессимптомное течение, миома матки может быть представлена и одиночными, и множественными узлами, ока-

INTRODUCTION

Uterine fibroid is a widespread hormone-dependent benign tumor that is diagnosed in women of an ever younger age, thanks to the improved and commonly used methods of clinical investigations [1, 2]. Despite the predominantly asymptomatic course, uterine fibroids can be represented by both single and multiple nodules having a negative impact on reproductive health especially when combined with chronic endometritis and endometriosis, both inter-

зывая негативное воздействие на репродуктивное здоровье, особенно при сочетании с хроническим эндометритом и эндометриозом, как внутренним, так и наружным [3]. С учетом репродуктивных планов и возраста, пациенткам рекомендуют медикаментозное и/или хирургическое лечение в случаях подслизистой локализации узла с деформацией полости матки, при развитии анемии, прогрессирующем нарастании опухолевой массы и болевом синдроме [4].

Одними из важных фундаментальных вопросов патогенеза миомы матки являются скорость и факторы роста опухолевых узлов, а также их повторное образование после миомэктомии [5]. Именно поэтому свойства визуально не измененного миометрия у пациенток с миомой матки представляют научный и практический интерес; ведется поиск прогностически значимых маркеров опухолевой трансформации миоцитов с надеждой на выявление перспективных мишеней. В недавнем исследовании образцов из базы данных Gene Expression Omnibus [6] была изучена экспрессия ряда генов в миоме по сравнению с нетрансформированной тканью миометрия, и было установлено, что один из членов суперсемейства фактора некроза опухоли «протеолипидный» белок 1 (PLP1) характеризуется повышенными уровнями мРНК и белка в тканях миомы по сравнению с нормальной тканью миометрия. Следовательно, PLP1 может служить полезным диагностическим инструментом для выявления пациенток с миомой матки [6]. Нами ранее также были продемонстрированы различия экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на уровне белковой молекулы в доминирующем миоматозном узле по сравнению с перифокальным миометрием, при этом характер различий определялся содержанием фиброзной ткани [7]. В целом, несмотря на молекулярный уровень современных исследований, актуален поиск зависимостей между клиническими особенностями пациенток с миомой матки и характеристиками их миоматозных узлов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациенток репродуктивного возраста с миомой матки выявить наличие корреляций между клинико-лабораторными показателями и маркерами воспаления и фиброза в операционном материале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная

на и external [3]. Taking into account the reproductive planning and age, patients are recommended medical and/or surgical treatment in submucosal location of a nodule accompanied by deformation of the uterine cavity, development of anemia, tumor progression and pain syndrome [4].

One of the important fundamental issues of the pathogenesis of uterine fibroids is the growth rate and growth factors of tumor nodules, as well as their relapse after myomectomy [5]. That is why the properties of the visually unchanged myometrium in patients with uterine fibroids are of scientific and practical interest; a search is underway for prognostically significant markers of tumor transformation of myocytes with the hope of identifying promising targets. A recent study of samples from the Gene Expression Omnibus database [6] examined the expression of a number of genes in myoma compared to normal myometrial tissue and found that one TNF superfamily member, proteolipid protein 1 (PLP1), had increased levels of mRNA and protein in myoma tissues compared to normal myometrial tissue. Therefore, PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids [6]. We have also previously demonstrated differences in the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) at the level of protein molecule in the dominant myomatous nodule compared to the perifocal myometrium, with the nature of the differences determined by the content of fibrous tissue [7]. In general, despite the molecular level of modern studies, the search for relations between the clinical features of patients with uterine myoma and the characteristics of their myoma nodules is relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To identify the presence of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens of reproductive-aged women with uterine fibroids.

MATERIALS AND METHODS

226 female patients with uterine leiomyoma (ICD-10 code: D25) aged 23 to 46 (39.7 ± 4.3) years underwent surgical treatment in the Gynecological Department of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital (NRCH). Examination of patients included clinical investigation (ultrasound in all cases, magnetic resonance imaging (MRI) when indicated); obstetric and gynecological history and extragenital abnormalities were studied. Inclusion criteria were: clinical indications for surgical treatment of reproductive-aged patients with myomatous nodules in the uterus [8], the level of follicle-stimulating hor-

клиническая больница» (ГНОКБ) прооперированы 226 пациенток с лейомиомой матки (код по МКБ-10 – D25) в возрасте от 23 до 46 (39.7 ± 4.3) лет. Обследование пациенток включало в себя инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ) во всех случаях, магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям); изучались акушерско-гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология. Критериями включения в исследование были клинические показания к оперативному лечению пациенток репродуктивного возраста с миоматозными узлами в матке [8], уровень фолликулостимулирующего гормона ≤ 12 мЕд/мл и информированное согласие пациентки. Критерии не включения: проявления пременопаузы, противопоказания к хирургическому лечению, индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м^2 , опухолевые процессы и декомпенсированные соматические и инфекционные заболевания. Критерии исключения: обнаруженные при гистологическом исследовании удаленных миоматозных узлов некротические изменения или злокачественная опухоль. Обследование и лечение пациенток проводили с их письменного информированного согласия в соответствии с законодательством РФ и принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом ГНОКБ (протокол № 3 от 28.11.2013) и Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 63 от 27.03.2014).

Пациенткам выполняли миомэктомию всех инструментально и пальпаторно диагностированных узлов с ушиванием ложа в 2 ряда с помощью Vicryl 1. Выраженность фиброза узла на парафиновых срезах оценивали при окраске по ван Гизону: 1-я степень фиброза – площадь фиброзной ткани менее 15 %, 2-я степень – от 10 до 50 % и 3-я степень – более 50 % площади среза [9]. Воспалительно-клеточную инфильтрацию оценивали от 1 до 3 баллов. Из доминантного узла и миометрия при миомэктомии иссекали по 2 идентичных фрагмента и инкубировали в питательной среде; с целью индуцировать цитокинопродукцию в один из флаконов добавляли смесь поликлональных активаторов (ПА): 4 мкг/мл фитогемагглютинаина, 4 мкг/мл конканавалина А и 2 мкг/мл липополисахарида. После окончания инкубации супернатанты хранили при -80°C , фрагменты ткани фиксировали в формалине. В супернатантах с помощью иммуно-

моне $\leq 12 \text{ мУ/мл}$, and the written informed consent of the patient. Non-inclusion criteria were: manifestations of premenopause, contraindications to surgical treatment, body mass index (BMI) over 40 kg/m^2 , tumor processes and decompensated somatic and infectious diseases. Exclusion criteria were: necrotic changes or a malignant tumor detected during histological examination of removed myomatous nodules. Examination and treatment of patients was carried out provided written informed consent in accordance with the legislation of the Russian Federation and the principles of medical research of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by Ethics Committee of the NRCH (protocol No. 3 dated November 28, 2013) and Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 63 dated March 27, 2014).

The patients underwent myomectomy of all nodules detected during clinical investigations and on palpation with suturing the bed in 2 rows using Vicryl 1. The severity of fibrosis of the nodule on paraffin sections was assessed by van Gieson staining: 1st grade of fibrosis – the area of fibrous tissue is less than 15%, 2nd grade – from 10 to 50% and 3rd grade – more than 50% of the section area [9]. Inflammatory cell infiltration was scored using 1 to 3 points. Two identical fragments from the dominant nodule and myometrium were removed and incubated in a nutrient medium; in order to induce cytokine production, a mixture of polyclonal activators (PA) was added to one of the vials: 4 $\mu\text{g/ml}$ of phytohemagglutinin, 4 $\mu\text{g/ml}$ of concanavalin A, and 2 $\mu\text{g/ml}$ of lipopolysaccharide. After the end of incubation, the supernatants were stored at -80°C , tissue fragments were fixed in formalin. In supernatants, baseline and PA-stimulated levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and VEGF were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We used Cytokine-Stimul-Best kits manufactured by Vector-Best in accordance with the manufacturer's instructions. The stimulation index of polyclonal activators (SIPA) of GM-CSF and VEGF was calculated as the ratio of PA stimulated and baseline content of the studied molecules which was expressed in arbitrary units.

Expression of VEGF and progesterone receptors (PgR) in the myomatous nodules and myometrium was examined on paraffin sections using a two-step streptavidin-biotin technique and Thermo Scientific reagents. Immunohistochemical (IHC) reaction products were assessed at $\times 400$ magnification using an Axio Scope.A1 microscope with an AxioCam MRC5

ферментного анализа (ИФА) исследовали спонтанный (базовый) и стимулированный ПА уровни гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и VEGF. В работе использовали наборы «Цитокин-Стимул-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя. Рассчитывали индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) ГМ-КСФ и VEGF как соотношение стимулированного ПА и базового содержания исследуемых молекул, которое выражали в условных единицах.

Экспрессию VEGF и прогестероновых рецепторов (PgR) в миоматозных узлах и миометрии изучали на парафиновых срезах с помощью двухшагового стрептавидин-биотинового метода и реактивов Thermo Scientific. Продукты иммуногистохимической (ИГХ) реакции оценивали при увеличении $\times 400$ с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 и программного обеспечения ZEN blue (Zeiss) и выражали в процентах площади для VEGF и H-score для PgR. Методы иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуногистохимического исследования подробно представлены в [10, 11].

При статистической обработке данных использовали программное обеспечение MedCalc, version 18.9.1 (<http://www.medcalc.org>, 2018) и пакет RStudio (<http://www.rstudio.com/>). Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения показателей применяли методы непараметрической статистики: внутригрупповые сравнения проводились с помощью критерия Вилкоксона; межгрупповые сравнения данных – с помощью критерия Манна – Уитни; корреляционные связи выявлялись с применением коэффициента корреляции Спирмена (rs) и Кендалла (τ). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$. Данные на графиках представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 119 из 226 (53 %) женщин с миомой матки имелись фенотипические признаки избыточной массы тела: у 63 пациенток ИМТ был повышенным и составил от 25 до 29.9 кг/м²; у 39 – варьировал от 30 до 34.9 (ожирение 1-й степени); у 17 – от 35 до 39.9 кг/м² (ожирение 2-й степени).

Во время предоперационной подготовки при гистологическом исследовании образцов эндометрия, полученных с помощью пайпель-

camera and ZEN blue software (Zeiss) and expressed as percentage area for VEGF and H-score for PgR. ELISA and immunohistochemical examination techniques are presented in detail in [10, 11].

For statistical data processing, MedCalc statistical software, version 18.9.1 (<http://www.medcalc.org>, 2018) and RStudio software (<http://www.rstudio.com/>) were used. The normality of data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. In the absence of a normal distribution of indicators, non-parametric statistical tests were used: intragroup comparisons were carried out using the Wilcoxon's test; intergroup comparisons – using the Mann-Whitney *U* test; correlations were identified using the Spearman's rank correlation coefficient (rs) and Kendall's tau (τ) correlation coefficients. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The data on the plots are presented as a median (Me) and an interquartile interval (Q1; Q3).

RESULTS AND DISCUSSION

119 out of 226 (53%) women with uterine fibroids had phenotypic signs of overweight: in 63 patients BMI was increased and ranged from 25 to 29.9 kg/m²; in 39 – from 30 to 34.9 (grade 1 obesity); in 17 – from 35 to 39.9 kg/m² (grade 2 obesity).

During preoperative preparation histological examination of endometrial samples obtained using a pipelle biopsy during proliferative phase of the menstrual cycle revealed chronic endometritis (CE) in 136 (60%) patients, endometrial hyperplasia without atypia in 56 (25%), and in 38 (17%) – glandular or fibroglandular polyp. When analyzing gynecological conditions diagnosed in patients with uterine fibroids, a statistically significant correlation was found between CE and endometrial hyperplasia without atypia ($\chi^2 = 0.586$, $p < 0.0001$).

In 78% of patients myoma was multiple, that is, two or more interstitial (intramural), intramural-subserous or intramural-submucosal nodules with a diameter of 40 mm or more, with single subserous nodules approximately 5 mm in diameter, with concomitant infertility were diagnosed. In the remaining 22% of women, myomatous nodules of large sizes dominated, with a diameter of 100 to 150 mm, while during the operation small nodules with a diameter of up to 10 mm were sometimes visualized.

The duration of the disease, as expected, did not correlate with the sum of diameters of myomatous nodules according to ultrasound data ($\tau = -0.101$, confidence interval (CI) -0.229 ; 0.03 ; $p = 0.044$). The number of nodules did not correlate with the

биопсии в пролиферативную фазу цикла, у 136 (60 %) пациенток выявлены хронический эндометрит (ХЭ), у 56 (25 %) – гиперплазия эндометрия без атипии, у 38 (17 %) – железистый или железисто-фиброзный полип. При анализе гинекологических заболеваний, диагностированных у пациенток с миомой матки, выявлена статистически значимая корреляция между ХЭ и гиперплазией эндометрия без атипии ($\chi^2 = 0.586$, $p < 0.0001$).

У 78 % пациенток миома была множественной, т.е. диагностировали 2 и более интерстициальных (интрамуральных), интерстицио-субсерозных или интерстицио-субмукозных узла диаметром от 40 мм и более, с единичными субсерозными узлами диаметром около 5 мм, с сопутствующим бесплодием. У остальных 22 % женщин доминировали миоматозные узлы больших размеров, диаметром от 100 до 150 мм, при этом во время операции иногда визуализировались мелкие узлы диаметром до 10 мм.

Длительность заболевания миомой матки, как и ожидалось, не коррелировала с суммой диаметров миоматозных узлов по данным УЗИ ($\tau = -0.101$, доверительный интервал (ДИ) -0.229 ; 0.03 ; $p = 0.044$). Количество узлов не коррелировало с суммой их диаметров ($\tau = -0.222$, ДИ -0.343 ; -0.094 ; $p < 0.0001$). При этом сумма диаметров узлов средне-положительно коррелировала с диаметром наибольшего узла ($\tau = 0.59$, ДИ 0.498 ; 0.67 ; $p < 0.0001$), а этот диаметр слабо отрицательно коррелировал с количеством узлов ($\tau = -0.421$, ДИ 0.523 ; 0.307 ; $p < 0.0001$).

Следует отметить, что миоматозные узлы, как правило, оказывают негативное влияние на естественную фертильность и на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); даже интрамуральные лейомиомы, не вызывающие деформации полости матки, обуславливают невынашивание беременности. Описано несколько эффектов этих опухолей, оказываемых на всю женскую репродуктивную систему, в том числе нарушение физиологической подвижности миометрия и рецептивности эндометрия воспалительного генеза [12].

При исследовании корреляций между клиническими характеристиками пациенток и параметрами операционного материала выявлен ряд статистически значимых результатов.

Наряду с миомой матки, у 62 (27 %) женщин диагностирован наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), причем у 6 из них показанием к оперативному вмешательству явилась резекция эндометриоидных гетеротопий при подготовке к

sum of their diameters ($\tau = -0.222$, CI -0.343 ; -0.094 ; $p < 0.0001$). At the same time, the sum of diameters had average positive correlation with the diameter of the largest nodule ($\tau = 0.59$, CI 0.498 ; 0.67 ; $p < 0.0001$), and this diameter had weak negative correlation with the number of nodules ($\tau = -0.421$, CI 0.523 ; 0.307 ; $p < 0.0001$).

It should be noted that myomatous fibroids, as a rule, have a negative impact on natural fertility and on *in vitro* fertilization (IVF); even intramural leiomyomas, that do not cause deformation of the uterine cavity, result in miscarriage. Several effects of these tumors on the female reproductive system have been described, including impaired physiological contractility of myometrium and endometrial receptivity of inflammatory origin [12].

When studying correlations between the clinical characteristics of patients and the parameters of surgical specimens, a number of statistically significant results were revealed.

Along with uterine fibroids, 62 (27%) women were diagnosed with external genital endometriosis (EGE), and in 6 of them, the indication for surgical intervention was the resection of endometrioid heterotopias while preparing for IVF, and myomectomy of nodules less 50 mm in diameter was performed simultaneously. EGE had a statistically significant effect (Mann-Whitney test) on clinical parameters as follows: the number of cases of medical abortions was higher in the absence of EGE (which is consistent with infertility in EGE) ($p < 0.011$). In women without EGE, endometrial hyperplasia without atypia ($p < 0.0001$) and ovarian and uterine cycle disorders (OCD) ($p < 0.0007$) were more common, but CE was more common in the presence of EGE ($p < 0.0001$). Characteristics of the dominant myomatous nodule depending on the presence of EGE: the grade of the dominant nodule fibrosis was higher in EGE ($p < 0.0001$) (Fig. 1, A), while PA-induced production of GM-CSF and VEGF in resected nodules *in vitro* (according to ELISA supernatants) was higher in the absence of foci of endometrioid heterotopias ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$, respectively).

Adenomyosis was found in 52 (23%) patients with uterine fibroids, including 4 cases diagnosed with combined internal and external endometriosis. The presence of adenomyosis had a statistically significant effect (Mann-Whitney test) on the following clinical parameters: the number of cases of endometrial polyps and OCD was higher in the presence of adenomyosis ($p < 0.0001$ and $p = 0.0025$, respectively). Women with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$), but, as expected,

ЭКО, и синхронно была выполнена миомэктомия узлов диаметром менее 50 мм. НГЭ статистически значимо (критерий Манна – Уитни) влиял на клинические показатели следующим образом: количество случаев с медицинскими абортами было больше при отсутствии НГЭ (что закономерно для бесплодия при НГЭ) ($p < 0.011$). У женщин без НГЭ чаще встречались гиперплазия эндометрия без атипии ($p < 0.0001$) и нарушения овариально-маточного цикла (НОМЦ) ($p < 0.0007$), однако ХЭ – чаще при наличии НГЭ ($p < 0.0001$). Характеристики доминантного миоматозного узла в зависимости от наличия НГЭ: степень фиброза доминантного узла была больше при НГЭ ($p < 0.0001$) (рис. 1, А), при этом индуцированная ПА продукция ГМ-КСР и VEGF в резецированных узлах *in vitro* (по данным ИФА супернатантов) была выше при отсутствии диагностированных очагов эндометриoidных гетеротопий ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

Аденомиоз был обнаружен у 52 (23%) пациентов с миомой матки, в том числе в 4 случаях диагностирован сочетанный внутренний и наружный эндометриоз. Наличие аденомиоза статистически значимо (критерий Манна – Уитни) влияло на следующие клинические показатели: количество случаев с полипами эндометрия и НОМЦ было больше при наличии аденомиоза ($p < 0.0001$ и $p = 0.0025$ соответственно). У женщин с аденомиозом было больше миоматозных узлов ($p = 0.0192$), но, как и ожидалось, наибольший диаметр узла был у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$). Степень фиброза доминантного узла

the largest nodule diameter was in women without adenomyosis ($p = 0.0397$). The grade of fibrosis of the dominant nodule was higher in the absence of adenomyosis ($p = 0.0344$) (Fig. 1, B). At the same time, PA-induced VEGF production in the nodule is less without adenomyosis ($p = 0.0326$), while the expression of PgR in the perifocal myometrium is higher ($p = 0.045$).

Thus, the presence of EGE or adenomyosis affected the clinical manifestations of uterine fibroids and a number of indicators of the tissues of the nodules and myometrium, which confirms the concept of different pathogenesis of the two forms of endometriosis, as well as data on a more severe clinical picture in patients with uterine fibroids in combination with other gynecological conditions [13]. The expression of PgR in the perifocal myometrium is higher in women without adenomyosis, as for myomatous nodules and specimens of women with EGE, no statistically significant differences were found for this sample. The role of progesterone has also been proven for the pathogenesis of recurrent miscarriage [14], while the required level of receptor expression should be combined with a range of other important markers.

Next, a search was made for patterns between BMI and molecular and biological parameters of surgical specimens. In most patients, BMI was less than 30 kg/m², and VEGF expression in paraffin sections of normal myometrium ranged from 1.5 to 2.5% of the area. Obesity was more often accompanied by higher expression, but linearity of the dependence was reduced. Therefore, the BMI index had weak

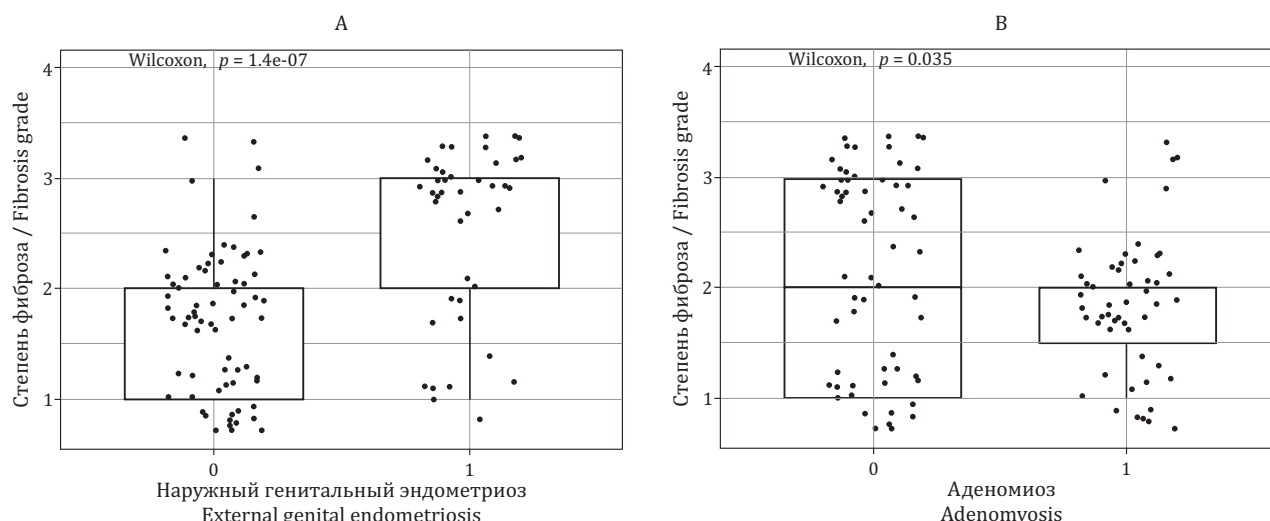


Рис. 1. Степень фиброза доминирующего миоматозного узла статистически значимо (критерий Вилкоксона) выше при наличии наружного генитального эндометриоза (А) и ниже при наличии аденомиоза (В)

Fig. 1. The grade of fibrosis of the dominant myomatous nodule is significantly higher (Wilcoxon's test) in the presence of external genital endometriosis (A) and less in the presence of adenomyosis (B)

была больше при отсутствии аденомиоза ($p = 0.0344$) (рис. 1, В). При этом индуцированная ПА продукция VEGF в узле меньше без аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия рецепторов к прогестерону (PgR) в перифокальном миометрии – больше ($p = 0.045$).

Таким образом, наличие НГЭ или аденомиоза влияло на клинические проявления миомы матки и ряд показателей тканей узлов и миометрия, что подтверждает представления о разном патогенезе двух форм эндометриозной болезни, а также данные о более тяжелой клинической картине у пациенток с миомой в сочетании с другими гинекологическими заболеваниями [13]. Экспрессия PgR в перифокальном миометрии выше у женщин без аденомиоза, а для миоматозных узлов и образцов с наличием НГЭ статистической значимости отличий для данной выборки не установлено. Роль прогестерона доказана и в патогенезе привычного невынашивания беременности [14], при этом необходимый уровень экспрессии рецепторов должен сочетаться со спектром других важных маркеров.

Далее был проведен поиск закономерностей между ИМТ и молекулярно-биологическими показателями образцов операционного материала. У большинства пациенток ИМТ был менее 30 кг/м^2 , и экспрессия VEGF на парафиновых срезах неизмененного миометрия составляла от 1.5 до 2.5 % площади. Ожирение чаще сопровождалось более высокой экспрессией, но линейность зависимости редуцировалась. Поэтому показатель ИМТ слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.265$, ДИ 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$) (рис. 2).

Было показано, что женщины с ожирением чаще других страдают от нескольких гинекологических заболеваний, таких как нарушения овариально-маточного цикла, эндометриоз, бесплодие, миома матки и синдром поликистозных яичников. В нескольких эпидемиологических исследованиях у женщин в пременопаузе изучали корреляцию высокого ИМТ и миомы матки, в результате была выявлена либо повышенная прямая, либо нелинейная связь [15]. Этой связи способствуют несколько биологических факторов, включая изменения метаболизма эстрогенов, резистентность к инсулину и усиление процессов воспаления, фиброза и ангиогенеза [16].

Ангиогенез принято считать одним из ведущих факторов прогрессирования опухолевого роста, однако для миомы матки данные противоречивы. Обусловленная ангиогенезом аномаль-

positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.265$, CI 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$) (Fig. 2).

Obese women have been shown to be more likely than others to suffer from several gynecological conditions, such as ovarian cycle disorders, endometriosis, infertility, uterine fibroids, and polycystic ovary syndrome. In several epidemiological studies, the correlation between high BMI and uterine fibroids in premenopausal women was investigated and either an increased direct or non-linear association was found [15]. A number of biological factors contribute to this association, including changes in estrogen metabolism, insulin resistance, and increased inflammation, fibrosis and angiogenesis [16].

Angiogenesis is considered to be one of the leading factors of tumor progression; however, data for uterine fibroids are contradictory. The angiogenesis-induced abnormal vasculature, seen in uterine fibroids, can lead to a hypoxic microenvironment, especially in the core of a large myoma nodule. As a rule, hypoxia can lead to the activation of angiogenesis via the production of VEGF and thrombospondin by tumor cells [17]. In this study, we have shown that the ratio of PA stimulated and the baseline levels of VEGF production in the dominant nodule (SIPA) had weak positive correlation with the number of myoma nodules ($r_s = 0.451$, CI 0.139; 0.682; $p = 0.006$) (Fig. 3). Since SIPA is the ratio of spontaneous and exogenously induced, including nonspecific, production of growth factors and cytokines, it allows to minimize the differences between the content of cells in a tumor sample which cannot be eliminated during *in vitro* incubation.

A low correlation index (see Fig. 3) may indicate the stability of VEGF production under hypoxia of the myomatous nodule. Thus, *in vitro* myoma tissue the absence of a number of hypoxia-associated molecules that induce VEGF expression, for example, hypoxia-inducible transcription factor, HIF-1 α , HIF-2 α , glucose transporter-1, and carbonic anhydrase IX [18]. However, it was later demonstrated that hypoxia actually induces HIF-1-mediated activation of the VEGF, adrenomedullin and endothelin-1 genes in myometrial cells [19]; and the authors emphasize that tumor myocytes can proliferate under hypoxia, in contrast to non-transformed myometrial cells.

Among many growth factors, VEGF is a necessary regulator and potential mitogen for vascular endothelial cells, one of the most important growth factors in the regulation of physiological and pathologi-

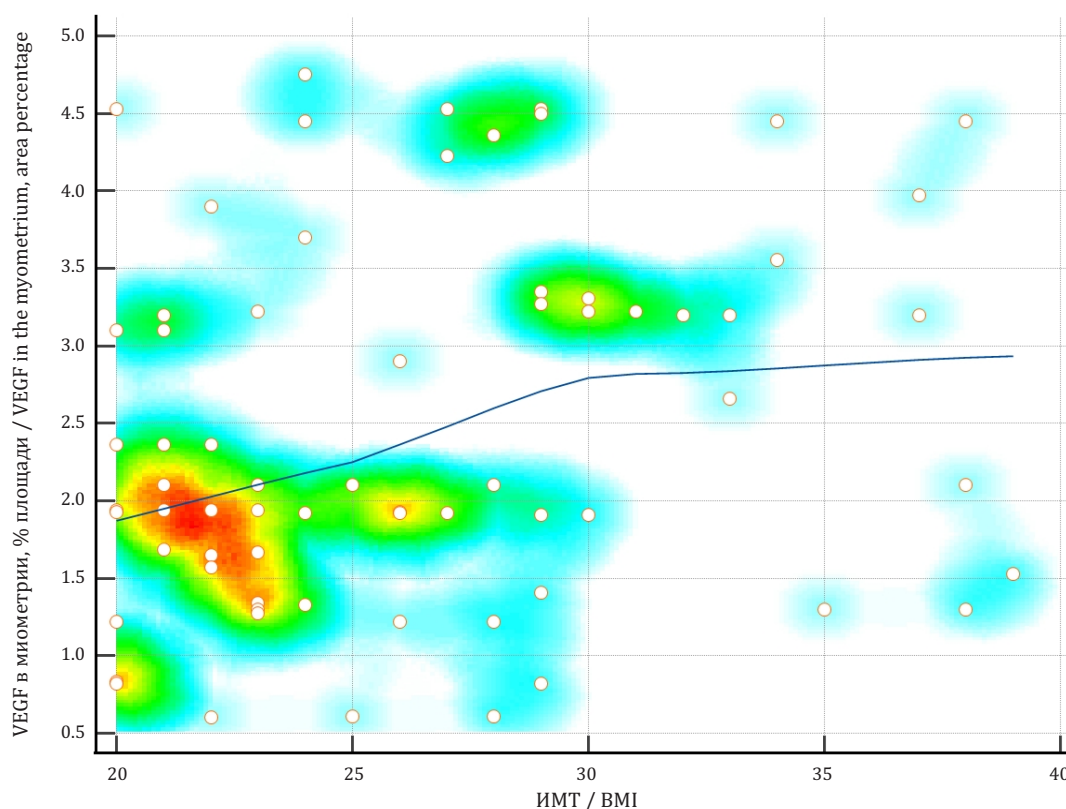


Рис. 2. Индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.265$, ДИ 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$)
Fig. 2. Body mass index (BMI, kg/m²) had weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.265$, CI 0.0341; 0.47; $p = 0.0253$)

ная сосудистая сеть, наблюдаемая при миоме матки, может привести к гипоксической микро-среде, особенно в сердцевине крупного миоматозного узла. Как правило, условия гипоксии способны приводить к активации ангиогенеза путем продукции VEGF и тромбоспондина клетками опухоли [17]. В данном исследовании нами показано, что отношение стимулированного ПА и базового уровня продукции VEGF в доминантном узле (ИВПА) слабо положительно коррелировало с количеством миоматозных узлов ($r_s = 0.451$, ДИ 0.139; 0.682; $p = 0.006$) (рис. 3). Поскольку ИВПА является соотношением спонтанной и экзогенно индуцированной, в том числе неспецифической, продукции факторов роста и цитокинов, он позволяет свести к минимуму существующие различия между содержанием клеток в образце опухоли, которые невозможно нивелировать при инкубации *in vitro*.

Невысокий индекс корреляции (см. рис. 3) может свидетельствовать о стабильности продукции VEGF в условиях гипоксии миоматозного узла. Так, в ткани миомы *in vitro* показано отсутствие ряда ассоциированных с гипоксией моле-

cul angiogenesis [20]. In reproductive-aged patients with uterine leiomyoma, we found an inverse relationship between VEGF expression in the dominant nodule and the grade of its fibrosis. Statistically significant reciprocal relationships between VEGF expression in the dominant nodule and perifocal myometrium were also found [7].

In the present IHC study, we have established that the grade of fibrosis of the dominant myomatous nodule had moderate positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium ($r_s = 0.521$, CI 0.327; 0.672; $p < 0.0001$) (Fig. 4). This indicates a compensatory increase in the proangiogenic potential of myometrial tissue visually unchanged when angiogenesis slows down and extracellular matrix deposits increase in the largest nodule.

It should be noted that over the past decades, uterine fibroids as benign tumors of the female reproductive system, often accompanied by infertility, has been almost comprehensively studied *in vivo* and *in vitro*, and numerous aspects of its pathomorphogenesis are elucidated. Nevertheless, answers are needed to complex issues of patient

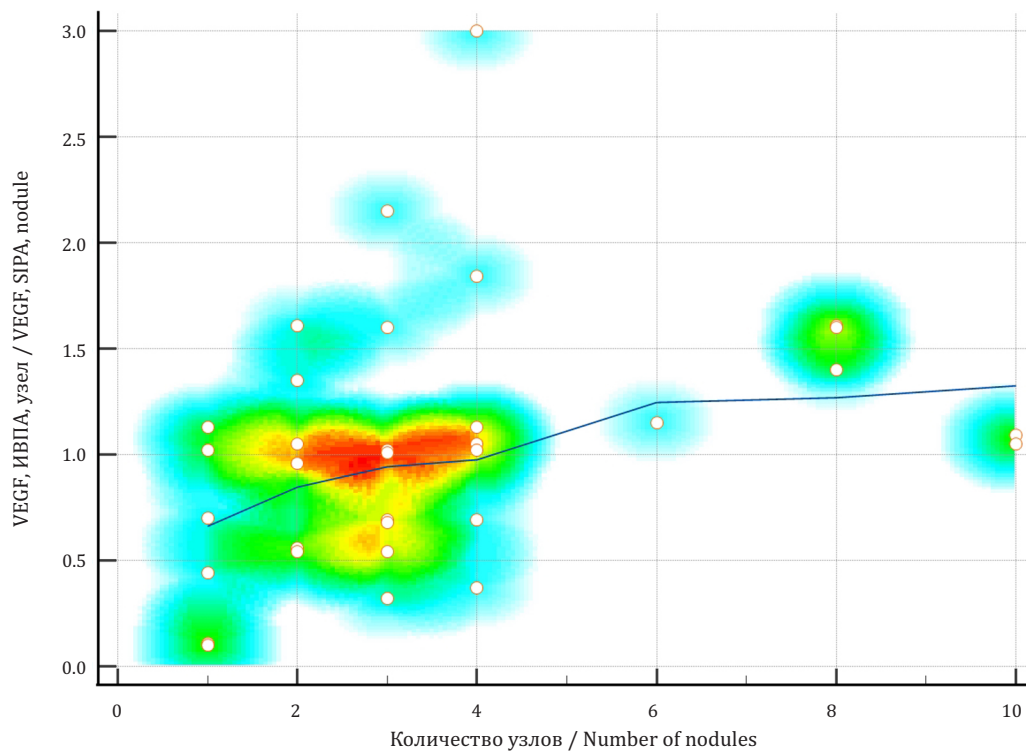


Рис. 3. Количество миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с индексом влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro* ($r_s = 0.451$, ДИ 0.139; 0.682; $p = 0.006$)

Fig. 3. The number of myomatous nodules is weakly positively correlated with the stimulation index of polyclonal activators (SIPA) of VEGF production in the dominant nodule *in vitro* ($r_s = 0.451$, CI 0.139; 0.682; $p = 0.006$)

кул, индуцирующих экспрессию VEGF, например, индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов HIF-1 α /HIF-2 α , транспортера глюкозы-1 и карбоангидразы IX [18]. Однако позже было продемонстрировано, что гипоксия действительно индуцирует опосредованную HIF1 активацию генов VEGF, аденомедулина и эндотелина-1 в клетках миомы [19]; и авторами подчеркивается, что опухолевые миоциты могут пролиферировать в условиях гипоксии, в отличие от нетрансформированных клеток миометрия.

VEGF среди многих факторов роста – необходимый регулятор и потенциальный митоген для эндотелиальных клеток сосудов, один из наиболее важных факторов роста в регуляции физиологического и патологического ангиогенеза [20]. У пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки нами выявлена обратная зависимость между экспрессией VEGF в доминирующем узле и степенью его фиброза. Также выявлены статистически значимые реципрокные отношения между экспрессией VEGF в доминирующем узле и перифокальном миометрии [7].

В настоящем ИГХ исследовании установлено, что степень фиброза доминантного миоматоз-

management that are critical for clinical practice and reproductive health, and the need for further experimental and clinical studies on cellular and molecular mechanisms is emphasized [15]. Our article revealed a number of correlations between clinical laboratory parameters and markers of inflammation and fibrosis in the surgical specimens.

CONCLUSION

The combination of uterine fibroids with EGE in reproductive-aged women influenced a number of histological and molecular characteristics of the dominant myomatous nodule: positively – on the grade of fibrosis ($p < 0.0001$), negatively – on PA-induced production of GM-CSF and VEGF ($p = 0.0054$ and $p = 0.0016$ respectively).

Patients with adenomyosis had more myomatous nodules ($p = 0.0192$) compared with patients without any form of endometriosis, while the largest nodule diameter and the grade of fibrosis were in women without adenomyosis ($p = 0.0397$ and $p = 0.0344$, respectively). PA-induced VEGF production in the nodule is greater in the presence of adenomyosis ($p = 0.0326$), while PgR

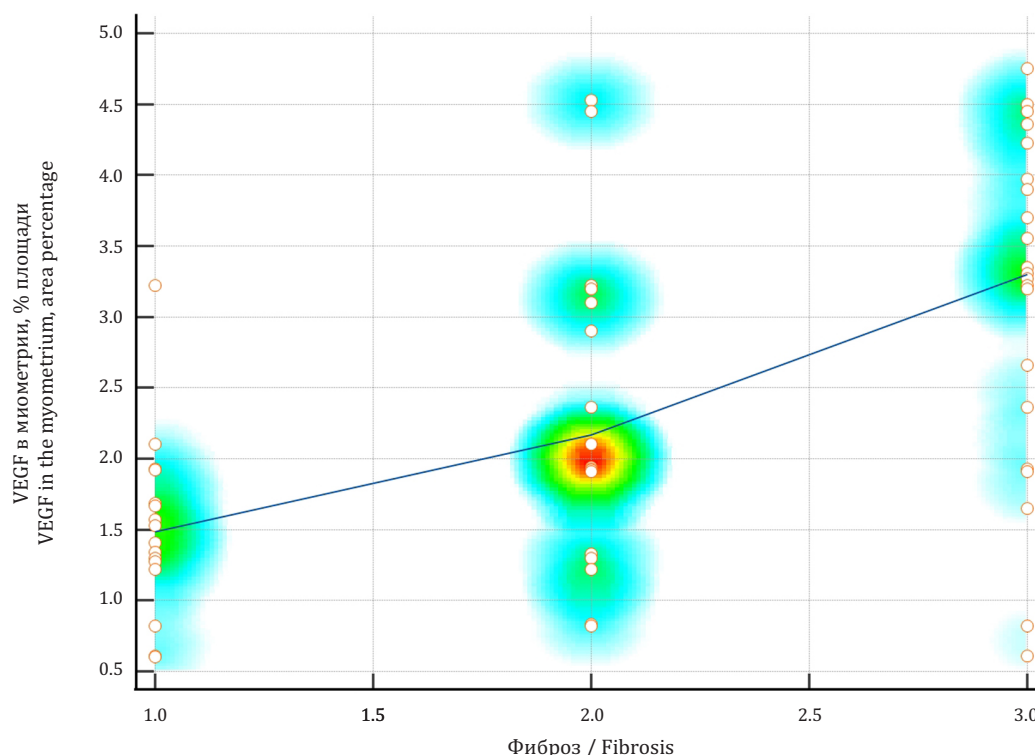


Рис. 4. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным иммуногистохимического исследования ($r_s = 0.521$, ДИ 0.327; 0.672; $p < 0.0001$)

Fig. 4. The grade of fibrosis of the dominant nodule has a moderate positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to immunohistochemical examination ($r_s = 0.521$, CI 0.327; 0.672; $p < 0.0001$)

ного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии ($r_s = 0.521$, ДИ 0.327; 0.672; $p < 0.0001$) (рис. 4). Это свидетельствует о компенсаторном увеличении проангиогенного потенциала визуально не измененной ткани миометрия в условиях, когда замедляется ангиогенез и увеличиваются отложения внеклеточного матрикса в наибольшем по объему узле.

Следует отметить, что в течение последних десятилетий миома матки как доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы, часто сопровождающаяся бесплодием, почти всесторонне исследована *in vivo* и *in vitro*, и представлены многочисленные аспекты ее патоморфогенеза. Тем не менее необходимы ответы на сложные вопросы ведения пациенток, имеющие решающее значение для клинической практики и репродуктивного здоровья, и подчеркивается необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований по изучению клеточных и молекулярных механизмов [15]. В нашей статье выявлен ряд корреляций между клиничко-лабораторными показателями и маркерами воспаления и фиброза в операционном материале.

expression in the perifocal myometrium is less ($p = 0.045$).

In patients with uterine fibroids BMI had weak positive correlation with VEGF expression in the perifocal myometrium. The number of myomatous nodules had weak positive correlation with the SIPA on VEGF production in the dominant nodule *in vitro*. The grade of fibrosis of the dominant nodule had moderate positive correlation with the expression of VEGF in the perifocal myometrium according to IHC.

The results of the study reflect the systemic nature of myomatous transformation with multifocal tumor growth of the myometrium and the potential for the formation of new myomatous nodules – with further progression of the pathological process.

Funding. The study was carried out as a part of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation for research and development for 2023 No. 121021700349-8.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание миомы матки с НГЭ у женщин репродуктивного возраста влияло на ряд гистологических и молекулярных характеристик доминантного миоматозного узла: положительно – на степень фиброза ($p < 0.0001$), отрицательно – на индуцированную ПА продукцию ГМ-КСФ и VEGF ($p = 0.0054$ и $p = 0.0016$ соответственно).

У пациенток с аденомиозом было больше миоматозных узлов ($p = 0.0192$) по сравнению с пациентками без любой формы эндометриоза, при этом наибольший диаметр узла и степень его фиброза были у женщин без аденомиоза ($p = 0.0397$ и $p = 0.0344$ соответственно). Индуцированная ПА продукция VEGF в узле больше при наличии аденомиоза ($p = 0.0326$), а экспрессия PgR в перифокальном миометрии – меньше ($p = 0.045$).

У пациенток с миомой матки индекс массы тела слабо положительно коррелировал с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии. Количе-

ство миоматозных узлов слабо положительно коррелировало с ИВПА на продукцию VEGF в доминантном узле *in vitro*. Степень фиброза доминантного узла умеренно положительно коррелировала с экспрессией VEGF в перифокальном миометрии по данным ИГХ.

Результаты исследования отражают системность миоматозной трансформации с мультифокальностью опухолевого роста миометрия и потенциалом образования новых миоматозных узлов – с дальнейшим прогрессированием патологического процесса.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок на 2023 г. № 121021700349-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маринкин И.О., Пивень Л.А., Волчек А.В. и др. Клинические и гистологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста в условиях применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов // Сибирский научный медицинский журнал. 2020;40(1):39-44. DOI: 10.15372/SSMJ20200105.
2. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V. et al. Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment // Endocr. Rev. 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/edrv/bnab039.
3. Maghraby N., El Noweih A.M., El-Melegy N.T. et al. Increased expression of fibroblast activation protein is associated with autophagy dysregulation and oxidative stress in obese women with uterine fibroids // Reprod. Sci. 2022;29(2):448-459. DOI: 10.1007/s43032-021-00810-0.
4. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Маркова Э.А., Каранасева А.Х. Миома матки: Алгоритм ведения и лечения // Акушерство и гинекология. 2021;S3:24-27.
5. Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Каплунов В.А., Наркевич А.Н. Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию // Сибирское медицинское обозрение. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83.
6. Cai L., Liao Z., Li S. et al. PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids // Front. Genet. 2022;13:1045395. DOI: 10.3389/fgene.2022.1045395.
7. Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Зенина Ю.В. и др. Роль фактора роста эндотелия сосудов в прогрессировании лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(6):4-8. DOI: 10.17116/rosakush20161664-8.

REFERENCES

1. Marinkin I.O., Piven's L.A., Volchek A.V. et al. Clinical and histologic features of uterine myoma in reproductive-age women under the treatment by selective progesterone receptor modulators. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(1):39-44. DOI: 10.15372/SSMJ20200105. (In Russ.)
2. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V. et al. Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/edrv/bnab039.
3. Maghraby N., El Noweih A.M., El-Melegy N.T. et al. Increased expression of fibroblast activation protein is associated with autophagy dysregulation and oxidative stress in obese women with uterine fibroids. *Reprod. Sci.* 2022;29(2):448-459. DOI: 10.1007/s43032-021-00810-0.
4. Khashukoeva A.Z., Khlunova S.A. Markova E.A., Karanasheva A.Kh. Uterine fibroids: Algorithm for management and treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;S3:24-27. (In Russ.)
5. Badmaeva S.Zh., Tskhay V.B., Kaplunov V.A., Narkevich A.N. Comparative analysis of the effectiveness of hysteromyoma relapse medicinal prevention in patients after myomectomy. *Siberian Medical Review*. 2020;(4):77-83. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-77-83. (In Russ.)
6. Cai L., Liao Z., Li S. et al. PLP1 may serve as a potential diagnostic biomarker of uterine fibroids. *Front. Genet.* 2022;13:1045395. DOI: 10.3389/fgene.2022.1045395.
7. Marinkin I.O., Aidagulova S.V., Zenina Yu.V. et al. Role of vascular endothelial growth factor in the progression of uterine leiomyoma in reproductive-age women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(6):4-8. DOI: 10.17116/rosakush20161664-8. (In Russ.)

8. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М., 2015. 1024 с.
9. Flake G.P., Moore A.B., Sutton D. et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanosis, and reclamation // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013;2013:528376. DOI: 10.1155/2013/528376.
10. Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. et al. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020;34:2058738420950580. DOI: 10.1177/2058738420950580.
11. Соляников Д.А., Маринкин И.О., Волчек А.В. и др. Изучение маркеров ангиогенеза и воспаления в доминантных миомазных узлах и миометрии // *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;6(138):93-102. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-93-102.
12. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. et al. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome // *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
13. Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis // *Nat. Commun.* 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А. и др. Ультроструктурные и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2009;148(10):468-472.
15. AlAshqar A., Lulseged B., Mason-Otey A. et al. Oxidative stress and antioxidants in uterine fibroids: Pathophysiology and clinical implications // *Antioxidants.* 2023;12(4):807. DOI: 10.3390/antiox12040807.
16. Afrin S., El Sabah M., Manzoor A. et al. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166564. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166564.
17. Uluer E.T., Inan S., Ozbilgin K. et al. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors // *Biotech. Histochem.* 2015;90(2):102-110. DOI: 10.3109/10520295.2014.952339.
18. Mayer A., Höckel M., Wree A. et al. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia // *Cancer Res.* 2008;68(12):4719-4726. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6339.
19. Miyashita-Ishiwata M., El Sabeh M., Reschke L.D. et al. Differential response to hypoxia in leiomyoma and myometrial cells // *Life Sci.* 2022;290:120238. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120238.
20. Arjaans M., Schröder C.P., Oosting S.F. et al. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: From bench to bedside // *Oncotarget.* 2016;7(16):21247-21258. DOI: 10.18632/oncotarget.6918.
8. Serov V.N., Sukhikh G.T. (2015). *Obstetrics and Gynecology. Clinical Guidelines.* Moscow, 1024 p. (In Russ.)
9. Flake G.P., Moore A.B., Sutton D. et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanosis, and reclamation. *Obstet. Gynecol. Int.* 2013;2013:528376. DOI: 10.1155/2013/528376.
10. Autenshlyus A., Arkhipov S., Mikhailova E. et al. Effects of polyclonal activators on cell differentiation and cytokine production of cultured invasive breast carcinoma of no special type, their association with tumour histopathological parameters and lymph node metastasis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020;34:2058738420950580. DOI: 10.1177/2058738420950580.
11. Solyanikov D.A., Marinkin I.O., Volchek A.V. et al. Studying the markers of angiogenesis and inflammation in dominant fibroids and myometrium. *Siberian Medical Review.* 2022;6(138):93-102. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-93-102. (In Russ.)
12. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. et al. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
13. Gallagher C.S., Mäkinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Ilizarova N.A., Marinkin I.O., Ageeva T.A. et al. Ultrastructural and histochemical markers of endometrial secretion induction in habitual miscarriage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009;148:663-667.
15. AlAshqar A., Lulseged B., Mason-Otey A. et al. Oxidative stress and antioxidants in uterine fibroids: Pathophysiology and clinical implications // *Antioxidants.* 2023;12(4):807. DOI: 10.3390/antiox12040807.
16. Afrin S., El Sabah M., Manzoor A. et al. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166564. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166564.
17. Uluer E.T., Inan S., Ozbilgin K. et al. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors. *Biotech. Histochem.* 2015;90(2):102-110. DOI: 10.3109/10520295.2014.952339.
18. Mayer A., Höckel M., Wree A. et al. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia. *Cancer Res.* 2008;68(12):4719-4726. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6339.
19. Miyashita-Ishiwata M., El Sabeh M., Reschke L.D. et al. Differential response to hypoxia in leiomyoma and myometrial cells. *Life Sci.* 2022;290:120238. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120238.
20. Arjaans M., Schröder C.P., Oosting S.F. et al. VEGF pathway targeting agents, vessel normalization and tumor drug uptake: From bench to bedside. *Oncotarget.* 2016;7(16):21247-21258. DOI: 10.18632/oncotarget.6918.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соляников Дмитрий Александрович – аспирант ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава Рос-

сии, врач – акушер-гинеколог, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8043-7370.

Пивень Людмила Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий гинекологическим отделением Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Волчек Александр Викторович – младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач – акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4458-1158.

Кулешов Виталий Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Макаров Константин Юрьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Киселева Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4378-7945.

Хаятова Зульфия Базарбековна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Хачатрян Саргис Мхитарович – заведующий родовым отделением Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1657-1038.

Бабичев Валентин Константинович – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9694-8274.

Козлов Степан Сергеевич – врач – акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0128-3455.

Айдагулова Светлана Владимировна – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7124-1969.

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: 0000-0002-9409-482X.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Solyanikov – Postgraduate student, Novosibirsk State Medical University, Obstetrician-Gynecologist, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8043-7370.

Lyudmila A. Piven' – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University; Head, Gynecological Department, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2205-3982.

Aleksander V. Volchek – Junior Researcher, Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4458-1158.

Vitaliy M. Kuleshov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Konstantin Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3574-6382.

Tatyana V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4378-7945.

Zulfiya B. Khayatova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Sargis M. Khachatryan – Head, Labor and Delivery Unit, Regional Perinatal Center, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1657-1038.

Valentin K. Babichev – Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9694-8274.

Stepan S. Kozlov – Obstetrician-Gynecologist, Regional Perinatal Center, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0128-3455.

Svetlana V. Aidagulova – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head, Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7124-1969.

Igor O. Marinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9409-482X.

Трудности диагностики и особенности клинической картины системной красной волчанки у подростка (клинический случай)

Г.Р. Сагитова¹, А.А. Антонова¹, Н.И. Расщепкина²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия

АННОТАЦИЯ

Системная красная волчанка (СКВ) встречается в разных возрастных группах, однако группу риска составляют люди в возрасте от 15 до 40 лет, наиболее часто девочки-подростки и молодые женщины. В клинической практике по-прежнему остается актуальным вопрос своевременной верификации диагноза СКВ. Данный клинический случай иллюстрирует острое начало системной красной волчанки у подростка, с быстрым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов (почек, легких). На начальном этапе обсуждались различные диагнозы, однако комплексное обследование пациентки было проведено только при госпитализации больной в специализированный стационар. Достоверность диагноза СКВ подтверждена на основании диагностических критериев: клинических и инструментальных данных.

Ключевые слова: системная красная волчанка, подросток, случай из практики, системное заболевание.

Образец цитирования: Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Расщепкина Н.И. Трудности диагностики и особенности клинической картины системной красной волчанки у подростка (клинический случай) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):123-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-123-131

Diagnostic difficulties and features of the clinical picture of systemic lupus erythematosus in an adolescent (case report)

G.R. Sagitova¹, A.A. Antonova¹, N.I. Rasshchepkina²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) occurs in different age groups, but the risk group is people aged 15 to 40, most often female adolescents and young women. In clinical practice, the issue of timely verification of the diagnosis of SLE remains relevant. This clinical case illustrates the onset of acute systemic lupus erythematosus in an adolescent, with rapid involvement of vital organs (kidneys, lungs) in the pathological process. At the initial stage, various diagnoses were discussed; however, a comprehensive examination of the patient was carried out only when the patient was admitted to a hospital. The diagnosis of SLE was confirmed on the basis of classifying criteria: clinical investigation data.

Keywords: systemic lupus erythematosus, adolescent, case report, systemic disease.

Citation example: Sagitova G.R., Antonova A.A., Raschepkina N.I. Difficulties of diagnostics and features of the clinical picture of systemic lupus erythematosus in an adolescent (case report). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):123-131. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-123-131

Поступила в редакцию 02.11.2022
Прошла рецензирование 29.03.2023
Принята к публикации 15.04.2023

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 02.11.2022
Revised 29.03.2023
Accepted 15.04.2023

Corresponding author
Gulnara R. Sagitova: Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием большого количества аутоантител к различным антигенам, в результате происходит массивное поражение собственных тканей организма, приводящее к тяжелому необратимому поражению внутренних органов, снижению качества жизни, инвалидности, социальной дезадаптации, преждевременной летальности. Этиология СКВ до конца не изучена, проводятся исследования по определению предположительных факторов, участвующих в развитии заболевания: воздействия окружающей среды (микроорганизмы, вирусы, лекарственные и токсические вещества, ультрафиолетовое облучение), генетической предрасположенности и периодов гормонального напряжения [1–4]. Нетипичные симптомы заболевания должны настораживать специалистов при проведении диспансерных осмотров среди школьников, особенно подростков [5, 6]. СКВ характеризуется чрезвычайным разнообразием клинических проявлений от незначительных до тяжелых, имеет волнообразное или непрерывно рецидивирующее течение. СКВ дебютирует в детско-подростковом возрасте в виде полиартрита, лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии и лейкоцитоза, который не свойственен данному заболеванию. По сравнению со взрослыми, у детей кожно-слизистые поражения, алопеция, фотосенсибилизация, синдром Рейно как начальные проявления заболевания встречаются редко. Если СКВ дебютирует в молодом возрасте, часто развивается тяжелая органная патология, с нередким присоединением сопутствующих заболеваний и развитием необратимого повреждения. Своеобразие клинических проявлений СКВ в детско-подростковом возрасте существенно осложняет раннюю диагностику и сроки верификации диагноза, требует наблюдения для подтверждения достоверного диагноза. Современная терапия СКВ предупреждает раннюю органную пораженность и улучшает качество жизни пациентов. Прогноз СКВ зависит от активности патологического процесса и тяжести поражения внутренних органов [7–10].

В представленной публикации мы разбираем клинический случай системной красной волчанки у девочки-подростка, с быстрым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов (почек, легких), когда разнообразие клинических проявлений и тяжесть симптоматики потребовали от специалистов проведения большого спектра диагностического поиска.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology characterized by the production of a large number of autoantibodies to various antigens resulting in massive lesions of the body tissues leading to severe irreversible damage to internal organs, reduced quality of life, disability, social maladjustment, premature mortality. The etiology of SLE is not fully understood; studies are performed to determine the putative factors involved in the development of the disease: environmental influences (microorganisms, viruses, drugs and toxic substances, ultraviolet radiation), genetic predisposition, and periods of hormonal perturbation [1–4]. Atypical symptoms of the disease should alert specialists during regular medical check-up of school students, especially adolescents [5, 6]. SLE is characterized by an extraordinary variety of clinical manifestations from mild to severe, has an intermittent or continuously relapsing course. SLE debuts in childhood and adolescence in the form of polyarthritis, lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, and leukocytosis, which is not characteristic of this disease. Compared with adults, mucocutaneous lesions, alopecia, photosensitivity, Raynaud's syndrome as the initial manifestations of the disease are rare in children. If the onset of SLE takes place at a young age, severe pathology of organs often develops with the frequent overlaying of concomitant diseases and the development of irreversible damage. The peculiarity of the clinical manifestations of SLE in childhood and adolescence significantly complicates early diagnosis and delays its verification of diagnosis, as well as requires observation to confirm the diagnosis. Current therapy for SLE prevents early organ damage and improves the quality of life of patients. The prognosis of SLE depends on the activity of the pathological process and the severity of internal organ lesions [7–10].

In the presented publication, we analyze a case report of systemic lupus erythematosus in a female adolescent, with a rapid involvement of vital organs (kidneys, lungs) in the pathological process when the variety of clinical manifestations and the severity of symptoms required specialists to conduct a wide range of diagnostic tests.

CASE REPORT

A teenage girl V., 15 years old, was hospitalized in the Cardiology Department of the Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (Silishcheva RCCH).

From the patient's life history, it is known that the girl was born from the 2nd pregnancy. Grew and developed according to age. Vaccination according to

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка В., 15 лет, находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» (ОДКБ им. Н.Н. Силищевой).

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от 2-й беременности. Росла и развивалась по возрасту. Прививки по календарю. Аллергологический анамнез спокоен. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Гемотрансфузий не было. Наследственность неотягощена. Менструации с 11 лет, болезненные, обильные.

Из анамнеза заболевания: больной себя считает с августа 2021 г., когда стала отмечать боли и периодическое припухание мелких суставов рук. Спустя месяц боли появились во всех суставах и позвоночнике, периодическая лихорадка до субфебрильных и низких фебрильных цифр. За помощью не обращались. К 4-му месяцу (декабрь) от начала заболевания состояние резко ухудшилось – присоединилась слабость, начала терять в весе, стали сильно выпадать волосы. Обратились к педиатру по месту жительства. При лабораторном исследовании признаки анемии: эритроциты $3.58 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 98 г/л, лейкоциты $4.5 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 40 мм/ч. К 5-му месяцу заболевания (январь 2022 г.) анемия стала нарастать (эритроциты $3.27 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 95 г/л, лейкоциты $3.3 \times 10^9/л$, СОЭ 61 мм/ч), появилась лимфаденопатия (боковые шейные – диаметром до 1.3 см, аксиллярные, паховые – диаметром до 1.2 см, не спаянные с окружающими тканями, подвижные, безболезненные). С подозрением на инфекционное заболевание была госпитализирована в стационар инфекционного профиля, где находилась 11 дней (с 10.01.2022 по 21.01.2022). На основании обнаружения IgG к вирусу Эпштейна – Барр был диагностирован инфекционный мононуклеоз. На фоне антибактериальной, противовирусной терапии состояние несколько улучшилось, но сохранялись изменения в гемограмме (гемоглобин 79 г/л, эритроциты $3.01 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $3.4 \times 10^9/л$, СОЭ 61 мм/ч). В связи с сохраняющейся анемией подросток переводится в отделение онкогематологии ОДКБ им. Н.Н. Силищевой с диагнозом: дефицитная анемия средней тяжести, смешанного генеза. Инфекционный мононуклеоз в стадии реконвалесценции.

В отделении получала антианемическую терапию: железа 3-валентный комплекс, витамины группы В – пиридоксин, тиамин, фолиевую кис-

лоту. the recommended schedule. No allergies. Past medical history: acute respiratory infections, chickenpox. No blood transfusions. No hereditary taint. Menstruation from the age of 11, painful, profuse.

According to the anamnesis: the patient considers herself ill since August 2021 when pain and periodic swelling of the small joints of her hands have occurred. A month later, the pain appeared in all joints and spine, periodic subfebrile and mild febrile temperature. The patient did not seek medical attention. By the 4th month (December) from the onset of the disease, the condition deteriorated dramatically – fatigue set in, the girl started losing weight, her hair began to fall out badly. Then the family visited a local pediatrician.

Signs of anemia: erythrocytes $3.58 \times 10^{12}/л$, hemoglobin 98 g/l, leukocytes $4.5 \times 10^9/л$, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 40 mm/h. By the 5th month of the disease (January 2022), anemia began to increase (erythrocytes $3.27 \times 10^{12}/л$, hemoglobin 95 g/l, leukocytes $3.3 \times 10^9/л$, ESR 61 mm/h), lymphadenopathy appeared (diameter of lateral cervical lymph nodes up to 1.3 cm, diameter of axillary, inguinal ones was up to 1.2 cm, not adherent to surrounding tissues, freely movable, painless). Suspected of an infectious disease, she was hospitalized in an infectious disease hospital, where she stayed for 11 days (from 10/01/2022 to 21/01/2022). Based on the detection of IgG positivity to the Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis was diagnosed. In the setting of antibacterial, antiviral therapy, the condition improved somewhat, but changes in the hemogram persisted (hemoglobin 79 g/l, erythrocytes $3.01 \times 10^{12}/л$, leukocytes $3.4 \times 10^9/л$, ESR 61 mm/h). Due to persistent anemia, the girl was transferred to the Department of Oncohematology of the Silishcheva RCCH with a diagnosis of moderate anemia, multiple origins. Infectious mononucleosis, convalescence period.

In the hospital she received antianemic therapy: Fe (III), vitamins of group B – pyridoxine, thiamine, folic acid. Despite the treatment, fatigue, cephalgia, fever up to $38^{\circ}C$ periodically, in the hemogram – anemia, leukopenia with a shift to the left, an increase in the ESR from 20 to 40 mm/h, elevated acute phase protein – C-reactive protein: 36 mg/l. Given these changes, an additional examinations were performed; according to chest X-ray, no abnormalities; according to X-ray of paranasal sinuses, no abnormalities were found. To exclude a hematologic malignancy, bone marrow aspiration was performed: no pathological changes. A systemic connective tissue disease was not excluded – for this, blood was taken for double-stranded (native)

лоту. Несмотря на проводимое лечение сохранялась слабость, цефалгии, периодически повышение температуры до 38 °С, в гемограмме – анемия, лейкопения со сдвигом влево, нарастание показателя СОЭ с 20 до 40 мм/ч, повышен белок острой фазы – С-реактивный белок: 36 мг/л. Учитывая данные изменения, было проведено дополнительное обследование; по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, на рентгенограммах пазух носа патологии не определялось. Для исключения злокачественного системного заболевания крови проведена костномозговая пункция, патологических изменений не выявлено. Не исключалось системное заболевание соединительной ткани – для этого был проведен забор крови на антитела к двуспиральной (нативной) ДНК, для коагулограммы; взята суточная моча на белок; проведены эхокардиоскопия (Эхо-КС), контроль артериального давления (АД), 3-часовая термометрия. По результатам дополнительного обследования выявлены антитела к ДНК (иммуноблот) nRNP/Sm, слабоположительные. Антиядерный фактор на HEp-2 клетках 20 480 (референсные значения < 160); антитела к одно- или двуспиральной ДНК > 800.0 Ед/мл (референсные значения 0.0–100.0). Антитела класса IgM к фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоте) 1.74 МЕ/мл (референсные значения < 10 МЕ/мл); антитела класса IgG к фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте) 2.86 МЕ/мл (референсные значения < 10 МЕ/мл).

Больная была переведена в профильное кардиологическое отделение. Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Самочувствие страдает. Вялая. Телосложение резко астеническое, рост 159 см, вес 40.5 кг, индекс массы тела 16, что свидетельствует о дефиците массы тела. Кожные покровы бледные, сухие, слабо выражены явления сетчатого ливедо, ладонного капиллярита. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Пальпируются лимфоузлы, единичные паховые, подмышечные, шейные до 1 см, подвижные, безболезненные. Миндалины рыхлые, выступают за нёбные дужки. Нарушение осанки. Сила и мышечный тонус в норме. Обращает внимание деформация мелких суставов кистей, кожа над ними не изменена, движения не ограничены, безболезненные. Остальные суставы без видимых патологических изменений. Дыхание через нос свободное, выделений нет. Форма

DNA antibodies detection, and for coagulation test; 24-hour urine for protein amount analysis (Addis count) was collected; echocardiography (Echo-CS), blood pressure (BP) monitoring, 3-hour thermometry were performed. According to the results of the additional examination, mildly positive reaction for antibodies to nRNP/Sm by immunoblotting was revealed. Antinuclear antibodies detection on HEp-2 cells showed 20 480 (reference values < 160); anti-single- or double-stranded DNA antibodies values were > 800.0 U/ml (reference values 0.0–100.0). IgM antibodies to phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol and phosphatidic acid) 1.74 IU/ml (reference values < 10 IU/ml); IgG antibodies to phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, phosphatidic acid) 2.86 IU/ml (reference values < 10 IU/ml).

The patient was transferred to the Department of Heart Diseases. Objectively on admission: a state of moderate severity. Feeling sick. Vigourless. Expressed ectomorphy, height 159 cm, weight 40.5 kg, body mass index 16, which points to low body weight. The skin is pale, dry; livedo reticularis and capillaritis of the palms are poorly expressed. Visible mucous membranes are clean, pale pink. On palpation, single inguinal, axillary, cervical lymph nodes up to 1 cm in diameter, freely movable, painless are found. The pharyngeal tonsils are loose, with lacunae, protrude beyond the faucial pillars. Impaired posture. Strength and muscle tone are normal. Deformation of the small joints of the hands is noteworthy, the skin over them is not changed, movements are not limited, painless. Other joints without changes. Nasal breathing is free, no nasal discharge. The shape of the chest is cylindrical. On percussion: dullness of percussion sound above the lungs. On auscultation: breathing is harsh, resounding throughout all lung fields; in the lower lobes, respiratory sounds are barely audible, no wheezing. No shortness of breath. The number of respiratory movements at rest is 18 per minute. The region of the heart is not changed visually. The apex beat is determined in the left 5th intercostal space along the mid-clavicular line. The borders of relative cardiac dullness are not expanded. On auscultation: heart sounds are moderately muffled, rhythmic, soft systolic murmur at the apex. Heart rate (HR) in the standing position 88 bpm, HR on lying 74 bpm. SpO₂ 99%. BP 110/70 mm Hg. Tongue is moist, with yellow-white coating. The abdomen is soft and painless on palpation. The liver is not palpable. The spleen is not palpable. The kidneys are not palpable, no costovertebral angle tenderness on both

Таблица 1. Показатели общего анализа крови в динамике
Table 1. Indicators of the full blood count in dynamics

Дата Date	Er, $\times 10^{12}/л$ Er, $\times 10^{12}/l$	Hb, г/л Hb, g/l	Tr, $\times 10^9/л$ Tr, $\times 10^9/l$	Le, $\times 10^9/л$ Le, $\times 10^9/l$	Эоз., % Eos, %	Сег., % Seg, %	Пал., % Stab, %	Лим., % Lym, %	Мон., % Mon, %	СОЭ, мм/ч ESR, mm/h
15.02.2022	2.27	68	173	3.61	0	68.8	3	26	5.2	58
16.02.2022	2.52	79	225	7.25	0	87.5	2	9.4	3.1	61
17.02.2022*	2.27	70	173	8.7	0	86	4	8	2	67
18.02.2022**	3.31	108	196	11.6	0	76	4	16	4	64
22.02.2022	3.44	98	117	8.7	0	72	4	22	4	15
24.02.2022	3.44	92	132	8.7	0	86.4	4	10.1	4	13
11.03.2022	3.58	108	109	8.0	0	70.2	4	26.3	3.5	14

Примечания: Er – эритроциты; Hb – гемоглобин; Tr – тромбоциты; Le – лейкоциты; Эоз. – эозинофилы; Сег. – сегментоядерные; Пал. – палочкоядерные; Лим. – лимфоциты; Мон. – моноциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Note: Er – erythrocytes; Hb – hemoglobin; Tr – thrombocytes; Le – leukocytes; Eos – eosinophils; Seg – segmented neutrophils; Stab – stab neutrophils; Lym – lymphocytes; Mon – monocytes; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

* В связи с тяжестью заболевания была проведена заместительная терапия эритроцитарной взвесью.

Due to the severity of the disease, replacement therapy with erythrocyte suspension was performed.

** Показатели крови после проведенной заместительной терапии.
 Blood parameters after replacement therapy.

грудной клетки цилиндрическая. Перкуторно над легкими притупление легочного звука. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем полям, в нижних отделах дыхательные шумы слабо выслушиваются, хрипов нет. Одышки нет. Число дыхательных движений в покое 18 в 1 мин. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в 5-м межреберье слева по срединно-ключичной линии. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно тоны сердца слегка приглушены, ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке. Число сердечных сокращений (ЧСС) стоя 88 уд./мин, ЧСС лежа 74 уд./мин. SpO₂ 99 %. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен желтовато-белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Эндокринная система без особенностей. Нервная система без особенностей. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу. При обследовании в анализе крови отмечалась анемия, лейкопения, высокая СОЭ (табл. 1). Электролиты в пределах нормы: фосфор 1.44 ммоль/л, натрий 133.3 ммоль/л. В биохимическом анализе крови выявлены изменения: тимоловая проба 10.9 ед., С-реактивный белок 4.5 мг/л. Иммуноферментный анализ крови на ферритин в пределах нормы (134.3 нг/мл).

В анализе мочи выявлена лейкоцитурия, гематурия, эпителий плоский, слизь (табл. 2). Изменения в анализе мочи по Нечипоренко: лей-

sides. Bowel and bladder functions are normal. Endocrine system without specific findings. Nervous system without abnormalities. The external genital organs are formed correctly, by the female type. During the examination, anemia, leucopenia, increased ESR were observed in the blood test (Table 1). Electrolytes are within the reference range: phosphorus 1.44 mmol/l, sodium 133.3 mmol/l. The biochemical blood test revealed changes: thymol test 10.9 U, C-reactive protein 4.5 mg/l. ELISA for ferritin is within the reference range (134.3 ng/ml).

The urinalysis revealed leukocyturia, hematuria, squamous epithelium, mucus (Table 2). Changes in the Addis count with 24-hour urine: leukocytes 21 100 per 1 ml, a large number of erythrocytes per 1 ml. 24-hour proteinuria (Table 3).

Tests for hepatitis viral markers, HIV were negative.

Ultrasound examination of the abdominal organs revealed signs of splenomegaly (11.3×4.2 cm), ptosis of the left kidney; pelvic organs were without abnormalities; ultrasound signs of lymphadenitis of the submandibular, cervical, axillary and inguinal lymph nodes; no abnormalities were revealed in the thoracic and abdominal aorta.

Duplex ultrasound of the brachiocephalic vessels, magnetic resonance imaging of the head segment without contrast enhancement, echoencephalography, ultrasound of the shoulder, elbow, wrist, hip, knee and ankle joints were without abnormalities.

Electrocardiography: mild sinus arrhythmia with HR 64–78 bpm, moderate bradycardia. Normal

Таблица 2. Показатели общего анализа мочи в динамике
Table 2. Indicators of the urinalysis in dynamics

Дата Date	Отн. плот. Spec. grav.	Белок, г/л Protein, g/l	Эпит. плоск. SQEP	Le	Ег неизм. Er non-lysed	Ег измен. Er lysed	Слизь Mucous
15.02.2022	1015	0.3	10-12-13	9-10-12	Большое кол-во Numerous	–	++
17.02.2022	1015	1.2	2-3-5	8-7-8	15-10-16	6-6-8	–
18.02.2022	1015	1.0	4-5-5	12-15-17	Большое кол-во Numerous	–	–
21.02.2022	1015	0.38	4-3-4	8-7-8	Большое кол-во Numerous	–	–
11.03.2022	1015	–	3-4-4	4-5-6	38-41-45	–	–
21.03.2022	1020	0.3	8-9-7	8-9-7	Большое кол-во Numerous	–	–

П р и м е ч а н и е . Отн. плот. – относительная плотность; Эпит. плоск. – эпителий плоский; Le – лейкоциты; Ег неизм. – эритроциты неизмененные; Ег изм. – эритроциты измененные.

N o t e . Spec. grav. – specific gravity; SQEP – squamous epithelial cells; Le – leukocytes; Er – erythrocytes.

коциты 21 100 в 1 мл, эритроциты в большом количестве в 1 мл. Суточная протеинурия в моче (табл. 3).

Результаты анализа на маркеры гепатитов, ВИЧ отрицательные.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки спленомегалии (11.3×4.2 см), нефроптоза слева; органы малого таза – без патологии; ультразвуковые признаки лимфаденита подчелюстных, шейных, аксиллярных и паховых лимфоузлов; в грудном и брюшном отделах аорты патологии не выявлено.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, магнитно-резонансная томография головного сегмента без контрастного усиления, эхоэнцефалографическое исследование, УЗИ плечевых, локтевых, запястных, тазобедренных суставов, коленных и голеностопных суставов – без видимой патологии.

На электрокардиограмме: слабовыраженная синусная аритмия с ЧСС 64–78 уд./мин, умеренная брадикардия. Нормальное положение электрической оси сердца. Явления синдрома ранней

position of the electrical axis. Signs of early repolarization. The PQ interval shortening.

EchoCS: minor cardiac abnormalities – mitral valve prolapse, grade 1 with regurgitation up to grade 2. Multiple ectopic chordae tendineae in the cavity of the left ventricle.

Esophagogastroduodenoscopy (EGD): superficial gastroduodenitis.

Native X-ray multispiral computed tomography of the chest revealed focal pneumosclerosis in both lungs.

The patient was consulted by a nephrologist: crystalluria, ptosis of the left kidney.

The additional examination (determination of antinuclear antibodies) made it possible to establish the definite diagnosis and assign appropriate therapy.

Thus, based on a personal history (pain in joints and spine, fever, weight loss), clinical examination (livedo reticularis, capillaritis, alopecia, lymphadenopathy) and changes in laboratory tests, data of further clinical investigations, the patient was first clinically diagnosed with systemic lupus erythematosus with kidney and lung lesions, manifestations of

Таблица 3. Показатели суточного белка в моче, г/л
Table 3. Dynamics of 24-hour urine protein, g/l

Дата / Date	Суточный белок / 24-hour urine protein
16.02.2022	1.908
18.02.2022	1.01
19.02.2022	0.57
21.02.2022	1.01
02.03.2022	3.34
11.03.2022	1.01
14.03.2022	1.09

реполяризации желудочков. Укорочение интервала PQ.

Эхо-КС: малые аномалии развития сердца – пролапс митрального клапана I ст. с регургитацией до II ст. Множественные эктопически расположенные хорды в полости левого желудочка.

Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастродуоденит.

При нативной рентгеновской мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены склеротические очаги в обоих легких.

Консультирована нефрологом: кристаллурия, нефроптоз слева.

Дополнительное обследование (определение антиядерных антител) позволило установить правильный диагноз и назначить соответствующую терапию.

Таким образом, на основании данных анамнеза (суставной синдром, лихорадка, потеря массы тела), клинического (сетчатое ливедо, капиллярит, алопеция, лимфаденопатия) и лабораторного исследований, изменений в анализах мочи, результатов инструментальных исследований больной впервые поставлен клинический диагноз: системная красная волчанка с поражением почек, легких, проявлениями тяжелой анемии, лимфаденопатии, спленомегалии. Подострое течение. Активность 3-й ст.

После постановки диагноза СКВ начата терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1.5 г) и циклофосфамидом (600 мг) с удовлетворительной переносимостью и положительной динамикой клинических и лабораторных показателей. Проводилась трансфузия эритроцитарной взвеси (однократно), так как были клинические и лабораторные признаки декомпенсации хронической анемии. На фоне терапии положительная динамика в виде снижения протеинурии, стабилизации АД, улучшения лабораторных показателей: прирост эритроцитов и гемоглобина. Также принимала цефуроксим (2 г/сут), омепразол (20 мг/сут), гидроксихлорохин (200 мг/сут), дипиридамол (150 мг/сут), холекальциферол (2000 МЕ/сут), гепарин (8000 МЕ/сут) с 21.02.2022 до 15.03.2022, варфарин (5 мг/сут) с 16.03.2022 до 27.03.2022. Проводился ежедневный мониторинг лабораторных показателей на протяжении всего периода лечения.

Данная терапия направлена на уменьшение темпов прогрессирования СКВ и улучшение качества жизни пациентки. На фоне проводимой терапии клинически и лабораторно отмечалась

severe anemia, lymphadenopathy, splenomegaly, of subacute course, activity of the 3rd grade.

After the diagnosis of SLE was made, therapy with prednisolone at a dose of 40 mg/day was started; methylprednisolone (total 1.5 g) and cyclophosphamide (600 mg) pulse therapy was performed with satisfactory tolerance and positive dynamics of clinical and laboratory parameters. Red blood cell suspension transfusion was performed (once), as there were clinical and laboratory signs of chronic anemia decompensation. During therapy, the positive dynamics was achieved in the form of a decrease in proteinuria, blood pressure stabilization, improvement in laboratory parameters: increase in erythrocyte count and hemoglobin level. The patient also took cefuroxime (2 g/day), omeprazole (20 mg/day), hydroxychloroquine (200 mg/day), dipyridamole (150 mg/day), cholecalciferol (2000 IU/day), heparin (8000 IU/day) from 21.02.2022 to 15.03.2022, warfarin (5 mg/day) from 16.03.2022 to 27.03.2022. Weekly monitoring of laboratory parameters was carried out throughout the entire treatment period.

This therapy is aimed at reducing the rate of progression of SLE and improving the patient's quality of life. In the setting of ongoing therapy, clinically and laboratory positive dynamics was established. Articular syndrome stopped. Hair loss significantly reduced. Hemodynamics was stable.

CONCLUSION

The presented case report illustrates the acute development of SLE in a adolescent, which began with fever, arthritis, trophic lesions (weight loss, alopecia areata) with rapid involvement of vital organs (kidneys and lungs), manifestations of severe anemia, lymphadenopathy, splenomegaly. The hallmark of this case was persistent anemia with leukopenia. The role of leukopenia in SLE is ambiguous, and a decrease in the leukocyte count accompanies the high degree of activity of the pathological process. In this case, apparently, leukopenia plays a significant role in the aggravation of SLE. It must be remembered that with anemia of unknown origin in combination with leukopenia in girls, it is necessary, first of all, to exclude systemic connective tissue diseases, SLE in particular. The patient was diagnosed with multiple organ damage, which is a factor of an unfavorable outcome.

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

положительная динамика. Суставной синдром купировался. Значительно уменьшилось выпадение волос. Гемодинамика стабильна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример иллюстрирует острое развитие СКВ у подростка, начавшееся с лихорадки, артритов, трофических нарушений (потеря массы тела, очаговая алопеция) с быстрым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов (почек и легких), проявлений тяжелой анемии, лимфаденопатии, спленомегалии. Особенностью данного случая было стойко сохраняющаяся анемия и лейкопе-

ния. Роль лейкопении при СКВ неоднозначна, и снижение уровня лейкоцитов сопутствует высокой степени активности патологического процесса. В данном клиническом случае, по-видимому, существенную роль в утяжелении СКВ играет лейкопения. Необходимо помнить о том, что при анемиях неясного генеза в сочетании с лейкопенией у девочек необходимо, прежде всего, исключать системные заболевания соединительной ткани, в том числе и СКВ. У пациентки выявлено полиорганное поражение, что является фактором неблагоприятного исхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федулаев Ю.Н., Чупракова А.Ю., Каминер Д.Д., Савина Д.В. Клинический случай волчаночного пневмонита, осложненного двусторонней полисегментарной пневмонией, у пациентки с системной красной волчанкой // Медицинский алфавит. Серия: Современная поликлиника. 2019;2(27(402)):48-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-48-50.
2. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии // Науч.-практ. ревматология. 2020;58(1):5-14. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14.
3. Tsokos G.C., Lo M.S., Costa Reis P., Sullivan K.E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus // Nat. Rev. Rheumatol. 2016;12(12):716-730. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.186.
4. Lo M.S., Tsokos G.C. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy // Curr. Opin. Rheumatol. 2018;30(2):222-228. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000000.
5. Сагитова Г.Р., Мирошников В.И., Сердюков А.Г. и др. Здоровье подростков, проживающих в Нижнем Поволжье // Южно-Российский медицинский журнал. 2004;5-6:4-6.
6. Нураденов Х.П., Сагитова Г.Р. Лечебно-профилактические мероприятия среди старшеклассников, страдающих заболеваниями органов пищеварения // Современные проблемы науки и образования. 2014;5:472.
7. Font J., Cervera R., Espinosa G. et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults // Ann. Rheum. Dis. 1998;57(8):456-459. DOI: 10.1136/ard.57.8.456.
8. Смирнова Л.А., Немцов Б.Ф., Троегубова Л.А. и др. Случай тяжелого течения системной красной волчанки // Вятский медицинский вестник. 2016;1(49):42-44.
9. Костенко Д.Ю., Хелимская И.В. Сложности диагностики «конкурентных» процессов: системная красная волчанка у пациента с современной коморбид-

REFERENCES

1. Fedulaev Yu.N., Chuprakova A.Yu., Kaminer D.D., Savina D.V. Clinical case of lupus pneumonitis complicated by bilateral polysegmental pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Medical Alphabet*. 2019;2(27(402)):48-50. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-48-50. (In Russ.)
2. Solovyev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14. (In Russ.)
3. Tsokos G.C., Lo M.S., Costa Reis P., Sullivan K.E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.186.
4. Lo M.S., Tsokos G.C. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2018;30(2):222-228. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000000.
5. Sagitova G.R., Miroshnikov V.I., Serdyukov A.G. et al. Health of adolescents living in the Lower Volga region. *South Russian Medical Journal*. 2004;5-6:4-6. (In Russ.)
6. Nuradenov X.P., Sagitova G.R. Treatment and prevention activities among high school students suffering from diseases of the digestive system. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;5:472. (In Russ.)
7. Font J., Cervera R., Espinosa G. et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann. Rheum. Dis*. 1998;57(8):456-459. DOI: 10.1136/ard.57.8.456.
8. Smirnova L.A., Nemtsov B.F., Troegubova L.A. et al. A case of heavy course of a systemic lupus erythematosus. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2016;1(49):42-44. (In Russ.)
9. Kostenko D.Y., Khelimskaia I.V. Difficulties of diagnosing "competitive" processes: the systemic lupus erythematosus at the patient with the modern comorbidity. The clinical case. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242. (In Russ.)

ностью. Клинический случай // Архивъ внутренней медицины. 2018;8(3):237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242.

10. Гавва Т.Н., Кузьменкова Л.В., Федулаев Ю.Н. и др. Клинический случай поражения легких у больной с впервые диагностированной системной красной волчанкой // Медицинский алфавит. Серия: Современная поликлиника. 2019;1(9(384)):53-56. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-9(384)-53-56.

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.

Антонова Алена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Расщепкина Наталья Ильинична – врач-кардиоревматолог ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия.

10. Gavva T.N., Kuzmenkova L.V., Fedulaev Yu.N. et al. Clinical case of lung lesions in patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Medical Alphabet*. 2019;1(9(384)):53-56. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-9(384)-53-56. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Gulnara R. Sagitova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Alena A. Antonova – Cand Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Natalya I. Rasshchepkina – Cardiologist and Rheumatologist, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia.

Эпидемиологические особенности распределения наследственных мозжечковых атаксий

Л.Э. Абрамовских¹, П.И. Пилипенко^{1, 2}, М.И. Воевода¹, Ю.В. Максимова²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

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

АННОТАЦИЯ

Наследственные мозжечковые атаксии (НМА) – это гетерогенная группа наследственных неврологических нейродегенеративных заболеваний с неуклонно прогрессирующим течением. Атаксия проявляется нарушениями удержания равновесия, речи. Заболевания данной группы, как правило, приводят к инвалидизации пациента. Достижения в области молекулярно-генетических исследований позволили определять форму НМА в соответствии с типом наследования, и на этой базе сформировалась классификация НМА. Выделяют моногенные (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный) и нетрадиционные типы наследования мозжечковых атаксий (митохондриальный, экспансия тринуклеотидных повторов), также различают спорадические формы с неустановленным или неизвестным типом передачи. Таким образом, НМА классифицируют на аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (СЦА), к ним относят 48 форм, часть из которых является полиглутаминовыми СЦА, и аутосомно-рецессивные, около 100 нозологических форм. Кроме того, к аутосомно-доминантным атаксиям относят и эпизодическую мозжечковую атаксию. Среди аутосомно-доминантных атаксий наиболее распространенной является СЦА3 типа Мачадо – Джозефа, за которой следуют СЦА2 и СЦА6. Однако на территории России распространенность отличается. Среди аутосомно-рецессивных атаксий наиболее часто встречается атаксия Фридрейха, которая также относится к полиглутаминовым заболеваниям. Необходимо учитывать, что различные методологические подходы приводят к большой неоднородности и разбросу результатов по определению распространенности той или иной формы наследственной атаксии как внутри страны, так и между странами. В обзоре представлены современные данные, освещающие частоту встречаемости различных форм НМА в разных регионах мира, популяциях. Тем не менее все еще остается актуальной большая неопределенность в отношении оценки общей распространенности определенных наследственных форм мозжечковых атаксий.

Ключевые слова: наследственная мозжечковая атаксия, спиноцеребеллярная дегенерация, распространенность спиноцеребеллярной атаксии, атаксия Фридрейха.

Образец цитирования: Абрамовских Л.Э., Пилипенко П.И., Воевода М.И., Максимова Ю.В. Эпидемиологические особенности распределения наследственных мозжечковых атаксий // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(3):132-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-3-132-144

Epidemiological features of the distribution of hereditary cerebellar ataxia

L.E. Abramovskikh¹, P.I. Pilipenko^{1, 2}, M.I. Voevoda¹, Yu.V. Maksimova²

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Hereditary cerebellar ataxias (HCA) is a heterogeneous group of genetic neurological neurodegenerative diseases with a steadily progressive course. Ataxia is manifested by disturbed equilibrium, speech. Diseases of this group, as a

Поступила в редакцию 22.08.2022
Прошла рецензирование 30.11.2022
Принята к публикации 12.01.2023

Автор, ответственный за переписку
Абрамовских Лейла Эхтибаровна: ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины». 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
E-mail: Leyla.ahundova@gmail.com

Received 22.08.2022
Revised 30.11.2022
Accepted 12.01.2023

Corresponding author
Leyla E. Abramovskikh: Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russia.
E-mail: Leyla.ahundova@gmail.com

rule, lead to disability of the patient. Advances in the field of molecular genetic research have made it possible to determine the form of HCA in accordance with the type of inheritance, and on this basis a classification of HCA has been formed. Monogenic (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and non-traditional types of inheritance of cerebellar ataxias (mitochondrial, expansion of trinucleotide repeats) are distinguished, sporadic forms with an unidentified or unknown type of transmission are also distinguished. Thus, HCA are classified into autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCA), they include 48 forms, some of which are polyglutamine SCA, and autosomal recessive, about 100 nosological entities. In addition, episodic cerebellar ataxia is also classified as an autosomal dominant ataxia. Among autosomal dominant ataxias, SCA3 or Machado-Joseph disease is the most common, followed by SCA2 and SCA6. However, in Russia, the prevalence is different. Among autosomal recessive ataxias, the most common is Friedreich's ataxia, which also belongs to polyglutamine diseases. It should be taken into account that different methodological approaches lead to great heterogeneity and scattering of results in determining the prevalence of one or another form of hereditary ataxia both within the country and among the countries. The review presents current data on the prevalence of various forms of HCA in different regions of the world and populations. However, there is still a great deal of uncertainty regarding the overall prevalence of certain hereditary forms of cerebellar ataxia.

Keywords: hereditary cerebellar ataxia, spinocerebellar degeneration, prevalence of spinocerebellar ataxia, Friedreich's ataxia.

Citation example: Abramovskikh L.E., Pilipenko P.I., Voevoda M.I., Maksimova Yu.V. Epidemiological features of the distribution of hereditary cerebellar ataxia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(3):132-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-3-132-144

Наследственные мозжечковые атаксии – это гетерогенная группа наследственных неврологических заболеваний, характеризующихся преимущественно прогрессирующим течением. Нарушения координации движений и речи – ключевые симптомы, которые значительно снижают качество жизни людей, постепенно приводят к стойкой утрате трудоспособности, последующей их инвалидизации и ограничению жизнедеятельности, что является значительным бременем не только для пациентов, страдающих данной патологией, но и для системы здравоохранения. Благодаря развитию и применению в клинической практике методов генетической диагностики наследственных мозжечковых атаксий появляются новые возможности для идентификации типа атаксии и поиска новых мутаций, приводящих к ее появлению. Однако не всегда удается определить тип наследственной мозжечковой атаксии, отчасти это связано с необходимостью проведения большего объема генетических исследований, что порой не является возможным в рутинной практике врача-невролога.

В ряде случаев необходимо проводить исследование митохондриальной ДНК, мутации в которой также могут приводить к появлению заболевания. Все это составляет значительную финансовую нагрузку, которая ложится на пациента и его родственников. Существует около

Hereditary cerebellar ataxias is a heterogeneous group of inherited neurological diseases characterized by a steadily progressive course. Incoordination of movements and speech disorder are the key symptoms that significantly reduce the quality of life of people, gradually leading to persistent loss of capacity to work, their subsequent disability and physical dysfunction which is a heavy burden not only for patients suffering from this pathology, but also for the healthcare system. Thanks to the development and use of methods for genetic diagnosis of hereditary cerebellar ataxias in clinical practice, new opportunities are emerging for identifying the type of ataxia and searching for new mutations that caused its occurrence. However, it is not always possible to determine the type of hereditary cerebellar ataxia, partly due to the need for more extent genetic research, which is sometimes not possible in the routine practice of a neurologist.

In some cases, it is necessary to perform a study of mitochondrial DNA, mutations in which can also lead to the disease. All this constitutes a significant financial burden for the patient and his relatives. There are about 600 genes associated with cerebellar ataxia [1]. The first attempts to classify hereditary cerebellar ataxias were unsuccessful, as they were based only on clinical, neurological characteristics. This approach to the differ-

600 генов, связанных с мозжечковой атаксией [1]. Первые попытки классифицировать наследственные мозжечковые атаксии не увенчались успехом, так как основывались только на клинических, неврологических характеристиках. Данный подход дифференциальной диагностики наследственных мозжечковых атаксий не нашел широкого применения в реальной клинической практике из-за наличия перекрестных клинических фенотипов наследственных атаксий [2–4]. Тем не менее тщательный анализ клинического синдрома является важным звеном диагностического процесса, позволяющим клиницисту наметить рациональный план лабораторно-инструментальных исследований [5]. По мере развития молекулярно-генетических методов исследования для верификации типа наследственной мозжечковой атаксии стали применять классификацию атаксий исходя из выявленных изменений в генах: так, например, если выявляется экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в гене *ATXN1* – следовательно, это спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 1-го типа.

Различают моногенные (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный) и нетрадиционные типы наследования мозжечковых атаксий (митохондриальный, экспансия тринуклеотидных повторов). Также выделяют спорадические формы с неустановленным или неизвестным типом передачи [5, 6].

К аутосомно-доминантным атаксиям относят более 48 форм спиноцеребеллярной дегенерации, однако ожидается, что их количество будет увеличиваться с открытием новых генов. Кроме того, существует ряд других состояний, которые сопровождаются синдромом мозжечковой атаксии [7–9]. К аутосомно-доминантным атаксиям также относят эпизодическую мозжечковую атаксию. Согласно последним данным Центра нервно-мышечных заболеваний Вашингтонского университета, выявлено более 9 типов эпизодической атаксии, ее каузативных генов [8]. В настоящее время выделяют около 100 нозологических форм аутосомно-рецессивных атаксий, характеризующихся дегенерацией или нарушением развития мозжечка, поражением спинного мозга и/или периферической нервной системы [10, 11]. Стоит отметить, что схожим фенотипом обладает спастическая параплегия, которая также является нейродегенеративным заболеванием, приводящим к стойкой инвалидности. В настоящее время выделяют 80 типов спастической параплегии SPG1-SPG80 в соответствии с выявленными генетическими изменениями.

ential diagnosis of hereditary cerebellar ataxias has not found wide use in real clinical practice due to the overlap of clinical phenotypes of hereditary ataxias [2–4]. Nevertheless, a thorough analysis of the clinical syndrome is an important component of the diagnostic process, allowing the clinician to outline a rational plan for clinical investigations [5]. With the development of molecular genetic testing to verify the type of hereditary cerebellar ataxia, the classification of ataxias based on the identified changes in genes came into use: for example, if an expansion of CAG trinucleotide repeats in the *ATXN1* gene is detected, then this is spinocerebellar ataxia (SCA) type 1.

There are monogenic (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and non-traditional types of inheritance of cerebellar ataxias (mitochondrial, expansion of trinucleotide repeats). There are also sporadic forms with an unidentified or unknown type of transmission [5, 6].

More than 48 forms of spinocerebellar degeneration are classified as autosomal dominant ataxias, but their number is expected to increase with the discovery of new genes. In addition, there is a number of other conditions that are accompanied by cerebellar ataxia [7–9]. Autosomal dominant ataxias also include episodic cerebellar ataxia. According to the latest data from the Neuromuscular Diseases Center of Washington University, more than 9 types of episodic ataxia, and its causative genes have been identified [8]. Currently, there are about 100 nosological entities of autosomal recessive ataxia characterized by degeneration or impaired development of the cerebellum, damage to the spinal cord and/or peripheral nervous system [10, 11]. It should be noted that spastic paraplegia, which is also a neurodegenerative disease leading to permanent disability, has a similar phenotype. Currently, 80 types of spastic paraplegia SPG1-SPG80 are distinguished in accordance with the identified genetic changes.

Information on the exact prevalence of various forms of hereditary ataxia is limited and varies by region. Global epidemiological studies of ataxia have shown that its prevalence in children is 26 per 100 000. The prevalence of dominant hereditary cerebellar ataxia is 2.7 per 100 000, and recessive hereditary cerebellar ataxia is 3.3 per 100 000 [12–14]. According to one large systematic review for the period of 1983–2013 (16 countries), the overall prevalence of hereditary ataxia is 0–11.2 cases per 100 000 population. Table 1 shows the minimum and maximum values for the prevalence of ataxia, depending on its form.

Сведения о точной распространенности различных форм наследственной атаксии ограничены и варьируют в зависимости от региона. Глобальные эпидемиологические исследования атаксии показали, что частота встречаемости ее у детей составляет 26 на 100 000. Частота встречаемости доминантной наследственной мозжечковой атаксии – 2.7 на 100 000, а рецессивной наследственной мозжечковой атаксии – 3.3 на 100 000 [12–14]. Согласно данным одного крупного систематического обзора, включающего период 1983–2013 гг. (16 стран), общая распространенность наследственных атаксий составляет 0–11.2 случаев на 100 000 населения. В табл. 1 представлены минимальные и максимальные значения по частоте встречаемости атаксии в зависимости от ее формы.

При этом не было выявлено исследований, сообщающих о распространенности в определенной популяции форм с X-сцепленным или митохондриальным наследованием [14]. Наибольшая распространенность аутосомно-рецессивных атаксий отмечена в Испании (7.2 на 100 000) и Франции (5.3 на 100 000), наименьшая – в Японии (0.0–0.3 на 100 000), однако эти данные не содержат информацию о распространенности наследственных атаксий во всех регионах мира, в том числе РФ [14]. Одной из самых распространенных во всем мире аутосомно-доминантных атаксий является СЦА3, за ней следуют СЦА1, 2, 6 и 7 [15–17]. Однако данные по распространенности в России отличаются от мировых показателей. Так, на СЦА1 приходится 34.0 % случаев, а на СЦА2 – 17.0 %. Самый обширный в мире кластер СЦА1 определен в Якутии: 45.0–53.0 на 100 000 населения [18, 19]. Кроме того, в литературе представлены данные по распространенности аутосомно-доминантных атаксий в отдельных регио-

At the same time, no studies have been found that report the prevalence of forms with X-linked or mitochondrial inheritance in a certain population [14]. The highest prevalence of autosomal recessive ataxias was noted in Spain (7.2 per 100 000) and France (5.3 per 100 000), the lowest – in Japan (0.0–0.3 per 100 000), however, these data do not contain information on the prevalence of hereditary ataxias in all regions of the world, including the Russian Federation [14]. One of the most common autosomal dominant ataxias worldwide is SCA3, followed by SCA1, 2, 6, and 7 [15–17]. However, prevalence values in Russia differ from the world ones. Thus, SCA1 accounts for 34.0% of cases, and SCA2 – for 17.0%. The largest SCA1 cluster in the world was revealed in Yakutia: 45.0–53.0 per 100 000 population [18, 19]. In addition, the literature presents data on the prevalence of autosomal dominant ataxias in certain regions and cities of Russia, the values vary from 0.40 per 100 000 population in the Saratov region to 4.11 per 100 000 population in the Khabarovsk Territory, between them the Republic of Bashkortostan (2.56 per 100 000), the Bryansk region (1.50 per 100 000), the Vladimir region (1.79 per 100 000), Volgograd (1.21 per 100,000), the Kirov region (1.52 per 100 000), the Kostroma region (1.28 per 100,000), the Krasnodar territory (2.08 per 100 000), the Republic of Mari El (1.81 per 100 000), the Republic of Mordovia (0.53 per 100 000), the Tver region (2.63 per 100 000), the Republic of Chuvashia (1.95 per 100 000), the Amur region (3.30 per 100 000) [20–24].

It should be taken into account that different methodological approaches lead to significant heterogeneity and scatter of results in determining the

Таблица 1. Частота встречаемости наследственной атаксии на 100 000 населения

Table 1. The prevalence of hereditary ataxia per 100 000 population

Заболевание Disease	Минимальная частота Minimum value	Максимальная частота Maximum value
Спиноцеребеллярная атаксия / Spinocerebellar ataxia:		
аутосомно-доминантная форма autosomal dominant form	0	5.6
аутосомно-рецессивная форма autosomal recessive form	0	7.2
Спастическая параплегия / Spastic paraplegia:		
аутосомно-доминантная форма autosomal dominant form	0.5	5.5
аутосомно-рецессивная форма autosomal recessive form	0	5.3

нах и городах России, показатели варьируют от 0.40 на 100 000 населения в Саратовской области до 4.11 на 100 000 населения в Хабаровском крае, между ними заняли свои позиции по распространенности Республика Башкортостан (2.56 на 100 000), Брянская область (1.50 на 100 000), Владимирская область (1.79 на 100 000), Волгоград (1.21 на 100 000), Кировская область (1.52 на 100 000), Костромская область (1.28 на 100 000), Краснодарский край (2.08 на 100 000), Республика Марий Эл (1.81 на 100 000), Республика Мордовия (0.53 на 100 000), Тверская область (2.63 на 100 000), Республика Чувашия (1.95 на 100 000), Амурская область (3.30 на 100 000) [20–24].

Необходимо учитывать, что различные методологические подходы приводят к большой неоднородности и разбросу результатов по определению распространенности той или иной формы наследственной атаксии как внутри страны, так и между странами. СЦА2 является третьей по распространенности во всем мире, на нее приходится 10.0–25.0 % от всех аутосомно-доминантных случаев [16]. Среди аутосомно-доминантных атаксий СЦА2 и СЦА3 наиболее распространены в европейской популяции [14, 25]. Наибольшая распространенность СЦА2 отмечается на Кубе (частота встречаемости составляет 40 случаев на 100 000 лиц испанского происхождения), в Мексике (43 % семей), Индии, Южной Италии, Испании (15–27 %), Корее (31 %) [16, 26–28]. Существует ряд форм СЦА, которые, по-видимому, очень распространены в некоторых регионах внутри стран, вероятно, из-за эффекта основателя в определенных регионах. Так, например, существуют эффект основателя СЦА2 на Кубе, существует эффект основателя СЦА1 в Якутии. СЦА31 является относительно частым подтипом в округе Нагано Японии, до 48.1 % составляет в группе больных атаксией, у которых другие распространенные типы СЦА были исключены [29]. СЦА12 имеет высокую распространенность среди определенного этнического населения в Северной Индии [30]. В Таиланде выявили большую частоту встречаемости (почти 10 %) СЦА17 наряду с СЦА3, СЦА1, что позволяет предположить, что СЦА17 может быть относительно распространенным типом наследственной мозжечковой атаксии в данном регионе [31]. Более подробная информация, согласно данным одного из систематических обзоров, по распространенности наиболее часто встречаемых форм СЦА в странах Азии представлена в табл. 2 [32].

prevalence of one or another form of hereditary ataxia both within the country and between countries. SCA2 is the third most common worldwide, accounting for 10.0–25.0% of all cases of autosomal dominant ataxias [16]. Among autosomal dominant ataxias, SCA2 and SCA3 are the most common in the European population [14, 25]. The highest prevalence of SCA2 is observed in Cuba (the frequency of occurrence is 40 cases per 100 000 people of Hispanic background), Mexico (43% of families), India, Southern Italy, Spain (15–27%), Korea (31%) [16, 26–28]. There is a number of forms of SCA that appear to be very common in some regions within countries, likely due to the founder effect in certain regions. So, for example, there is the founder effect of SCA2 in Cuba, there is the effect of the founder of SCA1 in Yakutia. SCA31 is a relatively common subtype in the Nagano prefecture of Japan, accounting for up to 48.1% in a group of ataxic patients in whom other common types of SCA have been excluded [29]. SCA12 has a high prevalence among certain ethnic populations in North India [30]. In Thailand, a high frequency (almost 10%) of SCA17 was found along with SCA3, SCA1, suggesting that SCA17 may be a relatively common type of hereditary cerebellar ataxia in this region [31]. More detailed information, according to one of the systematic reviews, on the prevalence of the most common forms of SCA in Asian countries is presented in Table 2 [32].

At the same time, we see what a high percentage accrues to ataxia, the form of which could not be determined. This is due to different designs, aims of studies, and likely limited options.

Bettencourt et al. presented data that SCA3 is the most common form of hereditary ataxia (Table 3) [33, 34].

According to other authors, SCA3 is also quite common in South Korea and Malaysia [16, 32]. In the Finnish population, SCA2 is very rare, and SCA3 is not found at all [1]. In Japan, along with SCA3, SCA6 is often found, which is not revealed in other countries [32]. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) is also relatively more common in Japan compared to other Asian (as well as Western) countries. SCA1 is the most common genetic form in Sri Lanka [35]. There is a report on the first genetically confirmed case of SCA1 in Mongolia in 2019 [36]. A familial case of SCA3 in four members of a Cambodian family who immigrated from Cambodia to the United States, where the diagnose was made, was described [37]. In Hong Kong, a cross-

Таблица 2. Распространенность наиболее часто встречаемых форм СЦА в странах Азии,
Table 2. Prevalence of the most common forms of SCA in Asian countries, %

Форма заболевания Form of disease	Максимальная частота Maximum value	Минимальная частота Minimum value	Средний показатель Mean value
<i>Китай / China</i>			
СЦА 1 / SCA 1	18.8	2,5	6.3
СЦА 2 / SCA 2	12.0	3.8	6.5
СЦА 3 / SCA 3	75.0	9.7	50.1
СЦА 6 / SCA 6	4.0	0	1.9
СЦА 7 / SCA 7	2.7	0	1.3
Неопределенная / Undetermined	82.7	16.4	33.3
<i>Индия / India</i>			
СЦА 1 / SCA 1	32.4	7.5	14.3
СЦА 2 / SCA 2	57	11.3	25.1
СЦА 3 / SCA 3	35.7	0	6.5
СЦА 6 / SCA 6	3.8	0	0.3
СЦА 12 / SCA 12	57.3	0	3.7
Неопределенная / Undetermined	69	21.4	38.5
<i>Япония / Japan</i>			
СЦА 1 / SCA 1	24.8	0.0	5.5
СЦА 2 / SCA 2	10.0	0.0	2.0
СЦА 3 / SCA 3	41.0	3.0	24.9
СЦА 6 / SCA 6	32.0	10.3	26.0
ДРПЛА / DRPLA	21.0	1.1	7.0
СЦА 31 / SCA 31	17.0	2.7	8.8
Неопределенная / Undetermined	63	7.8	23.4
<i>Таиланд / Thailand</i>			
СЦА 1 / SCA 1	22.1	10.6	12
СЦА 2 / SCA 2	11.6	6.7	10
СЦА 3 / SCA 3	46.5	11.7	19
СЦА 6 / SCA 6	7	2.0	2
Неопределенная / Undetermined	68.7	12.8	57
<i>Тайвань / Taiwan</i>			
СЦА 1 / SCA 1	5.4	1.2	3.3
СЦА 2 / SCA 2	11	10.8	10.9
СЦА 3 / SCA 3	47.3	32	39.7
СЦА 6 / SCA 6	10.8	0	5.4
СЦА 7 / SCA 7	2.7	1.2	2
Неопределенная / Undetermined	54.3	21.6	38

Примечание. СЦА – спинocerebellar ataxia; ДРПЛА – дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия.
 Note. SCA – spinocerebellar ataxia; DRPLA – dentatorubral-pallidoluysian atrophy.

В то же время мы видим, какой высокий процент приходится на атаксию, форму которой определить не удалось. Это связано с различными дизайнами, целями проведенных исследований и, вероятно, ограниченными возможностями.

В публикациях С. Bettencourt et al. представлены данные о том, что СЦА3 является наиболее распространенной формой наследственной атаксии (табл. 3) [33, 34].

sectional study was conducted that identified 16 patients with genetically confirmed SCA, including 3 cases of SCA1, 12 cases of SCA3, and 1 case of DRPLA [38].

According to the data on the prevalence of individual forms of autosomal recessive ataxias, Friedreich's ataxia predominates in almost all populations, accounting for about 25% of autosomal recessive ataxias, but it is rare in Finland and has not been

Таблица 3. Распространенность СЦА3, %
Table 3. Prevalence of SCA3, %

Страна / Country	Значение / Value
Китай / China	48–49.0
Сингапур / Singapore	53.0
Бразилия / Brazil	69.0–92.0
Португалия / Portugal	58.0–74
Япония / Japan	28.0–63.0
Нидерланды / Netherlands	44.0
Германия / Germany	42.0
Франция / France	20.0
Канада / Canada	21.0–24.0
США / USA	21.0–24.0
Мексика / Mexico	12.0
Австралия / Australia	12.0
Южная Африка / South Africa	4.0
Индия / India	5.0–14.0
Норвегия / Norway	4.0
Италия / Italy	1.0

По данным других авторов СЦА3 также достаточно часто встречается в Южной Корее и Малайзии [16, 32]. В финской популяции СЦА2 встречается очень редко, а СЦА3 не встречается вообще [1]. В Японии наряду с СЦА3 часто встречается СЦА6, чего не наблюдается в других странах [32]. Дентато-рубро-паллидо-люисова атрофия (ДРПЛА) также относительно более распространена в Японии по сравнению с другими азиатскими (а также западными) странами. СЦА1 является наиболее часто встречающейся генетической формой на Шри-Ланке [35]. Есть сообщение о первом генетически подтвержденном случае СЦА1 в Монголии в 2019 г. [36]. В литературе описан семейный случай СЦА3 четырех членов камбоджийской семьи, которая иммигрировала из Камбоджи в Соединенные Штаты, где им и был поставлен диагноз [37]. В Гонконге проведено кросс-секционное исследование, выявившее 16 пациентов с генетически подтвержденной СЦА, из них СЦА1 – 3 случая, СЦА3 – 12 случаев и ДРПЛА – 1 случай [38].

В соответствии с данными о распространенности отдельных форм аутосомно-рецессивных атаксий, практически во всех популяциях преобладает болезнь Фридрейха, на ее долю приходится около 25 % аутосомно-рецессивных атаксий, однако она редко встречается в Финляндии и не описана в Японии [39]. В различных популяциях Западной Европы ее распространенность составляет от 1 на 20 000 до 1 на 125 000 чел., частота гетерозиготного носительства – от 1 на 60

described in Japan [39]. In various populations of Western Europe, its prevalence is 1 per 20 000 to 1 per 125,000, the frequency of heterozygous carriage is from 1 per 60 to 1 per 120 [40]. It is also quite widespread in Southern Europe, but, apparently, is rare in the population of Northern Europe [40, 41]. Friedreich's ataxia is followed in frequency by ataxia-telangiectasia and ataxia with oculomotor apraxia [39]. According to the study performed by Chinese colleagues aimed at identifying autosomal recessive spinocerebellar ataxia (SCAR), the most common recessive subtypes of ataxia in the Chinese population are autosomal recessive spastic ataxia Charlevoix-Saguenay (ARSACS) – in 22.2%, autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 8 (SCAR8) – in 18.5%, autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 9 – 18.5%, and ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) – 14.8% [42]. However, this study did not search for dynamic mutations in Friedreich's ataxia.

In Quebec, Canada, ARSACS and SCAR8 are the second and third most common autosomal recessive hereditary ataxias [43]. In Norway, ataxia-telangiectasia is most common, in France and Portugal – ataxia with oculomotor apraxia [25]. In Japan, ataxia with oculomotor apraxia type 1 is more common, in Finland – *POLG*-associated ataxias (mutations in the *POLG* gene), in North Africa and the Mediterranean – ataxia with vitamin E deficiency [25].

In Russia, Friedreich's ataxia is the most common form of autosomal recessive ataxia – 34.7%. Accord-

до 1 на 120 [40]. Также она достаточно широко распространена в Южной Европе, но, по-видимому, редко встречается в популяции Северной Европы [40, 41]. За атаксией Фридрейха по частоте встречаемости следует атаксия-телеангиэктазия и атаксия с окуломоторной апраксией [39]. По данным исследования, проведенного китайскими коллегами, направленного на выявление аутосомно-рецессивных спиноцеребеллярных атаксий (SCAR), наиболее распространенными рецессивными подтипами атаксии в китайской популяции являются спастическая атаксия Шарлевуа – Сагенэ (ARSACS) – у 22.2 %, аутосомно-рецессивная спиноцеребеллярная атаксия 8-го типа (SCAR8) – у 18.5 %, аутосомно-рецессивная спиноцеребеллярная атаксия 9-го типа (SCAR9) – 18.5 % и атаксия с окуломоторной апраксией 2-го типа (AOA2) – 14.8 % [42]. Однако в данном исследовании не проводился поиск динамических мутаций атаксии Фридрейха.

В Квебеке, Канада, ARSACS и SCAR8 занимают второе и третье место по распространенности аутосомно-рецессивных наследственных атаксий [43]. В Норвегии наиболее часто встречается атаксия-телеангиэктазия, во Франции и Португалии – атаксии с окуломоторной апраксией [25]. В Японии больше распространена атаксия с окуломоторной апраксией 1-го типа, в Финляндии – *POLG*-ассоциированные атаксии (мутации в гене *POLG*), в странах Северной Африки и Средиземноморья – атаксия с дефицитом витамина E [25].

В России атаксия Фридрейха является наиболее часто встречающейся формой аутосомно-рецессивной атаксии – 34.7 %. По данным проведенного в 2019 г. исследования в Научном центре неврологии г. Москва, болезнь Фридрейха наиболее часто встречается среди аутосомно-рецессивных атаксий, на нее приходится 18.4 % случаев. Следующей по частоте являются *POLG*-ассоциированные атаксии – 14.5 %. Группа митохондриальных атаксий (*FXN*, *POLG*) составила 32.9 % от всех аутосомно-рецессивных атаксий. Также выявлены единичные случаи AOA 2-го типа, AOA 1-го типа с типичной клинической картиной, 3 пациента, у которых при проведении массового параллельного секвенирования были выявлены мутации в генах наиболее распространенных форм аутосомно-рецессивных наследственных спастических параличей (SPG11 и SPG7), *PNPLA6*-ассоциированные атаксии, SCAR10 (*ATX-ANO10*) и SCAR16 (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2B типа, ювенильная форма болезни Краббе [44].

Согласно исследованию, проведенному в 2019 г. в Научном центре неврологии в Москве, Фридрейх's атаксия является наиболее распространенной среди аутосомно-рецессивных атаксий, составляя 18.4% случаев. *POLG*-ассоциированные атаксии являются следующими по частоте – 14.5%. Группа митохондриальных атаксий (*FXN*, *POLG*) составила 32.9% от всех аутосомно-рецессивных атаксий. Также были выявлены случаи AOA2, AOA1 с типичной клинической картиной, 3 пациента, у которых во время MPS-базированного секвенирования выявлены мутации в генах наиболее распространенных форм аутосомно-рецессивных наследственных спастических параличей (SPG11 и SPG7), *PNPLA6*-ассоциированная атаксия, SCAR10 (*ATX-ANO10*) и SCAR16 (*ATX-STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге 2B типа, ювенильная форма болезни Краббе [44].

Данные об остальных формах аутосомно-рецессивной атаксии в отечественной литературе представлены в виде отдельных случаев или небольших серий наблюдений. В 2012 г. 3 случая двух семей пациентов с AOA2 были описаны в деталях. Также Руденская и др. описали случай AOA1 у 15-летней пациентки, но без описания клинической картины [45]. В 2019 г. в другой работе, 9-летняя белорусская пациентка с AOA4 была представлена; диагноз был поставлен с помощью секвенирования панели [46]. Есть несколько публикаций, посвященных описанию детей с аутосомно-рецессивными формами мозжечковой атаксии [47, 48].

Эти данные указывают на довольно высокую распространенность наследственных атаксий во всем мире среди всех наследственных заболеваний нервной системы, вторая по частоте после наследственных нейромышечных заболеваний. Точная распространенность в России сложно оценить, так как она представлена данными из нескольких регионов. Кроме того, исследования распространенности во всех странах указывают на большое количество пациентов с неопределенной генетической этиологией. Данные, опубликованные разными авторами о относительной распространенности спинocerebellar атаксий указывают на то, что доля с неизвестным генотипом в среднем составляет 33.3% в Китае, 23.4% в Японии, 38.5% в азиатских индейцах, 30.5% в корейцах, 57% в тайцах и 38% в тайваньцах. Кроме того, доступные данные указывают на выраженную гетерогенность значений распространенности среди стран. Кроме того, данные о распространенности наследственных атаксий во многих странах не представлены в текущей литературе. Это означает, что недостаточно знаний о распространенности, генетических подтипах и проявлениях заболевания.

В настоящее время, эпидемиология полиглутаминовых SCAs является наиболее изученной в сравнении

Данные об остальных формах аутосомно-рецессивной атаксии в отечественных публикациях представлены единичными случаями или небольшими сериями наблюдений. В 2012 г. подробно описаны 3 случая из двух семей пациентов с АОА 2-го типа. Также Г.Е. Руденской с соавт. был описан случай АОА 1-го типа у пациентки 15 лет, но без описания клинической картины [45]. В 2019 г. в другой работе приводится наблюдение белорусского пациента 9 лет с АОА 4-го типа, диагноз был поставлен методом панельного секвенирования [46]. Имеется несколько публикаций, посвященных описанию детей с аутосомно-рецессивными формами мозжечковой атаксии [47, 48].

Приведенные данные говорят о достаточно большой распространенности наследственных атаксий во всем мире среди всех наследственных болезней нервной системы, уступающей лишь наследственным нервно-мышечным заболеваниям. Истинную распространенность в России оценить сложно, поскольку она представлена данными ряда отдельных регионов. Кроме того, исследования распространенности во всех странах указывают на большое количество пациентов с неустановленной генетической этиологией. Опубликованные разными авторами данные по относительной распространенности спиноцереbellарных атаксий свидетельствуют о том, что на долю с неизвестным генотипом в среднем приходится 33.3 % у китайцев, 23.4 % у японцев, 38.5 % у индийцев, 30.5 % у корейцев, 57 % у тайцев и 38 % у тайваньцев. Опять же имеющиеся исследования указывают на заметную неоднородность показателей по странам. Кроме того, данные по распространенности наследственных атаксий по многим странам не представлены в современной литературе. Это означает, что недостаточно знаний о распространенности, генетических подтипах и проявлениях болезни.

В настоящее время эпидемиология полиглутаминовых СЦА наиболее часто исследуется в сравнении с другими формами наследственных атаксий, в то время как количество исследований других форм атаксий весьма ограничено. Так, исследования распространенности СЦА, которые связаны с нетранслируемыми повторами и точечными мутациями, обычно не проводятся во всем мире – это касается, например, СЦА10, СЦА14 и СЦА28. В результате данные о реальной распространенности форм наследственных мозжечковых атаксий являются неполными и требуют дальнейшего уточнения. Кроме того, в проводимых исследованиях авторы отмечают, что генетический

фон с другими формами наследственных атаксий, в то время как количество исследований других форм атаксий весьма ограничено. Так, исследования распространенности СЦА, которые связаны с нетранслируемыми повторами и точечными мутациями, обычно не проводятся во всем мире – это касается, например, СЦА10, СЦА14 и СЦА28. В результате данные о реальной распространенности форм наследственных мозжечковых атаксий являются неполными и требуют дальнейшего уточнения. Кроме того, в проводимых исследованиях авторы отмечают, что генетический

фон с другими формами наследственных атаксий, в то время как количество исследований других форм атаксий весьма ограничено. Так, исследования распространенности СЦА, которые связаны с нетранслируемыми повторами и точечными мутациями, обычно не проводятся во всем мире – это касается, например, СЦА10, СЦА14 и СЦА28. В результате данные о реальной распространенности форм наследственных мозжечковых атаксий являются неполными и требуют дальнейшего уточнения. Кроме того, в проводимых исследованиях авторы отмечают, что генетический

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

дефект не был идентифицирован у большого процента пациентов (30–48 %), вошедших в исследование. Вероятно, что наследственные мозжечковые атаксии имеют большую генетическую гетерогенность и существует ряд каузативных генов, которые еще только предстоит идентифицировать.

Таким образом, показатели распространенности различных форм наследственных мозжечковых атаксий в мире в настоящее время невозможно адекватно оценить. Данная работа преследовала цель выделить наиболее часто встречаемые в мире формы наследственных мозжечковых атаксий, отметить эпидемиологические особенности разных регионов и стран, показать современные подходы к диагностике и классификации наследственных мозжечковых атаксий. Это необходимо и будет использовано для проведения собственного исследования, направленного на выявление форм наследственных атаксий и их клинико-генетических особенностей, географической и этнической изменчивости, что позволит создать реестр и сформировать регистр пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями в Сибирском федеральном округе. Последнее представляется наиболее существенным, так как повы-

шения качества оказания медицинской помощи для этой группы пациентов можно достичь только при создании регистра наследственных мозжечковых атаксий. Это коренным образом усилит значимость данных, полученных эпидемиологическим методом, для практического здравоохранения в отношении организации и оценки эффективности помощи больным с наследственными мозжечковыми атаксиями. В получении объективной информации о помощи больным с наследственными мозжечковыми атаксиями заинтересованы не столько кафедры медицинских университетов и научно-исследовательских институтов, которые в настоящее время самостоятельно берутся за эту трудоемкую работу, не имея соответствующего кадрового и материального обеспечения, сколько министерства здравоохранения регионов, от которых должна исходить инициатива организации и проведения полноценной программы по созданию регистра наследственных мозжечковых атаксий на конкретной территории и ее финансирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipponen J., Helisalmi S., Raivo J. et al. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland // *Neurol. Genet.* 2020;6(3):e440. DOI: 10.1186/s12883-021-02409-z.
2. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia // *Brain.* 1907;30:545-567.
3. Greenfield J.G. *The Spinocerebellar Degenerations.* Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1954.
4. Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias // *Lancet.* 1983;1(8334):1151-1155. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9.
5. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий // *Нервные болезни.* 2012;1:7-12.
6. Jayadev S., Bird T.D. Hereditary ataxias: overview // *Genet. Med.* 2013;15(9):673-683. DOI: 10.1038/gim.2013.28.
7. Klockgether T. Update on degenerative ataxias // *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(4):339-345. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834875ba.
8. Hereditary ataxias: dominant. URL: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html> (дата обращения: 10.05.2023).
9. Park J.Y., Joo K., Woo S.J. Ophthalmic manifestations and genetics of the polyglutamine autosomal dominant spinocerebellar ataxias: a review // *Front. Neurosci.* 2020;14:892. DOI: 10.3389/fnins.2020.00892
10. Anheim M., Tranchant C., Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias // *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):636-646. DOI: 10.1056/NEJMr1006610.

REFERENCES

1. Lipponen J., Helisalmi S., Raivo J. et al. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *Neurol. Genet.* 2020;6(3):e440. DOI: 10.1186/s12883-021-02409-z.
2. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain.* 1907;30:545-567.
3. Greenfield J.G. *The Spinocerebellar Degenerations.* Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1954.
4. Harding A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1(8334):1151-1155. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9.
5. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Algorithm for diagnosing hereditary ataxias. *Nervous Diseases.* 2012;1:7-12. (In Russ.)
6. Jayadev S., Bird T.D. Hereditary ataxias: overview. *Genet. Med.* 2013;15(9):673-683. DOI: 10.1038/gim.2013.28.
7. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(4):339-345. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834875ba.
8. Hereditary ataxias: dominant. URL: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html> (accessed 10.05.2023).
9. Park J.Y., Joo K., Woo S.J. Ophthalmic manifestations and genetics of the polyglutamine autosomal dominant spinocerebellar ataxias: a review. *Front. Neurosci.* 2020;14:892. DOI: 10.3389/fnins.2020.00892
10. Anheim M., Tranchant C., Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):636-646. DOI: 10.1056/NEJMr1006610.

11. Rossi M., Anheim M., Durr A. et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias // *Mov. Disord.* 2018;33(7):1056-1076. DOI: 10.1002/mds.27415.
12. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study // *Brain.* 2009;132(6):1577-1588. DOI: 10.1093/brain/awp056.
13. Musselman K.E., Stoyanov C.T., Marasigan R. et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review // *Neurology.* 2014;82(1):80-89. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c.
14. Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies // *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-183. DOI: 10.1159/000358801.
15. Mundwiler A., Shakkottai V.G. Autosomal-dominant cerebellar ataxias // *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:173-185. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00012-9.
16. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
17. Sullivan R., Yau W.Y., O'Connor E., Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update // *J. Neurol.* 2019;266(2):533-544. DOI: 10.1007/s00415-018-9076-4.
18. Гольдфарб Л.Г., Платонов Ф.А. Генетическая идентификация, клинические особенности и распространение спиноцереbellарной атаксии первого типа в Республике Саха (Якутия) // *Сибирские исследования.* 2019;2(2):12-25. DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r.
19. Platonov F.A., Tyryshkin K., Tikhonov D.G. et al. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with highincidence spinocerebellar ataxia type 1 // *Neurogenetics.* 2016;17(3):179-185. DOI: 10.1007/s10048-016-0481-5
20. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
21. Кириленко Н.Б. Особенности нозологического спектра и клинико-генетических характеристик наследственных болезней нервной системы в городах Волгоград и Волжский: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 28 с.
22. Барышникова Н.В., Дадали Е.Л., Окунева Е.Г. и др. Наследственные болезни нервной системы в популяции Владимирской области // *Генетика.* 2002;3:400-406.
23. Проскокова Т.Н., Иллариошкин С.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2019. 332 с.
24. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцереbellарных атаксий в Республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2009. 171 с.
25. Salman M.S. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches // *Cerebellum.* 2018;17(1):4-11. DOI: 10.1007/s12311-017-0885-2.
26. Jin D.K., Oh M.R., Song S.M. et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia // *J. Neurol.* 1999;246(3):207-210. DOI: 10.1007/s004150050335.
27. Orozco Diaz G., Nodarse Fleites A., Cordovés Sagaz R., Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: 11. Rossi M., Anheim M., Durr A. et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. *Mov. Disord.* 2018;33(7):1056-1076. DOI: 10.1002/mds.27415.
12. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain.* 2009;132(6):1577-1588. DOI: 10.1093/brain/awp056.
13. Musselman K.E., Stoyanov C.T., Marasigan R. et al. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology.* 2014;82(1):80-89. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c.
14. Ruano L., Melo C., Silva M.C., Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-183. DOI: 10.1159/000358801.
15. Mundwiler A., Shakkottai V.G. Autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;147:173-185. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00012-9.
16. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
17. Sullivan R., Yau W.Y., O'Connor E., Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J. Neurol.* 2019;266(2):533-544. DOI: 10.1007/s00415-018-9076-4.
18. Goldfarb L.G., Platonov F.A. Genetic identification, clinical features and prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in the Republic of Sakha (Yakutia). *Siberian Research.* 2019;2(2):12-25. DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r. (In Russ.)
19. Platonov F.A., Tyryshkin K., Tikhonov D.G. et al. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with highincidence spinocerebellar ataxia type 1. *Neurogenetics.* 2016;17(3):179-185. DOI: 10.1007/s10048-016-0481-5
20. Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. (2006). *Hereditary Ataxias and Paraplegias.* M.: MEDpress-inform. 416 p. (In Russ.)
21. Kirilenko N.B. (2004). Features of the nosological spectrum and clinical and genetic characteristics of hereditary diseases of the nervous system in the cities of Volgograd and Volzhsky: Cand. Sci. (Med.) thesis. Moscow. 28 p. (In Russ.)
22. Baryshnikova N.V., Dadali E.L., Okuneva E.G. et al. Hereditary diseases of the nervous system in the population of the Vladimir region. *Genetics.* 2002;3:400-406. (In Russ.)
23. Proskokova T.N., Illarioshkin S.N. (2019). *Hereditary Diseases of the Nervous System in the Khabarovsk Territory.* Khabarovsk. 332 p. (In Russ.)
24. Mingazova E.Z. (2009). Clinical, epidemiological and molecular-genetic study of advanced spinocerebellar ataxias in the Republic of Bashkortostan: Cand. Sci. (Med.) thesis. Ufa. 171 p. (In Russ.)
25. Salman M.S. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches. *Cerebellum.* 2018;17(1):4-11. DOI: 10.1007/s12311-017-0885-2.
26. Jin D.K., Oh M.R., Song S.M. et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia. *J. Neurol.* 1999;246(3):207-210. DOI: 10.1007/s004150050335.

- clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba // *Neurology*. 1990;40(9):1369-1375. DOI: 10.1212/wnl.40.9.1369.
28. Hekman K.E., Gomez C.M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(5):554-561. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308421.
29. Ohata T., Yoshida K., Sakai H. et al. A -16C>T substitution in the 5' UTR of the *puratrophin-1* gene is prevalent in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano // *J. Hum. Genet.* 2006;51(5):461-466. DOI: 10.1007/s10038-006-0385-6.
30. Bahl S., Viridi K., Mittal U. et al. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population // *Ann. Hum. Genet.* 2005;69(5):528-534. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x.
31. Choubtum L., Witoonpanich P., Hanchaiphiboolkul S. et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: a Thai multicentre study // *BMC Neurol.* 2015;15:166. DOI: 10.1186/s12883-015-0425-y.
32. van Prooijje T., Ibrahim N.M., Azmin S., van de Warrenburg B. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;92:112-118. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2021.10.023.
33. Bettencourt C., Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives // *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:35. DOI: 10.1186/1750-1172-6-35.
34. Bettencourt C., Fialho R.N., Santos C. et al. Segregation distortion of wild-type alleles at the Machado-Joseph disease locus: a study in normal families from the Azores islands (Portugal) // *J. Hum. Genet.* 2008;53(4):333-339. DOI: 10.1007/s10038-008-0261-7.
35. Sumathipala D.S., Abeysekera G.S., Jayasekara R.W. et al. Autosomal dominant hereditary ataxia in Sri Lanka // *BMC Neurol.* 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-2377-13-39.
36. Chuluunbat M., Tsagaankhuu D., Tang S.C., Enkhsaikhan L. First report of a Mongolian family with spinocerebellar ataxia type I // *J. Formos. Med. Assoc.* 2019;118(5):951-952. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.02.003.
37. Jayadev S., Michelson S., Lipe H., Bird T. Cambodian founder effect for spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) // *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):110-113. DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.006.
38. Lau K.K., Lam K., Shiu K.L. et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis // *Hong Kong Med. J.* 2004;10(4):255-259.
39. Synofzik M., Puccio H., Mochel F., Schöls L. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies // *Neuron*. 2019;101(4):560-583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
40. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge // *J. Neurochem.* 2013;126(1):11-20. DOI: 10.1111/jnc.12215.
41. Hadjivassiliou M., Martindale J., Shanmugarajah P. et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospec-
27. Orozco Diaz G., Nodarse Fleites A., Cordovés Sagaz R., Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology*. 1990;40(9):1369-1375. DOI: 10.1212/wnl.40.9.1369.
28. Hekman K.E., Gomez C.M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015;86(5):554-561. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308421.
29. Ohata T., Yoshida K., Sakai H. et al. A -16C>T substitution in the 5' UTR of the *puratrophin-1* gene is prevalent in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano. *J. Hum. Genet.* 2006;51(5):461-466. DOI: 10.1007/s10038-006-0385-6.
30. Bahl S., Viridi K., Mittal U. et al. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population. *Ann. Hum. Genet.* 2005;69(5):528-534. DOI: 10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x.
31. Choubtum L., Witoonpanich P., Hanchaiphiboolkul S. et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: a Thai multicentre study. *BMC Neurol.* 2015;15:166. DOI: 10.1186/s12883-015-0425-y.
32. Van Prooijje T., Ibrahim N.M., Azmin S., van de Warrenburg B. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;92:112-118. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2021.10.023.
33. Bettencourt C., Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:35. DOI: 10.1186/1750-1172-6-35.
34. Bettencourt C., Fialho R.N., Santos C. et al. Segregation distortion of wild-type alleles at the Machado-Joseph disease locus: a study in normal families from the Azores islands (Portugal). *J. Hum. Genet.* 2008;53(4):333-339. DOI: 10.1007/s10038-008-0261-7.
35. Sumathipala D.S., Abeysekera G.S., Jayasekara R.W. et al. Autosomal dominant hereditary ataxia in Sri Lanka. *BMC Neurol.* 2013;13:39. DOI: 10.1186/1471-2377-13-39.
36. Chuluunbat M., Tsagaankhuu D., Tang S.C., Enkhsaikhan L. First report of a Mongolian family with spinocerebellar ataxia type I. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019;118(5):951-952. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.02.003.
37. Jayadev S., Michelson S., Lipe H., Bird T. Cambodian founder effect for spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):110-113. DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.006.
38. Lau K.K., Lam K., Shiu K.L. et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis. *Hong Kong Med. J.* 2004;10(4):255-259.
39. Synofzik M., Puccio H., Mochel F., Schöls L. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies. *Neuron*. 2019;101(4):560-583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
40. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J. Neurochem.* 2013;126(1):11-20. DOI: 10.1111/jnc.12215.

- tive evaluation of 1500 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88(4):301-309. doi: 10.1136/jnnp-2016-314863.
42. Cheng H.L., Shao Y.R., Dong Y. et al. Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with autosomal recessive cerebellar ataxias // *Transl. Neurodegener.* 2021;10(1):40. DOI: 10.1186/s40035-021-00264-z.
 43. Synofzik M., Smets K., Mallaret M. et al. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: a large multi-centre study // *Brain*. 2016;139(5):1378-1393. DOI: 10.1093/brain/aww079.
 44. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А. и др. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):74-82. DOI: 10.17116/jnevro201911909174.
 45. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристика и ДНК-диагностика // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(10):58-63.
 46. Rudenskaya G.E., Marakhonov A.V., Shchagina O.A. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 4 with PNKP common "Portuguese" and novel mutations in two Belarusian families // *J. Pediatr. Genet.* 2019;8(2):58-62. DOI: 10.1055/s-0039-1684008
 47. Ильченко С.И., Кореньюк Е.С., Самойленко И.Г. и др. Клинический случай синдрома Луи-Бар в сочетании с эпилепсией у подростка // *Международ. неврол. журн.* 2015;6(76):188-192.
 48. Голоусенко И.Ю. Необычные кожные проявления при атаксии-телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар) // *Фарматека*. 2016;S2:14-16.
 41. Hadjivassiliou M., Martindale J., Shanmugarajah P. et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017;88(4):301-309. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314863.
 42. Cheng H.L., Shao Y.R., Dong Y. et al. Genetic spectrum and clinical features in a cohort of Chinese patients with autosomal recessive cerebellar ataxias. *Transl. Neurodegener.* 2021;10(1):40. DOI: 10.1186/s40035-021-00264-z.
 43. Synofzik M., Smets K., Mallaret M. et al. SYNE1 ataxia is a common recessive ataxia with major non-cerebellar features: a large multi-centre study. *Brain*. 2016;139(5):1378-1393. DOI: 10.1093/brain/aww079.
 44. Nuzhnyi E.P., Abramychcheva N.Yu., Klyushnikov S.A. et al. Diagnostic algorithm for autosomal recessive ataxia. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):74-82. DOI: 10.17116/jnevro201911909174. (In Russ.)
 45. Rudenskaya G.E., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical-genetic characteristics and DNA diagnostic. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(10):58-63. (In Russ.)
 46. Rudenskaya G.E., Marakhonov A.V., Shchagina O.A. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 4 with PNKP common "Portuguese" and novel mutations in two Belarusian families. *J. Pediatr. Genet.* 2019;8(2):58-62. DOI: 10.1055/s-0039-1684008.
 47. Ilchenko S.I., Koreniuk Ye.S., Samoilenko I.G. et al. A clinical case of Louis-Bar syndrome in epileptic adolescent. *International Neurological Journal*. 2015;6(76):188-192. (In Russ.)
 48. Golousenko I.Yu. Unusual skin manifestations of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Pharmateka*. 2016;S2:14-16. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамовских Лейла Эхтибаровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-2065-2570.

Пилипенко Павел Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Максимова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9094-1714.

ABOUT THE AUTHORS

Leila E. Abramovskikh – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2065-2570.

Pavel I. Pilipenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Head, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Mikhail I. Voevoda – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Julia V. Maksimova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9094-1714.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

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 предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет 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.

