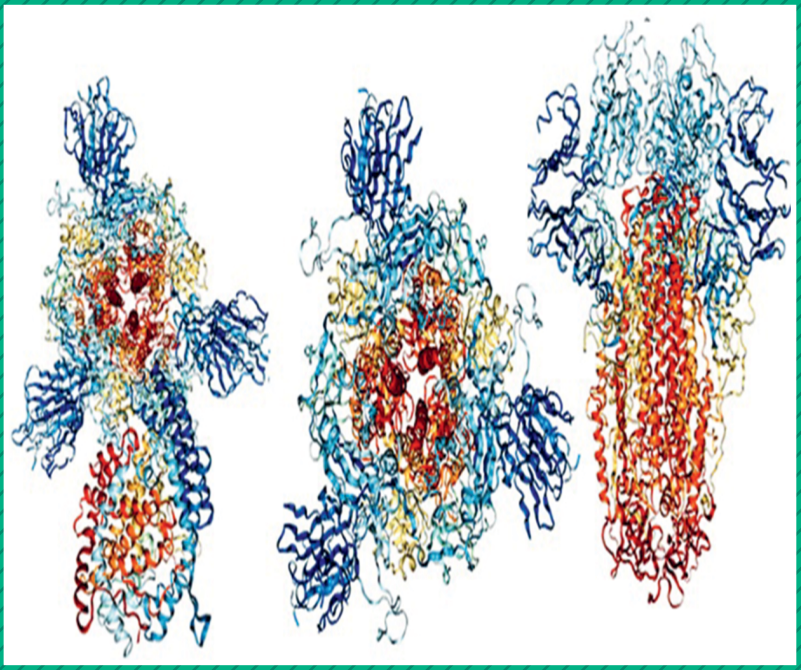
ISSN 2658-6584
eISSN 2658-6576

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2024
Volume 9
1

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2024, VOLUME 9, N 1 SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Рецензируемый
научно-практический журнал
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Издатели, учредители:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2),
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

*Журнал входит в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).*

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014

Проект-макет: Титова Л.А.
Layout project: Titova L.A.

Электронная версия / Electronic version
http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, http://elibrary.ru

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)
Titova L.A. (Commissioning Editor)
Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru

Address for correspondence:
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55, e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу: avas7@mail.ru, https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research
Please send articles to: avas7@mail.ru, https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 13. Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 23. Дата выхода 19.04.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation.
Order 23. Release date 19.04.2024.

2024, ТОМ 9, № 1 НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ | CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL PAPERS

ОБЗОРЫ

REVIEWS

ЛЕКЦИИ

ИНФОРМАЦИЯ

LECTURES

INFORMATION

DOI: 10.56871/RBR.2024.18.55.001
УДК 616-08-031.84

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

© Одилжон Обидович Исмати[1], Евгений Владимирович Зиновьев[2, 3], Денис Валерьевич Костяков[2, 4], Евгения Валерьевна Ермилова[2], Тамара Зауровна Гогохия[2], Владимир Олегович Сидельников фон Ессен[2], Анна Витальевна Костякова[2], Анастасия Григорьевна Васильева[3]

[1] Самаркандский медицинский университет. 140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Тимура, 18
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 192242, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[4] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. E-mail: kosdv@list.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5687-7168 SPIN: 9966-5821

Для цитирования: Исмати О.О., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Ермилова Е.В., Гогохия Т.З., Сидельников фон Ессен В.О., Костякова А.В., Васильева А.Г. Патогенетическое обоснование физиотерапевтических методик обезболивания после эндопротезирования молочных желез // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 5–12. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.18.55.001

Поступила: 07.11.2023 **Одобрена: 28.12.2023** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. ***Введение.*** Аугментация молочных желез является наиболее частым эстетическим хирургическим вмешательством. Однако эндопротезирование с использованием силиконовых имплантов зачастую сопровождается рядом негативных последствий в послеоперационном периоде, связанных в том числе с выраженным болевым синдромом. Одним из возможных путей решения данной проблемы является внутримышечное введение ботулотоксина с последующим использованием электромагнитного воздействия в области эндопротезирования. ***Цель исследования*** — оценить эффективность комбинированного применения внутримышечного введения ботулотоксина с последующим использованием электромагнитного воздействия с целью снижения выраженности болевого синдрома у пациенток после аугментации молочных желез. ***Материалы и методы.*** Исследование основано на результатах обследования 89 лиц женского пола, перенесших эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами. Все женщины были разделены на 4 группы с учетом подхода к использованию ботулотоксина типа А и электромагнитного поля с частотой 448 кГЦ. В ходе наблюдения оценивали интенсивность болевого синдрома интраоперационно, а также в раннем и позднем послеоперационных периодах. ***Результаты исследования.*** Установлено, что курс электрофизиологического воздействия препаратом INDIBA, проводимый в первую неделю после эстетического эндопротезирования молочных желез, существенно повышает эффективность обезболивающего действия ботулотоксина. Частота и выраженность легкого болевого синдрома в этой подгруппе пациенток на 1-е и 2-е сутки оказывается меньше на 51,7% ($p < 0{,}01$) и на 41,8% ($p < 0{,}01$) по сравнению с результатами использования лишь ботулотоксина. Статистический расчет позволил выявить сильную связь между курсовым использованием электрофизиологического воздействия INDIBA после введения ботулотоксина с выраженностью болевого синдрома на 1-е, 2-е и 7-е сутки реабилитационного периода после эндопротезирования молочных желез ($p < 0{,}01$). ***Заключение.*** Предложенный комплекс реабилитационных мероприятий после эстетического эндопротезирования молочных желез оказывает статистически значимый патогенетически обоснованный выраженный и длительный обезболивающий эффект в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: аугментация молочных желез, эндопротезирование, болевой синдром, ботулотоксин, электрофизиологическое воздействие

PATHOGENETIC RATIONALE FOR PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS FOR PAIN RELIEF AFTER BREAST ENDOPROSTHETICS

© Odiljon O. Ismati[1], Evgeniy V. Zinoviev[2, 3], Denis V. Kostyakov[2, 4], Evgenia V. Ermilova[2], Tamara Z. Gogokhiya[2], Vladimir O. Sidelnikov von Essen[2], Anna V. Kostyakova[2], Anastasia G. Vasilyeva[3]

[1] Samarkand State Medical University. Amir Timur str., 18, Samarkand, Uzbekistan, 140100
[2] Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. Budapestskaya str., 3, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 192242
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[4] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7-9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher in the Department of thermal injuries Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. E-mail: kosdv@list.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5687-7168 SPIN: 9966-5821

For citation: Ismati OO, Zinoviev EV, Kostyakov DV, Ermilova EV, Gogokhiya TZ, Sidelnikov von Essen VO, Kostyakova AV, Vasilyeva AG. Pathogenetic rationale for physiotherapeutic methods for pain relief after breast endoprosthetics. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):5-12. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.18.55.001

Received: 07.11.2023 **Revised: 28.12.2023** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. ***Introduction.*** Breast augmentation is the most common aesthetic surgical intervention. However, endoprosthetics using silicone implants is often accompanied by a number of negative consequences in the postoperative period, including severe pain. One of the possible ways to solve this problem is the intramuscular injection of botulinum toxin followed by the use of electromagnetic influence in the field of endoprosthetics. ***Purpose of the study:*** to evaluate the effectiveness of the combined use of intramuscular injection of butolotoxin followed by the use of electromagnetic influence in order to reduce the severity of pain in patients after breast augmentation. ***Materials and methods.*** The study is based on the results of a survey of 89 females who underwent breast replacement with silicone implants. All women were divided into 4 groups, taking into account the approach to the use of botulinum toxin type A and an electromagnetic field with a frequency of 448 kHz. During the observation, the intensity of the pain syndrome was assessed intraoperatively, as well as in the early and late postoperative periods. ***Results of the study.*** It was found that a course of electrophysiological effects with INDIBA, carried out in the first week after aesthetic endoprosthetics of the mammary glands, significantly increases the effectiveness of the analgesic effect of botulinum toxin. The frequency and severity of mild pain in this subgroup of patients on days 1 and 2 is less by 51.7% ($p < 0.01$) and 41.8% ($p < 0.01$) compared to the results using only botulinum toxin. Statistical calculations revealed a strong connection between the course of use of the electrophysiological effect of INDIBA after the administration of botulinum toxin with the severity of pain on the 1st, 2nd and 7th day of the rehabilitation period after breast replacement ($p < 0,01$). ***Conclusion.*** The proposed set of rehabilitation measures after aesthetic endoprosthetics of the mammary glands has a statistically significant, pathogenetically substantiated, pronounced and long-lasting analgesic effect in the postoperative period.

Keywords: mammary gland augmentation, endoprosthetics, pain syndrome, butolotoxin, electrophysiological effect

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическая операция, предусматривающая установку силиконовых имплантов в ткани груди и молочной железы с целью увеличения их объема и улучшения формы, считается одной из самых часто выполняемых пластическими хирургами [9]. Медицинские изделия в виде имплантов молочных желез, содержащих гидрогель силикона, вошли в рутинную практику хирургов и наиболее часто используются в настоящее время у женщин при увеличивающей маммопластике [13].

Накапливаются сведения, что эндопротезирование груди силиконовыми имплантами сопряжено с рядом негативных последствий в послеоперационном периоде, вплоть до развития осложнений [4].

Имеются также данные о том, что в послеоперационном периоде после аугментации молочных желез с использованием

силиконовых имплантов у женщин констатируется болевой синдром различной степени выраженности, имеющий связь с объемом установленных имплантов и возрастом пациенток. Закономерно, что клинические проявления болевого синдрома после операции на груди сопровождаются страхом, чувством нехватки воздуха, невозможностью вдохнуть полной грудью, одышкой, тахикардией, подъемом артериального давления, различными вегетативными проявлениями [3].

Болевой синдром является характерным спутником послеоперационного периода после аугментации молочных желез, при этом его проявления существенно нарушают качество жизни и снижают позитивное восприятие даже отличного эстетического эффекта, удовлетворенность женщин после данного вида вмешательства [14].

При целенаправленной оценке интенсивности и выраженности болевых ощущений в послеоперационном периоде после различных хирургических операций на молочной железе было установлено, что после редукционной маммопластики и классической мастэктомии их частота соответствует 20 и 30% соответственно, в случаях мастэктомии с последующей реконструкцией с использованием импланта — до 52% наблюдений [1].

К развитию послеоперационной боли в области молочной железы приводит прямая травматизация нервных стволов (при разрезах тканей, наложении узловых швов), локализующихся в непосредственной близости от операционного поля с учетом хирургического доступа, а также их вторичная травматизация при формировании отека, воспалительной реакции в области вмешательства, в результате в сроки 1–7 суток после операции возникает стойкий болевой синдром в зоне соответствующей иннервации [10, 15].

В ходе углубленных исследований было продемонстрировано, что остро возникшая интенсивная боль после операции на молочной железе и установки имплантов является облигатным фактором развития хронического болевого синдрома в послеоперационном периоде [11, 12]. Для предотвращения такого порочного пути и снижения острой боли после маммопластики целесообразно использовать весь арсенал средств купирования болевого синдрома в этот период [2, 7].

Развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде после хирургической аугментации молочных желез выявляется у двух из трех женщин, перенесших вмешательство, при этом боли значимо снижают качество жизни реконвалесценток и их удовлетворенность от операции. Очевидно, что мероприятия, направленные на снижение его интенсивности, имеют патогенетическую направленность и весьма важны в перечне комплекса мероприятий реабилитации.

После эстетического эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантами целью мероприятий по реабилитации признаются скорейшая трудовая и социальная адаптация, повышение качества жизни реконвалесценток.

Важная роль в перечне методов и способов реабилитации после хирургического эндопротезирования молочных желез принадлежит полноценному обезболиванию и полному купированию болевого синдрома в послеоперационном периоде после подобных операций на молочной железе [2]. Именно исчерпывающее послеоперационное обезболивание купирует типовой патологический процесс — стресс-ответ на операционную травму, что в результате значимо снижает частоту гнойно-воспалительных осложнений, гематом и сером, дыхательных расстройств и других осложнений, существенно нарушающих качество жизни и удовлетворенность от выполненного эстетического вмешательства.

С целью обеспечения реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде, профилактики и купирования болевого синдрома после аугментации груди силиконовыми имплантами целесообразно использование методов физиотерапии, в частности микротоковое воздействие. Показано, что микротоковая терапия способствует улучшению внутриклеточных процессов, оказывает противовоспалительное действие, нормализует гидробаланс, увеличивает синтез и накопление макроэргических соединений. С учетом того факта, что боль в зоне хирургической операции опосредована развитием воспалительной реакции, в идеальных условиях — стерильного асептического воспаления, вызванного неизбежным разрушением клеточных компартментов и мембран. Именно эти продукты, содержащие арахидоновую кислоту и ее метаболиты-фосфолипиды, наряду с медиаторами воспаления приводят к неизбежной воспалительной реакции, отеку и типовым нарушениям микроциркуляции. Микротоковая терапия в этих случаях имеет выраженное патогенетическое значение, оказывая противовоспалительное действие, купируя нарушения микроциркуляции в тканях в зоне операции [5, 6].

В последние годы для ускоренного купирования воспалительных изменений тканей и болевого синдрома в послеоперационном периоде предложено использование электромагнитного воздействия частотой 448 кГц, которая активизирует ионный обмен, в результате чего естественные регенерационные процессы в клетках протекают значительно эффективнее. Такие физиотерапевтические аппараты обеспечивают в послеоперационном периоде восстановление электрического потенциала клеточной мембраны, улучшают ее проницаемость, активируют выработку коллагена, улучшают микроциркуляцию и трофику тканей, оказывают противоотечный эффект, способствуют реорганизации гематом, а также пролиферации стволовых клеток [8]. Указанные свойства представляются весьма значимыми для достижения целей реабилитации после эндопротезирования груди и нуждаются в изучении.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность комбинированного применения внутримышечного введения ботулотоксина с последующим использованием электромагнитного воздействия с целью снижения выраженности болевого синдрома у пациенток после аугментации молочных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа в рамках настоящего диссертационного исследования запланирована и выполнена в период 2023–2024 гг. на кафедре хирургических болезней № 2 лечебного факультета Самаркандского государственного медицинского университета.

Сбор материала для формирования групп клинических наблюдений осуществлен в период 2021–2024 гг. в отделении пластической хирургии клиники «Relax Med Servis», Самарканд, Республика Узбекистан.

В группы наблюдения были включены 89 женщин, перенесших эстетическое эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами.

Условиями (критериями) включения в настоящее исследование считали: возраст от 25 до 50 лет, наличие клинически значимой гипомастии, асимметрии молочных желез, отсутствие ранее операций в области груди и молочных желез, добровольное согласие пациентки на участие в научном исследовании по оценке эффективности реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде.

Условиями (критериями) исключения из исследования являлись: возраст до 25 и более 50 лет, наличие хронических инфекционных заболеваний, а также их обострение, ишемическая болезнь сердца, обструктивные заболевания легких, дыхательная недостаточность любой степени, кожные инфекционные и неинфекционные заболевания в области груди, гипер- и гипокоагуляция, ВИЧ, перенесенные гепатиты В, С, туберкулез, беременность любого срока, лактация, использование кардиостимуляторов, тромбофлебит, отказ от добровольного согласия на участие в научном исследовании по оценке эффективности реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде.

В группу клинических наблюдений № 1 были включены 23 женщины (25,8%), перенесшие эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами, у которых за 14 суток до вмешательства осуществляли введение в *musculus pectoralis major* препарата ботулотоксина типа А для достижения ее денервации и предотвращения болевого синдрома после вмешательства.

В группу клинических наблюдений № 2 были включены 24 женщины (26,9%), также перенесшие эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами и введение в *musculus pectoralis major* препарата ботулотоксина типа А за 14 суток до вмешательства с целью ее денервации и предотвращения болевого синдрома, при этом в данной группе в период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-е сутки послеоперационного периода дополнительно осуществляли физиотерапевтическое воздействие аппаратом INDIBA — электромагнитным полем частотой 448 кГц.

В группу клинических наблюдений № 3 были включены 22 женщины (24,7%), также перенесшие эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами и введение в *musculus pectoralis major* за 14 суток до вмешательства эквивалентного объема плацебо — 0,9% раствора натрия хлорида, а также в период 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-е сутки послеоперационного периода им проводили физиотерапевтическое воздействие аппаратом INDIBA — электромагнитным полем частотой 448 кГц.

В группу клинических наблюдений № 4 были включены 20 женщин (22,4%), также перенесших эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами и введение в *musculus pectoralis major* за 14 суток до вмешательства эквивалентного объема плацебо — 0,9% раствора натрия хлорида. Физиотерапевтическое воздействие аппаратом INDIBA — электромагнитным полем частотой 448 кГц не выполнялось по организационным причинам.

Группу клинических наблюдений № 1 считали контрольной.

С целью достижения денервации и обездвиживания *musculus pectoralis major* и уменьшения интенсивности болевого синдрома в ранние сроки после операции по хирургической аугментации молочных желез за 14 суток до вмешательства пациенткам 1-й и 2-й групп (всего 47 наблюдений) внутримышечно в указанную мышцу, в десяти условных секторах мышцы, соответствовавших точкам введения, вводили препарат ботулотоксина типа А «Ботокс» по 200 ЕД (100 Ед справа и слева) в концентрации 1:25 (1 мл препарата в 25 мл 0,9% натрия хлорида) не более 2,5 мл в одну точку введения (по Ермиловой Е.В. и др., 2022). Пациенткам групп 3 и 4 (всего 42 наблюдения) вводился по той же схеме эквивалентный объем плацебо — 0,9% натрия хлорида.

В послеоперационном периоде у пациенток 3-й и 4-й групп (всего 42 наблюдения) для ускоренной реабилитации и восстановления тканей использовали физиотерапевтическое воздействие аппаратом INDIBA active 801 (Испания). Предназначен для воздействия на кожу и мышечные волокна. Рекомендован для работы с поверхностными тканями, обильно снабженными сосудами. Аппарат обеспечивает восстановление электрического потенциала клеточной мембраны, улучшение проницаемости клеточной мембраны, восстановление и поддержание нормальной клеточной физиологии, активацию выработки коллагена, улучшение микроциркуляции и трофики тканей. Использование прибора имело три противопоказания: беременность, использование кардиостимуляторов, тромбофлебит, которые были внесены в критерии исключения.

Использованный режим работы прибора у женщин в послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез обеспечивает воздействие методом радиочастотной клеточной электротерапии на частоте 448 кГц. Он применялся в первую неделю после операции, ежедневно, на область груди, экспозиция 15 минут.

После операции в первую неделю ежедневно, во вторую неделю через день, а также на 15-е и 30-е сутки, и 3, 6, 9, 12 месяцев спустя во время контрольных осмотров и обследований анализировали общее состояние реконвалесценток, интенсивность болевого синдрома, наличие и выраженность дыхательных расстройств, возможность активизации, трудо- и работоспособность.

С целью оценки интенсивности болевого синдрома интраоперационно (анамнестически) и в послеоперационном периоде на 1, 2, 3, 7, 14-е сутки, через 1, 3 и 6 месяцев после вмешательства использовали анкету-опросник числовой шкалы боли (Numeric Pain Scale), предложенную McCaffery M. и Beebe A. в 1993 г., позволяющую оценить интенсивность болевых ощущений в баллах от 0 до 10. Величину 1–3 балла считали болевым синдромом легкой степени (неприятные болевые ощущения), 4–6 баллов — синдром средней степени (умеренная боль); величина 7–10 баллов соответствовала болевому синдрому высокой степени, сильной боли.

Полученные результаты обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интенсивность болевого синдрома в анализируемых подгруппах, а также в контрольной подгруппе пациенток в течение месяца после выполненного эстетического эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантами приводим в таблице 1, данные которой позволяют заключить, что среди подгруппы женщин, у которых введение ботулотоксина типа А сочеталось с курсом электрофизиологического воздействия, уже к исходу первых суток послеоперационного периода превалировал болевой синдром легкой и умеренной степени — в 76,4 и 11,3% наблюдений. Одновременно в тот же срок среди пациенток, получавших лишь ботулотоксин, частота легкого и умеренного болевого синдрома оказалась на 51,7% ниже ($p < 0,01$) и на 25,4% выше ($p < 0,05$) соответственно. В контрольной группе, где ботулотоксин не вводился, электрофизиологического воздействия не было, преобладал выраженный и умеренный болевой синдром — в 45,7 и 36,8% клинических наблюдений соответственно (табл. 1).

Одновременно в том же массиве клинических наблюдений на 2-е сутки после эстетического эндопротезирования молочных желез в подгруппе наблюдений, где реабилитационные мероприятия включали введение препарата ботулотоксина и электрофизиологическое воздействие, отсутствие болевого синдрома констатировано в 11,3% случаев, а боль легкой или умеренной интенсивности — у 74,5 и 11,1% пациенток соответственно. В тот же срок в группе сравнения, где использовался лишь ботулотоксин, частота легкого болевого синдрома оказалась на 41,8% меньше ($p < 0,01$), а умеренной боли — выше на 28,2% ($p < 0,05$). Как и в первые сутки, к исходу вторых в группе контроля, где использовали лишь плацебо без электрофизиологического воздействия, преобладал выраженный и умеренный болевые синдромы — соответственно в 32,6 и 43,6% случаев.

Спустя неделю послеоперационного периода болевой синдром в анализируемой группе пациенток, в реабилитационные мероприятия которых включали введение ботулотоксина и курс электрофизиологического воздействия, практически отсутствовал — 78,2% наблюдений. Малая интенсивность выявлялась в 21,8% случаев. В тот же срок в подгруппе пациенток, получавших только ботулотоксин перед операцией, случаи отсутствия болевого синдрома выявлялись на 21,9% реже ($p < 0,05$), при этом в 6,1% случаев отмечался болевой синдром умеренной интенсивности.

К исходу второй и четвертой недели послеоперационного периода в подгруппе женщин, получавших препарат ботулотоксина и курс электрофизиологического воздействия, полное отсутствие болевого синдрома отмечено соответственно в 89,2 и 94,5% случаев, что оказалось больше на 10,7 и 9,1% ($p > 0,05$) соответственно, чем в те же сроки в подгруппе женщин, получавших лишь ботулотоксин. Статистические различия в частоте и выраженности болевого синдрома слабой интенсивности в этих двух подгруппах пациенток на 14-е и 30-е сутки после операции также достигали соответственно 10,7% (величины параметров 21,5 и 10,8%) и 9,4% (величины параметров 14,9 и 5,5%), однако различия оказались также статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что курс электрофизиологического воздействия препаратом INDIBA, проводимый в первую неделю ежедневно, т.е. семь процедур после эстетического эндопротезирования молочных желез, существенно повышает эффективность обезболивающего действия введения препарата ботулотоксина типа А за 14 суток до вмешательства. Установлено, что при их совместном использовании частота и выраженность легкого болевого синдрома на 1-е и 2-е сутки оказывается меньше на 51,7% ($p < 0,01$) и на 41,8% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с результатами использования лишь ботулотоксина.

Патогенетически обусловленным фактором, обеспечивающим противовоспалительное и обезболивающее действие, раннюю реабилитацию, является использованное нами электрофизиологическое воздействие электромагнитного поля аппарата INDIBA. Установлено, что среди женщин, у которых введение ботулотоксина сочеталось с курсом электрофизиологического воздействия, уже к исходу первых суток превалировал болевой синдром легкой и умеренной степени — в 76,4 и 11,3% наблюдений. На вторые сутки после эстетического эндопротезирования молочных желез в этом же массиве пациенток отсутствие болевого синдрома констатировано в 11,3% случаев, а боль легкой или умеренной интенсивности — у 74,5 и 11,1% пациенток.

Спустя неделю в анализируемой группе пациенток, реабилитационные мероприятия у которых включали введение ботулотоксина и курс электрофизиологического воздействия, боль практически отсутствовала в 78,2% наблюдений, а малая ее интенсивность выявлялась в 21,8% случаев. К исходу второй и четвертой недели послеоперационного периода в подгруппе женщин, получавших препарат ботулотоксина и курс электрофизиологического воздействия, полное отсутствие болевого синдрома отмечено в 89,2 и 94,5% случаев соответственно.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что курс электрофизиологического воздействия препаратом INDIBA, проводимый в первую неделю после эстетического эндопротезирования молочных желез, существенно повышает

Таблица 1

Динамика болевого синдрома после аугментации груди с учетом электрофизиологической терапии в послеоперационном периоде

Table 1

Dynamics of pain after breast augmentation, taking into account electrophysiological therapy in the postoperative period

Срок, сут. Duration, days	Курс процедур INDIBA / INDIBA treatment course	Частота выявления болевого синдрома, % / Frequency of detection of pain syndrome, %			
		нет / no	легкого / slight	умеренного / moderate	выраженного / severe
1	Есть, без ботулотоксина / Yes, without botulinum toxin	5,8	24,7	36,7	32,8
	Есть, на фоне ботулотоксина / Yes, with botulinum toxin	4,6	76,4	11,3	7,7
	Нет / No	0	17,5	36,8	45,7
2	Есть, без ботулотоксина / Yes, without botulinum toxin	8,9	32,7	39,3	19,1
	Есть, на фоне ботулотоксина / Yes, with botulinum toxin	11,3	74,5	11,1	3,1
	Нет / No	0	23,8	43,6	32,6
7	Есть, без ботулотоксина / Yes, without botulinum toxin	56,3	37,6	6,1	0
	Есть, на фоне ботулотоксина / Yes, with botulinum toxin	78,2	21,8	0	0
	Нет / No	34,7	38,4	26,9	0
14	Есть, без ботулотоксина / Yes, without botulinum toxin	78,5	21,5	0	0
	Есть, на фоне ботулотоксина / Yes, with botulinum toxin	89,2	10,8	0	0
	Нет / No	61,2	38,8	0	0
30	Есть, без ботулотоксина / Yes, without botulinum toxin	85,1	14,9	0	0
	Есть, на фоне ботулотоксина / Yes, with botulinum toxin	94,5	5,5	0	0
	Нет / No	67,9	32,1	0	0

эффективность обезболивающего действия ботулотоксина. При комбинировании данных методов частота и выраженность легкого болевого синдрома на 1-е и 2-е сутки оказывается меньше на 51,7% ($p < 0,01$) и на 41,8% ($p < 0,01$) по сравнению с результатами использования лишь ботулотоксина. Статистический расчет позволил выявить сильную связь между курсовым использованием электрофизиологического воздействия INDIBA после введения ботулотоксина с выраженностью болевого синдрома на 1, 2 и 7-е сутки реабилитационного периода после эндопротезирования молочных желез ($p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. Адекватная аналгезия в раннем и позднем послеоперационных периодах после эндопротезирования молочных желез является основной задачей эстетической хирургии, обеспечивающей скорейшую трудовую и социальную адаптацию пациенток.

2. При комбинировании инъекционного введения ботулотоксина и электромагнитного поля аппарата INDIBA интенсивность болевого синдрома в течение первого месяца наблюдения более чем в 90% случаев относилась к легкой степени, что свидетельствует об исчерпывающей денервации *musculus pectoralis major*, сопровождающейся выраженным анальгетическим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные результаты убедительны в плане того, что предложенный комплекс реабилитационных

мероприятий после эстетического эндопротезирования молочных желез в виде парентерального внутримышечного введения препарата ботулотоксина, а также курса электрофизиологического воздействия электромагнитным полем оказывает выраженный и длительный обезболивающий эффект в послеоперационном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мантурова Н.Е., Карасев В.Е., Исмагилов А.Х. Болевой синдром после оперативного лечения рака молочной железы. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2022; 4: 35-40.
2. Овечкин А.М., Звижулева А.А. Послеоперационное обезболивание в пластической хирургии. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10(2): 82–96.
3. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Болевые синдромы в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии. 2009; 9: 80–9.
4. Щербинина Е.П., Олифриенко К.М., Гордова В.С. Грудные силиконовые имплантаты: к вопросу о послеоперационных осложнениях. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2020; 3: 89–99.
5. Fujiya H., Ogura Y., Ohno Y. Microcurrent electrical neuromuscular stimulation facilitates regeneration of injured skeletal muscle in mice. J. Sports Sci. Med. 2015; 2; 297–303.
6. Gabriel A., Sobota R., Gialich S. The use of Targeted MicroCurrent Therapy in postoperative pain management. Plast. Surg. Nurs. 2013; 33(1): 6–8.
7. Gerbeshagen H., Aduckath S. Pain intensity on the first day after surgery. Anesthesiology. 2013; 118: 934–44.
8. Hernández-Bule M.L., Paíno C.L., Trillo M.Á., Úbed A. Electric stimulation at 448 kHz promotes proliferation of human mesenchymal stem cells. Cell Physiol. Biochem. 2014; 34(5): 1741–55.
9. Johnson M. Breast implants: history, safety, and imaging. Radiol Technol. 2013; 84: 439–515.
10. Linderoth G., Kehlet H., Aasvang E.K. Neurophysiological characterization of persistent pain after laparoscopic inguinal hernia repair. Hernia. 2011; 15: 521–9.
11. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br. J. Anaesth. 2008; 101: 77–86.
12. Poleshuck E.L., Katz J., Andrus C.H. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. Pain. 2006; 7: 626–34.
13. Siggelkow W., Faridi A., Spiritus K. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. Biomaterials. 2003; 24: 1101–9.
14. Sperling M.L., Hoimyr H., Finnerup K. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. Eur. J. Pain. 2011; 15: 328–32.
15. Werner M.U., Kongsgaard U.E. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? BJA J. 2014; 113(1): 1–4.

REFERENCES

1. Manturova N.E., Karasev V.E., Ismagilov A.H. Bolevoj sindrom posle operativnogo lecheniya raka molochnoj zhelezy. [Pain syndrome after surgical treatment of breast cancer]. Plasticheskaya hirurgiya i esteticheskaya medicina. 2022; 4: 35–40. (in Russian).
2. Ovechkin A.M., Zvizhuleva A.A. Posleoperacionnoe obezbolivanie v plasticheskoj hirurgii. [Postoperative pain relief in plastic surgery]. Regional'naya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2016; 10(2): 82–96. (in Russian).
3. Odinak M.M., Zhivolupov S.A., Samarcev I.N. Bolevye sindromy v nevrologicheskoj praktike. [Pain syndromes in neurological practice]. Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2009; 9: 80–9. (in Russian).
4. Shcherbinina E.P., Olifrienko K.M., Gordova V.S. Grudnye silikonovye implantaty: k voprosu o posleoperacionnyh oslozhneniyah. [Breast silicone implants: on the issue of postoperative complications]. Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Ser.: Estestvennye i medicinskie nauki. 2020; 3: 89–9. (in Russian).
5. Fujiya H., Ogura Y., Ohno Y. Microcurrent electrical neuromuscular stimulation facilitates regeneration of injured skeletal muscle in mice. J. Sports Sci. Med. 2015; 2; 297–303. (in Russian).

6. Gabriel A., Sobota R., Gialich S. The use of Targeted MicroCurrent Therapy in postoperative pain management. Plast. Surg. Nurs. 2013; 33(1): 6–8.
7. Gerbeshagen H., Aduckath S. Pain intensity on the first day after surgery. Anesthesiology. 2013; 118: 934–44.
8. Hernández-Bule M.L., Paíno C.L., Trillo M.Á., Úbed A. Electric stimulation at 448 kHz promotes proliferation of human mesenchymal stem cells. Cell Physiol. Biochem. 2014; 34(5): 1741–55.
9. Johnson M. Breast implants: history, safety, and imaging. Radiol Technol. 2013; 84: 439–515.
10. Linderoth G., Kehlet H., Aasvang E.K. Neurophysiological characterization of persistent pain after laparoscopic inguinal hernia repair. Hernia. 2011; 15: 521–9.
11. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br. J. Anaesth. 2008; 101: 77–86.
12. Poleshuck E.L., Katz J., Andrus C.H. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. Pain. 2006; 7: 626–34.
13. Siggelkow W., Faridi A., Spiritus K. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. Biomaterials. 2003; 24: 1101–9.
14. Sperling M.L., Hoimyr H., Finnerup K. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. Eur. J. Pain. 2011; 15: 328–32.
15. Werner M.U., Kongsgaard U.E. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? BJA J. 2014; 113(1): 1–4.

DOI: 10.56871/RBR.2024.97.86.002
УДК 616-036.21+578.834.1+616.24-008.44+577.3

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗВИТИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ COVID-19

© Дмитрий Сергеевич Шилин[1, 2], Надежда Николаевна Кошовкина[2], Константин Геннадьевич Шаповалов[1, 2]

[1] Городская клиническая больница № 1. 672010, Российская Федерация, г. Чита, ул. Ленина, 8
[2] Читинская государственная медицинская академия. 672000, Российская Федерация, г. Чита, ул. Горького, 39а

Контактная информация: Дмитрий Сергеевич Шилин — врач анестезиолог-реаниматолог Городской клинической больницы № 1. E-mail: Untara100@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4665-1960 SPIN: 9520-5175

Для цитирования: Шилин Д.С., Кошовкина Н.Н., Шаповалов К.Г. Изменения гемодинамики при развитии дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 13–18. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.86.002

Поступила: 11.12.2023 **Одобрена: 15.01.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. ***Актуальность.*** Поиск эффективных предикторов тяжести течения COVID-19 является важной проблемой медицинской науки на современном этапе. В патогенезе тяжелого течения новой коронавирусной инфекции существенное значение имеют изменения состояния гемодинамики. ***Цель исследования*** — выявить изменения гемодинамики у пациентов с COVID-19 при прогрессирующей дыхательной недостаточности. ***Материалы и методы.*** Исследование выполнили у 100 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19. Проспективно пациенты были разделены на 2 группы с учетом развития тяжелой дыхательной недостаточности. В 1-ю группу вошли 50 пациентов, которым не потребовалась механическая вентиляция, во 2-ю вошли пациенты, которым либо проводилась на момент исследования механическая вентиляция, либо потребуется в будущем. Наблюдение осуществляли с помощью комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии. ***Результаты.*** У пациентов с прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 меньше значение ударного объема и индекса в 1,27 и 1,16 раз соответственно до прон-позиции, а также в 1,3 и 1,23 раза после прон-позиции соответственно по сравнению с больными группы благоприятного течения. Помимо этого, во 2-й группе показатель объемной скорости выброса в положении на спине меньше в 1,26, на животе в 1,22 раза. Податливость сосудистой стенки и реакция прекапилляров у пациентов, которым потребовалась механическая вентиляция легких, ниже в 1,19 и 1,81 раз соответственно до прон-позиции, а также в 1,28 и 2,04 раза соответственно после пронирования. ***Выводы.*** У пациентов с прогрессированием тяжелой дыхательной недостаточности на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 выявлены изменения ударного объема и индекса, объемной скорости выброса, податливости сосудистой стенки.

Ключевые слова: предикторы, дыхательная недостаточность, прон-позиция, COVID-19, гемодинамика

CHANGES OF HEMODYNAMICS DURING THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF COVID-19

© Dmitriy S. Shilin[1, 2], Nadezhda N. Koshovkina[2], Konstantin G. Shapovalov[1, 2]

[1] Municipal Clinical Hospital No. 1. Lenina str., 8, Chita, Russian Federation, 672010
[2] Chita State Medical Academy. Gorkogo str., 39A, Chita, Russian Federation, 672000

Contact information: Dmitriy S. Shilin — anesthesiologist-resuscitator City Clinical Hospital № 1. E-mail: Untara100@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4665-1960 SPIN: 9520-5175

For citation: Shilin DS, Koshovkina NN, Shapovalov KG. Changes of hemodynamics during the development of respiratory failure in patients with severe forms of COVID-19. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):13-18. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.86.002

Received: 11.12.2023 **Revised: 15.01.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. ***Background.*** The search for effective predictors of the severity of COVID-19 is an important problem in medical science at the present stage. In the pathogenesis of the severe course of a new coronavirus infection, changes in the state of hemodynamics are essential. ***Aim:*** to identify hemodynamic predictors of decompensated respiratory failure in patients with COVID-19. ***Materials and methods.*** The study was carried out on 100 patients of both sexes with community-acquired polysegmental viral-bacterial pneumonia against the background of COVID-19. Next, the patients were divided into 2 groups based on the development of severe respiratory failure. The 1st group included 50 patients who did not require mechanical ventilation, the second included patients who were either undergoing mechanical ventilation at the time of the study or will be undergoing it in the future. The studies were carried out using a complex of hardware-software non-invasive study of central hemodynamics using volumetric compression oscillometry. ***Results.*** In patients with progression of respiratory failure against the background of the new coronavirus infection COVID-19, the value of stroke volume and index is 1.27 and 1.16 times less before the prone position, as well as 1.3 and 1.23 times after the prone position according to compared with patients in the favorable group. In addition, in group 2, the volumetric ejection velocity in the supine position was 1.26 times less, and in the stomach position it was 1.22 times less. The compliance of the vascular wall and the reaction of precapillaries in patients who required mechanical ventilation were lower by 1.19 and 1.81 times before proning, and by 1.28 and 2.04 times after proning. ***Conclusions.*** In patients with progression of severe respiratory failure against the background of the new coronavirus infection COVID-19, changes in stroke volume and index, volumetric ejection velocity, and vascular wall compliance were identified.

Keywords: predictors, respiratory failure, prone position, COVID-19, hemodynamics

BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an extremely contagious disease produced in humans by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [15]. Due to mild symptoms and high contagiousness, the infection quickly spread throughout the world [14]. 81 percent of COVID-19 patients had cold-like symptoms and moderate pneumonia, 14 percent had severe respiratory syndrome, and 5 percent had critical respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction or failure; the overall fatality rate was 1%. [18]. Approximately 17 to 35% of hospitalized patients with COVID-19 are treated in the intensive care unit, most often due to hypoxemic respiratory failure and the development of ARDS, and between 29 and 91% of patients in intensive care units require invasive ventilation. [7]. More than 75% of patients hospitalized with COVID-19 require supplemental oxygen. [12, 17]. A number of risk factors for severe COVID-19 have been identified, among which the patient's age and comorbidity are of leading importance — factors that determine the prognosis of in-hospital mortality of hospitalized patients [2, 6]. Therefore, it is extremely important to research the pathophysiological features of patients, identify risk factors of disease progression, prognosticate severity for clinical diagnosis and early initiation of adequate treatment, which is crucial to improve the survival of critically ill patients.

AIM OF THE STUDY

To identify changes in hemodynamics in patients with COVID-19 with progressive respiratory failure.

MATERIALS AND METHODS

A prospective non-randomized study was performed in 100 patients. The study was performed in the City Clinical Hospital № 1 in Chita, Russian Federation. The investigation was carried out after approval by the local ethical committee of Chita State Medical Academy (protocol № 102 of 15.05.2020) according to the local treatment protocols.

The study was carried out in two stages. First, a hemodynamic study was performed in patients of both sexes with community-acquired polysegmental viral-bacterial pneumonia against the background of COVID-19, aged from 35 to 87 years, in intensive care units, with various types of respiratory support. The diagnosis was made according to the temporary methodological recommendations of the Provisional Guidelines of the Russian Ministry of Health on prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection COVID-19. The patients were diagnosed with at least 50% viral-induced involvement of lungs using chest computed tomography. The patients were prescribed the standard treatment according to the current version of the Provisional Guidelines of the Russian Ministry of Health on prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection COVID-19. During the study, patients at various stages of respiratory support were randomly recruited. Respiratory support through a face mask with a flow of 5–7 liters was provided for 40 patients, death was recorded in 8 of them. Non-invasive artificial pulmonary ventilation was performed in 41 patients, of which 23 died.Mechanical pulmonary ventilation was performed in 19 patients who subsequently died.

Next, the patients were divided into 2 groups based on the dynamics of respiratory failure (Table 1). The first group included

50 patients who did not require mechanical ventilation, the second group included patients who were either undergoing mechanical ventilation at the time of the study or would be undergoing it in the future. The need for mechanical ventilation during hospitalization was a sign of decompensation.

The non-inclusion criteria included neoplastic diseases, severe immunodeficiency, unstable hemodynamics, vasopressor infusion, signs of hypovolemia, uncontrolled hypertension (SBP above 200 mm Hg).

Hemodynamic studies of two groups of patients were performed using the integrated hard- and software system for non-invasive central hemodynamic study by volumetric compression oscillometry «KAP TsG Osm-Globus» (Russia).

The following sets of parameters were recorded: blood pressure, cardiac activity and vascular parameters. The first block included data on systolic (SBP), diastolic (DBP), mean (SBP), oscillometric 'true' systolic (OTSBP), pulse (pBP) and stroke (StBP) blood pressure, pulse blood pressure velocity (PBPV). The second set consisted of indicators of pulse, cardiac output (CO) and cardiac index (CI), stroke volume (SV) and stroke index (SI), volume ejection rate (VER), left ventricular contractile power (LVCP) and energy expenditure (EE) per 1 liter of cardiac output per minute. The third block was presented by the linear blood flow rate (LBFR) and pulse wave velosity (PWV), vascular compliance (VC), total peripheral resistance (TPR) and normalized peripheral resistance (NPR) as well as NPR actual/NPR estimated ratio (FS). All parameters were obtained from the software and hardware readings and calculated according to the instructions. The indicators recorded in patients in the laying position belong to the 1st group of parameters, the data recorded on the stomach belong to the 2nd group.

The authors followed the International Committee of Medical Journal Editors (IC MJE) guidelines and the Statistical Analysis and Methods in the Published Literature (SAMPL) guidelines when conducting statistical analyses. The normality of the distribution of characteristics was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Taking into account the distribution of characteristics that differed from normal in all studied groups, the data obtained were presented as the median, first and third quartiles: Me (Q1; Q3). To compare two independent groups on one quantitative characteristic, the Mann–Whitney test (U) was used. Nominal data were described with absolute values and percentages. Comparisons of nominal study data were made using Pearson's χ^2 test. For small samples, preference was given to the Pearson chi-square test with likelihood adjustment. If the number of expected observations in at least one cell of the four-field table was less than 10, the chi-square test with Yates' correction for continuity was used to compare two independent groups of nominal data. If the number of expected observations in at least one of the cells of the four-field table was less than 5, Fisher's exact test is used to compare two independent groups of nominal data. The prognostic model was built using logistic regression [3]. To establish the diagnostic value of the prognostic model, ROC analysis was used. Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, USA).

RESULTS

When comparing the indicators recorded before the prone position, it was found that in patients of the 1st group, systolic and pulse blood pressure was higher than in patients of the 2nd group by 1.04 times at p=0.05, 1.13 times at p=0.023. The values of stroke volume and stroke index are also higher in patients who did not require mechanical ventilation, 1.27 times at p <0.005 and 1.16 times at p <0.005 (Table 2 and 3).

The parameters of the volumetric cardiac output velocity and left ventricular power are greater in group 1 by 1.26 times at p <0.005 and 1.23 times at p <0.005 than in group 2. The compliance of the vascular wall and the FS coefficient in the group where respiratory failure did not progress were 1.19 times higher at p <0.005 and 1.81 times higher at p <0.005, respectively.

When comparing the pulse rate measured before the prone position maneuver, the indicators were 1.2 times lower in patients of the 1st group than in the 2nd group with p <0.005.

Table 1

Characteristics of patient groups (M[25;75])

Parameter	Group 1, n =50	Group 2, n= 50	Statistical significance
Age, years	63,00 [58,19;62,70]	68,00 [64,05;67,46]	**p=0,049**
Height, m	1,67 [1,66;1,70]	1,67 [1,66;1,69]	**p=0,812**
Weight, kg	80,00 [82,26;88,84]	80,00 [79,19;85,46]	**p=0,364**
BMI, kg/m²	30,04 [29,25;30,97]	29,24 [28,38;30,33]	**p=0,266**
Hypertension	36/50 (72%)	36/50 (72%)	p=0,87
CHD	21/50 (42%)	33/50 (67,3%)	p=0,011
Chronic heart failure	16/50 (32,7%)	30/50 (61,2%)	p=0,005
Chronic obstructive pulmonary disease	6/50 (12%)	8/50 (16,3%)	p=0,742
Diabetes mellitus	8/50 (16%)	12/50 (24,5%)	p=0,423
Chronic kidney disease	4/50 (8%)	8/50 (16,3%)	p=0,336
Neurological diseases	6/50 (12%)	16/50 (33,3%)	p=0,011

p — statistical significance of indicators.

Table 2

Comparison of vascular and cardiac performance indicators in patients with critical respiratory failure

Parameter	Group 1, n =50	Group 2, n= 50	p
Systolic blood pressure, mm Hg. Art.	128,00 [126,35;131,73]	123,00 [117,54;123,73]	**p=0,050**
Pulse blood pressure-1, mm Hg. Art.	52,00 [51,49;56,59]	46,00 [44,20;48,90]	**p=0,023**
Pulse-1, beats/min	69,00 [68,70; 73,83]	84,00 [84,73;91,44]	**p <0,005**
Pulse-2, beats/min	73,00 [73,70;78,26]	88,00 [86,57;94,20]	**p=0,001**
Stroke volume-1, ml	89,00 [85,43;93,10]	70,00 [64,67;71,00]	**p <0,005**
Stroke volume-2, ml	86,00 [78,07;84,66]	66,00 [65,83;74,70]	**p=0,007**
Stroke index-1, ml/m^2	44,00 [44,67;48,96]	38,00 [34,81;38,13]	**p <0,005**
Stroke index-2, ml/m^2	43,00 [40,72;44,22]	35,00 [35,14;40,00]	**p=0,022**

p — statistical significance of indicators.

Table 3

Comparison of vascular and cardiac activity parameters in patients with critical respiratory failure

Parameter	Group 1, n=50	Group 2, n=50	p
Volumetric ejection velocity — 1, ml/s	272,00 [277,56;309,86]	215,00 [203,44;221,13]	**p <0,005**
Volumetric ejection velocity — 2, ml/s	244,00 [243,81;267,70]	200,00 [207,31;232,89]	**p=0,016**
Left ventricular contraction power — 1, W	3,20 [3,38;3,86]	2,60 [2,36;2,64]	**p <0,005**
Compliance of the vascular wall — 1. ml/mm Hg. Art.	1,52 [1,51;1,63]	1,28 [1,24;1,36]	**p <0,005**
Compliance of the vascular wall — 2. ml/mm Hg. Art.	1,47 [1,42;1,53]	1,15 [1,19;1,32]	**p <0,005**
FS - 1	0,58 [0,51;0,60]	0,32 [0,21;0,32]	**p <0,005**
FS - 2	0,55 [0,45;0,53]	0,27 [0,17;0,30]	**p <0,005**

p — statistical significance of indicators.

When comparing the group of indicators recorded after the prone position maneuver, stroke volume and stroke index were higher in patients of the 1st group by 1.30 times at p=0.007 and 1.23 times at p=0.022 than in the 2nd group.

The value of the volumetric cardiac output rate and vascular wall compliance was greater in the group where respiratory failure did not progress, by 1.22 times at p=0.016 and 1.28 times at p <0.005. We also found that in patients where mechanical ventilation was not required, the FS coefficient was 2.04 times higher with p <0.005.

When comparing the pulse rate measured after the prone position maneuver, the indicators were lower in patients of the 1st group than in the 2nd group by 1.21 times with p <0.005.

When comparing the group of indicators recorded after the prone position maneuver, stroke volume and stroke index were higher in patients of the 1st group by 1.30 times at p=0.007 and 1.23 times at p=0.022 than in the 2nd group.

The value of volumetric cardiac output velocity and vascular wall compliance was greater in the group where respiratory failure did not progress by 1.22 times at p=0.016 and 1.28 times at p <0.005. It was also found that in patients where mechanical ventilation was not required, the FS coefficient was 2.04 times higher at p <0.005.

When comparing the pulse rate measured after the prone position maneuver, the indicators were lower in patients of the 1st group than in the 2nd group by 1.21 times with p <0.005.

DISCUSSIONS OF THE RESULTS

Previous studies have placed [8] importance on identifying and confirming factors that predict COVID-19 progression. Factors including age, comorbidities, immune response, radiographic data, laboratory markers, and indices of organ dysfunction may individually or collectively predict worse outcomes. Not all facts studied are conclusive evidence predicting severe disease, some are presumptive, and others are still preliminary and need further study. However, the difficulty of predicting the severity of COVID-19 disease is underscored by the fact that SARS-CoV-2 appears to have tropism for several tissues, including primarily the respiratory tract [9]. SARS-CoV-2 affects multiple organ systems, including the respiratory, cardiovascular and urinary systems, causing pneumonia and respiratory failure in patients [9, 11, 16].

Considering the fact that the treatment of respiratory failure is closely related to the use of prone position, we decided to study the hemodynamic state before and after proning of patients. Any change in the position of a patient in critical condition can cause different responses, which indicate a breakdown of adaptive mechanisms.

Patients whose respiratory failure did not progress had lower systolic blood pressure, pulse blood pressure, and pulse. This is probably due to changes in the block of cardiovascular parameters. Placing patients in a prone position caused an increase in intrathoracic and intra-abdominal pressure, which interferes with venous return and likely reduces ejection volume flow (EVF) [5].

Changes in stroke volume and index, the volumetric velocity of ejection, were observed both before and after the prone position. Probably, a significant decrease in the indicators of this block is due to the fact that patients in group 2 had more significant changes in the lungs (Tables 2 and 3). Extensive pneumonia caused by the new coronavirus infection COVID-19 led to damage to many alveolar units and disturbances in micro- and macrocirculation. A common complication in such patients is the development of pulmonary embolism [10, 13]. Often against this background, indicators of pulmonary hypertension increased [4], which in turn affected the speed and indicators of stroke volume. Also, against the background of a new coronavirus infection, ischemic and inflammatory processes occurred in the myocardium, which could also affect the indicators of cardiac block.

Compliance decreased statistically significantly both before and after the prone position. SARS-CoV-2 has a destructive effect on the cardiovascular system, which can be explained by both a direct cytotoxic effect on the endothelium and immune-mediated damage to endothelial cells. Angiotensin-converting enzyme 2, expressed on the endothelium, serves as a receptor for viral entry into the cell. The result of this interaction is an imbalance in the functioning of the renin-angiotensin system, which disrupts the regulation of vascular tone, stimulates proliferation and has a pro-inflammatory effect. Interleukin 6, which plays a key role in the development of cytokine storm, mediates a wide range of inflammatory changes that cause disturbances in the structural and functional organization of blood vessels [1]. An indirect sign of changes in hemodynamics in group 2 is reflected by the FS coefficient; it indicates the reaction of precapillaries to changes in cardiac output.

CONCLUSIONS

1. In patients with progression of respiratory failure against the background of the new coronavirus infection COVID-19, the value of stroke volume and index is 1.27 and 1.16 times less before the prone position, as well as 1.3 and 1.23 times after the prone position according to compared with patients in the favorable group.

2. In addition, in group 2, the volumetric ejection velocity in the supine position was 1.26 times less, and in the stomach position it was 1.22 times less.

3. The compliance of the vascular wall and the reaction of precapillaries in patients who required mechanical ventilation were lower by 1.19 and 1.81 times before proning, and by 1.28 and 2.04 times after proning.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева И.В. и др. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022; 2(62): 14–25.
2. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2021; 5(5): 237–44.
3. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). Учебное пособие. М.: Логосфера. 2022; 143.
4. Шилин Д.С. и др. Влияние легочной гипертензии на функциональные и морфологические показатели сердечной деятельности при COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100(1): 19–25.
5. Шилин Д.С., Шаповалов К Г. Гемодинамика при переводе в прон-позицию пациентов с COVID-19. Общая реаниматология. 2021; 17(3): 32–41.
6. Altinay M. et al. Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: a retrospective observational study. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2022; 72: 194–9.
7. Georgiyants M. et al. Current conception about the pathogenesis and intensive care of severe COVID-19. ScienceRise: Medical Science. 2021; 5(44): 4–9.
8. Hou H. et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. Clinical & Experimental Immunology. 2020; 201(1): 76–84.
9. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. European Respiratory Journal. 2020; 55(4).

10. McBane R.D. Thromboembolism and the Pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 76(18): 2073–5.
11. Naicker S. et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney international. 2020; 97(5): 824–8.
12. Pagliano P. et al. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. Infection. 2021; 49: 607–16.
13. Petramala L. et al. Pulmonary embolism post-Covid-19 infection: physiopathological mechanisms and vascular damage biomarkers. Clinical and Experimental Medicine. 2023; 23(8): 4871–80.
14. Sanche S. et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerging infectious diseases. 2020; 26(7): 1470.
15. Sadeghi Dousari A., Taati Moghadam M., Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus disease 2019): a new coronavirus disease. Infection and drug resistance. 2020: 2819–28.
16. Tajbakhsh A. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2021; 19(3): 345–57.
17. Wiersinga W.J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020; 324(8): 782–93.
18. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13): 1239–42.

REFERENCES

1. Avdeyeva I.V. i dr. Vliyaniye infektsii SARS-CoV-2 na strukturno-funktsional'nyye svoystva arteriy. [The influence of SARS-CoV-2 infection on the structural and functional properties of arteries]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki. 2022; 2(62): 14–25. (in Russian).
2. Bilichenko T.N. Faktory riska, immunologicheskiye mekhanizmy i biologicheskiye markery tyazhelogo techeniya COVID-19 (obzor issledovaniy). [Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (review of studies)]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye. 2021; 5(5): 237–44. (in Russian).
3. Mudrov V.A. Algoritmy statisticheskogo analiza dannykh biomeditsinskikh issledovaniy s pomoshch'yu paketa programm SPSS (dostupnym yazykom). [Algorithms for statistical analysis of medical research data using the SPSS software package (in accessible language)]. Uchebnoye posobiye. Moskva: Logosfera Publ. 2022; 143. (in Russian).
4. Shilin D.S. i dr. Vliyaniye legochnoy gipertenzii na funktsional'nyye i morfologicheskiye pokazateli serdechnoy deyatel'nosti pri COVID-19. [The influence of pulmonary hypertension on functional and morphological parameters of cardiac activity in COVID-19]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2022; 100(1): 19–25. (in Russian).
5. Shilin D.S., Shapovalov K G. Gemodinamika pri perevode v pron-pozitsiyu patsiyentov s COVID-19. [Hemodynamics when transferring patients with COVID-19 to the prone position]. Obshchaya reanimatologiya. 2021; 17(3): 32–41. (in Russian).
6. Altinay M. et al. Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: a retrospective observational study. Brazilian Journal of Anesthesiology. 2022; 72: 194–9.
7. Georgiyants M. et al. Current conception about the pathogenesis and intensive care of severe COVID-19. ScienceRise: Medical Science. 2021; 5(44): 4–9.
8. Hou H. et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. Clinical & Experimental Immunology. 2020; 201(1): 76–84.
9. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. European Respiratory Journal. 2020; 55(4).
10. McBane R.D. Thromboembolism and the Pandemic. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 76(18): 2073–5.
11. Naicker S. et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney international. 2020; 97(5): 824–8.
12. Pagliano P. et al. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. Infection. 2021; 49: 607–16.
13. Petramala L. et al. Pulmonary embolism post-Covid-19 infection: physiopathological mechanisms and vascular damage biomarkers. Clinical and Experimental Medicine. 2023; 23(8): 4871–80.
14. Sanche S. et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerging infectious diseases. 2020; 26(7): 1470.
15. Sadeghi Dousari A., Taati Moghadam M., Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus disease 2019): a new coronavirus disease. Infection and drug resistance. 2020: 2819–28.
16. Tajbakhsh A. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2021; 19(3): 345–57.
17. Wiersinga W.J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020; 324(8): 782–93.
18. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13): 1239–42.

DOI: 10.56871/RBR.2024.31.87.003
УДК 616.31: 681.3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АВТОРСКОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ИДЕНТИЧНЫХ РАСТРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ОККЛЮЗОГРАММ

© Ольга Сергеевна Чепуряева

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Российская Федерация, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контактная информация: Ольга Сергеевна Чепуряева — аспирант кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии, соискатель кафедры нормальной физиологии. E-mail: chepurjaeva@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1642-410X SPIN: 6895-5450

Для цитирования: Чепуряева О.С. Определение эффективности авторского способа получения идентичных растровых изображений окклюзограмм // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 19–23. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.31.87.003

Поступила: 09.01.2024 **Одобрена: 05.02.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. Диагностике окклюзионных контактов, а также их воспроизведению стоматологи придают большое значение. Именно от точности восстановления окклюзионных контактов зависит качество проведенного лечения. В настоящее время нет способа, который бы гарантировал точный, быстрый, эффективный результат, поэтому мы разработали и запатентовали авторский способ получения растровых изображений окклюзограмм. Мы провели патентный поиск всех похожих способов оценки окклюзии и окклюзионных взаимоотношений в доступных нам источниках литературы. Далее мы сравнили наш авторский способ получения растровых изображений окклюзограмм с другими известными методами. В результате проведенного исследования нами была доказана эффективность применения авторского способа получения растровых изображений окклюзограмм в клинической стоматологической практике.

Ключевые слова: окклюзография, площадь окклюзионных контактов, планшетный сканер, диагностика, окклюзионный отпечаток

DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE AUTHOR'S METHOD OF OBTAINING IDENTICAL RASTER IMAGES OF OCCLUSIOGRAMS

© Olga S. Chepuryaeva

Volgograd State Medical University. Fallen Fighters Square, 1, Volgograd, Russian Federation, 400131

Contact information: Olga S. Chepuryaeva — postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry with a course in clinical Dentistry, candidate of the Department of Normal Physiology. E-mail: chepurjaeva@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1642-410X SPIN: 6895-5450

For citation: Chepuryaeva OS. Determination of the effectiveness of the author's method of obtaining identical raster images of occlusiograms. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):19-23. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.31.87.003

Received: 09.01.2024 **Revised: 05.02.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. Dentists attach great importance to the diagnosis of occlusive contacts, as well as their reproduction. The quality of the treatment depends on the accuracy of the restoration of occlusal contacts. To date, there is no way that would guarantee an accurate, fast, effective result. Therefore, we have developed and patented an author's method for obtaining bitmap images of occlusograms. We conducted a patent search for all similar methods of assessing occlusion and occlusive relationships in the literature sources available to us. Next, we compared our author's method of obtaining bitmap images of occlusograms with other known methods. And as a result of the conducted research, we have proved the effectiveness of the author's method of obtaining raster images of occlusograms in clinical dental practice.

Keywords: occlusography, area of occlusal contacts, flatbed scanner, diagnostics, occlusal fingerprint

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика окклюзионных контактов, анализ различных положений нижней челюсти, исследование состояния мышц и височно-нижнечелюстного сустава важны в стоматологической практике. На этапах обследования пациентов до и после проведенного стоматологического лечения стоматологи придают большое значение воспроизведению окклюзионных контактов. Именно от точности восстановления окклюзионных контактов зависит качество проведенного лечения [1–3].

Физиологическую окклюзию обеспечивают окклюзионные контакты жевательных зубов, которые характеризуются наличием на жевательной поверхности зубов верхней и нижней фиссур и бугорков [2, 4].

Восстановление функции жевания — это один из основных результатов качественно проведенного стоматологического лечения, будь то ортопедическое, ортодонтическое или, в меньшей мере, терапевтическое лечение [1, 7, 13]. Нарушение или неправильное восстановление рельефа окклюзионного ландшафта [11] ведет к увеличению тревожности пациента из-за нарушения жизненно важной функции жевания [4]. Несмотря на многообразие возможных современных исследований стоматологического пациента, существующих на данное время [8, 14], методы определения жевательной эффективности остаются максимально информативными и в полной мере характеризующими качество восстановления функции жевания [5, 6, 12]. Точное восстановление окклюзионных контактов и околоконтактных зон при стоматологическом лечении, является одной из сложнейших задач в работе врача-стоматолога, и для ее решения были разработаны различные устройства, воспроизводящие движения нижней челюсти, а также предложены различные способы определения и фиксации взаимоотношений челюстей. Есть множество способов регистрации окклюзии, также есть несколько способов переноса рельефа окклюзионной поверхности на персональный компьютер и далее в программу для определения площади окклюзионной поверхности. Однако проблема все еще не решена. А.В. Машковым предложен способ получения растровых изображений с помощью негатоскопа, фотоаппарата и штатива. Изображение окклюзограммы при этом размещалось на негатоскопе, далее фотографировалось и переносилось в персональный компьютер для последующего анализа [2, 9]. На наш взгляд, это неудобно, требует наличия дополнительного оборудования в виде негатоскопа и качественного фотоаппарата и все равно не гарантирует получение идентичных изображений.

Из литературы известен способ создания окклюзионных контактов и зубных протезов, использующий полученную в полости рта окклюзограмму, по которой формируют на гипсовой модели плоскость, в которой лежат контактные точки перпендикулярно оси зуба, и создают площади окклюзионных контактов в зависимости от степени атрофии костной ткани челюсти, по которой восстанавливают окклюзионные контакты, их локализацию и площадь окклюзионной поверхности искусственных зубов [10, 11]. Недостатком данного способа является метод окклюзограммы по определению положения окклюзионных контактов при переносе на гипсовую модель, по которой получают условную плоскость с расположением контактных точек, что не обеспечивает точное воспроизведение окклюзионных поверхностей искусственных зубов и определение параметров межокклюзионного пространства пары антагонирующих зубов, а также не позволяет получать точные параметры искусственного рельефа окклюзионных поверхностей антагонирующих зубов.

В связи с необходимостью точной диагностики, получения качественных растровых изображений окклюзограмм, автор посчитала, что нужно разработать новый «Способ получения идентичных растровых изображений окклюзограмм» [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность авторского способа получения идентичных растровых изображений окклюзограмм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На кафедре ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ были проведены исследования, направленные на оценку эффективности разработанного автором данной статьи «Способа получения идентичных растровых изображений окклюзограмм» [10], а также проверку возможности использования полученных изображений в разработанной Машковым А.В., Чепуряевой О.С., Шемонаевым В.И. и другими «Программе для измерения площадей окклюзионных контактов по растровому изображению» [12].

В качестве исходных данных для работы в «Программе для измерения площадей окклюзионных контактов по растровому изображению» используются сканированные изображения окклюзограмм пациента в центральной окклюзии. Окклюзограмму мы получали с помощью разработанного на кафедре ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии способа [2]. Далее в соответствии с разработанным «Способом получения идентичных растровых изображений окклюзограмм» для выявления окклюзионных контактов предварительно получали в полости рта окклюзограмму контактных точек зубов. В качестве материала для регистрации окклюзионных контактов использовали базисный воск толщиной 2,0±0,2 мм в виде пластины розового цвета с размерами 180×90×1,8 мм, цвет и оптические свойства которого дают возможность достижения точной тарировки толщины пластины по изменениям в соответствии с окклюзионными поверхностями и получения цветовых характеристик по разновидности толщин на отпечатке рельефа окклюзионных поверхностей антагонирующих зубов. Для придания жесткости восковую пластину закрепляли на проволочном каркасе, изогнутом по форме зубного ряда, плотно прижимая по краям проволочного каркаса. Затем данную конструкцию

подогревали на водяной бане до температуры полости рта 35,5–37,5 °С, обеспечивая получение легкодеформируемого отпечатка окклюзионной поверхности антагонирующих зубов.

Каркас с восковой пластиной вводили в полость рта и позиционировали его относительно зубного ряда верхней челюсти, затем пациент смыкал зубы с максимальным усилием в положении центральной окклюзии, при котором возможно максимальное сокращение жевательной мускулатуры. Полученную окклюзограмму выводили из полости рта, охлаждали и получали фиксированный отпечаток окклюзионных поверхностей и окклюзионных контактов антагонирующих зубов.

Дальнейшие операции по фиксации и изучению окклюзионных контактов антагонирующих зубов проводили вне полости рта, без участия пациента.

Для получения «Идентичных растровых изображений окклюзограмм» необходимо создать заготовку. Это просто сделать даже в домашних условиях. Необходимо взять лист плотной белой бумаги формата А4, определить центр листа и нарисовать крест. Линии должны быть строго перпендикулярны друг другу, то есть углы между линиями строго 90°. После этого необходимо провести через центр горизонтальную и вертикальную линии к краю листа, далее отступить от центра 50 мм и поставить точки на горизонтали и вертикали, после соединить 4 точки и получить квадрат со сторонами 100 мм.

Далее в данном квадрате необходимо разместить полученную ранее окклюзограмму, закрепить ее прозрачной липкой лентой и поместить данную конструкцию на стекло сканера планшетного настольного для сканирования документов окклюзограммой вниз на стекло, а лист белой бумаги должен быть сверху. Затем надо открыть программу для сканирования изображений на персональном компьютере. В нашем случае мы использовали планшетный настольный сканер для сканирования документов Kyocera ECOSYS M2530dn KX и программу для сканирования изображений ABBYY FineReader 14/ FineReader.exe, также можно использовать любую доступную программу для сканирования изображения. Необходимо выбрать в настройках «Полноцветный», «Фото». Далее выбрать команду «Сканировать» и получить «Растровое идентичное изображение окклюзограммы» на экране персонального компьютера. Полученные изображения можно использовать для диагностики состояния зубов и зубных рядов до, на этапах и после проведенного лечения. Восковая пластинка сканируется на просвет, в результате чего на сканированном изображении окклюзионные контакты различаются по яркости, которая зависит от плотности смыкания зубов-антагонистов.

В ходе исследования было обследовано 50 пациентов в возрасте 18–35 лет обоего пола с интактными зубными рядами, здоровым пародонтом и ортогнатическим прикусом. Получено 150 окклюзограмм, зафиксировано среднее время с момента изготовления окклюзограммы до получения окклюзионного отпечатка на мониторе персонального компьютера, пригодного для анализа в разработанной нами программе для определения площади окклюзионной поверхности. Далее данные заносились в таблицы и анализировались. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica, Microsoft Office. Цифровые данные обрабатывали на персональном компьютере методом вариационной статистики. Использовали t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции (r) Пирсона. Доверительный интервал со случайным отклонением составлял не более 5% ($p < 0,05$). При изучении результатов исследования использовались принципы научно-доказательной медицины [2, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При получении окклюзограмм в ходе проводимого исследования по разработанной автором методике и дальнейшей обработке с помощью «Способа получения идентичных растровых изображений окклюзограмм», последующего переноса полученных изображений в «Программу для измерения площадей окклюзионных контактов по растровому изображению» [12] в среднем было затрачено 155 секунд, а при работе по методике, предложенной А.В. Машковым, на ту же работу затрачено в среднем 725 секунд, что на 570 секунд больше, чем получение растровых изображений окклюзограмм с использованием авторского способа. При более высокой скорости работы качество растровых изображений не пострадало и повторяемость выросла. То есть получение изображений с использованием авторского «Способа получения идентичных растровых изображений окклюзограмм» может повысить производительность в 4,7 раза по сравнению с другими способами, используемыми ранее ($p < 0,001$), например, способом доцента кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии ВолгГМУ А.В. Машкова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования была доказана эффективность авторского «Способа получения растровых изображений окклюзограмм» для диагностики жевательной эффективности. Так, при получении растровых изображений окклюзограмм с помощью способа, предложенного автором данной статьи, время для переноса с восковой репродукции рельефа окклюзионной поверхности в цифровую модель сокращается на 570 секунд, что в 4,7 раза быстрее используемого ранее метода. Таким образом, применение данного авторского способа повышает КПД врача-стоматолога, сокращает временные затраты, а работа в целом может стать удобней, дешевле, проще, эффективней, доступней. В связи с этим можно рекомендовать данный «Способ получения идентичных растровых изображений окклюзограмм» для диагностики жевательной эффективности и использования в клинической стоматологической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриенко С.В., Чижикова Т.С., Юсупов Р.Д. и др. Балльно-рейтинговая система оценки состояния окклюзии у студентов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 3(4): 584–8. URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6675 (дата обращения: 18.08.2023).
2. Машков А.В. Обоснование ортопедического лечения несъемными зубными протезами с учетом хронопрофиля пациента и индивидуально-типологических особенностей рельефа окклюзионных поверхностей зубов. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград; 2013.
3. Машков А.В., Шемонаев В.И., Бадрак Е.Ю. Разработка исследовательского модуля для анализа биометрических характеристик окклюзионных контактов и околоконтактных зон антагонирующих зубов. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-issledovatelskogo-modulya-dlya-analiza-biometricheskih-harakteristik-okklyuzionnyh-kontaktov-i-okolokontaktnyh-zon (дата обращения: 17.08.2023).
4. Машков А.В., Шемонаев В.И. Диагностические возможности метода окклюзографии. В сборнике: Актуальные вопросы современной стоматологии. Материалы конференции, посвященной 75-летию Волгоградского Государственного медицинского университета, 45-летию кафедры терапевтической стоматологии и 40-летию кафедры ортопедической стоматологии. Под общей редакцией В.И. Петрова. 2010: 151–3.
5. Митин Н.Е., Васильева Т.А., Васильев Е.В. Методика определения жевательной эффективности с применением оригинальной компьютерной программы на основе методов анализа многомерных данных. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2016; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-opredeleniya-zhevatelnoy-effektivnosti-s-primeneniem-originalnoy-kompyuternoy-programmy-na-osnove-metodov-analiza (дата обращения: 18.08.2023).
6. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 4(68). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannyh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov (дата обращения: 20.04.2023).
7. Пичугина Е.Н., Арушанян А.Р., Коннов В.В. и др. Способ оценки окклюзионных взаимоотношений зубов и зубных рядов. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 11. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sposob-otsenki-okklyuzionnyh-vzaimootnosheniy-zubov-i-zubnyh-ryadov (дата обращения: 18.08.2023).
8. Ряховский А.Н. Определение площади и плотности смыкания зубных рядов. Стоматология. 1992; 5: 62–4.
9. Скотт Дж. Точная регистрация прикуса: повышение предсказуемости результата ортопедического лечения. Современная ортопедическая стоматология. 2013; 20: 11–5.
10. Чепуряева О.С. Способ получения идентичных растровых изображений окклюзограмм. Свидетельство о регистрации изобретения. № 2022133779 от 21.12.22.
11. Чепуряева О.С., Клаучек С.В., Шемонаев В.И., Животов Д.С. Экспертная оценка программно-аппаратного комплекса БОС-ПУЛЬС, применяемого в стоматологии. Российская стоматология. 2019; 12(3): 68–9.
12. Чепуряева О.С., Петров В.О., Поройский С.В. и др. Программа для измерения площадей окклюзионных контактов по растровому изображению. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2012610639 от 10.01.2012 г.
13. Яцук А.В., Сиволапов К.А. Устройство для определения давления зубов. Патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. RU2496447C12013.10.27.
14. Felicio C.M. Reliability of masticatory efficiency with beads and correlation with the muscle activity. Pro Fono. 2008; 20(4): 225–30.

REFERENCES

1. Dmitriyenko S.V., Chizhikova T.S., Yusupov R.D. i dr. Ball'no-reytingovaya sistema otsenki sostoyaniya okklyuzii u studentov. [Point-rating system for assessing the state of occlusion in students]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015; 3(4): 584–8. URL: https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6675 (date of access: 18.08.2023). (in Russian).
2. Mashkov A.V. Obosnovaniye ortopedicheskogo lecheniya nes"yemnymi zubnymi protezami s uchetom khronoprofilya patsiyenta i individual'no-tipologicheskikh osobennostey rel'yefa okklyuzionnykh poverkhnostey zubov. [Rationale for orthopedic treatment with fixed dentures, taking into account the patient's chronoprofile and individual typological features of the relief of the occlusal surfaces of the teeth]. Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Volgogradskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Volgograd; 2013. (in Russian).
3. Mashkov A.V., Shemonayev V.I., Badrak Ye.Yu. Razrabotka issledovatel'skogo modulya dlya analiza biometricheskikh kharakteristik

okklyuzionnykh kontaktov i okolokontaktnykh zon antagoniruyushchikh zubov. [Development of a research module for analyzing the biometric characteristics of occlusal contacts and near-contact zones of antagonizing teeth]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2015; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-issledovatelskogo-modulya-dlya-analiza-biometricheskih-harakteristik-okklyuzionnyh-kontaktov-i-okolokontaktnyh-zon (date of access: 17.08.2023). (in Russian).

4. Mashkov A.V., Shemonayev V.I. Diagnosticheskiye vozmozhnosti metoda okklyuzografii. [Diagnostic capabilities of the occlusion method]. V sbornike: Aktual'nyye voprosy sovremennoy stomatologii. Materialy konferentsii, posvyashchennoy 75-letiyu Volgogradskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 45-letiyu kafedry terapevticheskoy stomatologii i 40-letiyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii. Pod obshchey redaktsiyey V.I. Petrova. 2010: 151–3. (in Russian).
5. Mitin N.Ye., Vasil'yeva T.A., Vasil'yev Ye.V. Metodika opredeleniya zhevatel'noy effektivnosti s primeneniyem original'noy komp'yuternoy programmy na osnove metodov analiza mnogomernykh dannykh. [Methodology for determining chewing efficiency using an original computer program based on multidimensional data analysis methods]. Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova 2016; 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-opredeleniya-zhevatelnoy-effektivnosti-s-primeneniem-originalnoy-kompyuternoy-programmy-na-osnove-metodov-analiza (date of access: 18.08.2023). (in Russian).
6. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Vybor metoda dlya statisticheskogo analiza meditsinskikh dannykh i sposoba graficheskogo predstavleniya rezul'tatov. [Choosing a method for statistical analysis of medical data and a method for graphically presenting the results]. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2019; 4(68). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-metoda-dlya-statisticheskogo-analiza-meditsinskih-dannyh-i-sposoba-graficheskogo-predstavleniya-rezultatov (date of access: 20.04.2023). (in Russian).
7. Pichugina Ye.N., Arushanyan A.R., Konnov V.V. i dr. Sposob otsenki okklyuzionnykh vzaimootnosheniy zubov i zubnykh ryadov. [A method for assessing the occlusal relationships of teeth and dentition]. Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke. 2016; 11. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sposob-otsenki-okklyuzionnyh-vzaimootnosheniy-zubov-i-zubnyh-ryadov (date of access: 18.08.2023). (in Russian).
8. Ryakhovskiy A.N. Opredeleniye ploshchadi i plotnosti smykaniya zubnykh ryadov. [Determination of the area and density of closure of the dentition]. Stomatologiya. 1992; 5: 62–4. (in Russian).
9. Skott Dzh. Tochnaya registratsiya prikusa: povysheniye predskazuyemosti rezul'tata ortopedicheskogo lecheniya. [Accurate bite registration: increasing the predictability of prosthetic treatment outcome]. Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya. 2013; 20: 11–5. (in Russian).
10. Chepuryayeva O.S. Sposob polucheniya identichnykh rastrovykh izobrazheniy okklyuzogramm. [A method for obtaining identical raster images of occlusograms]. Svidetel'stvo o registratsii izobreteniya. № 2022133779 от 21.12.22. (in Russian).
11. Chepuryayeva O.S., Klauchek S.V., Shemonayev V.I., Zhivotov D.S. Ekspertnaya otsenka programmno-apparatnogo kompleksa BOS-PUL'S, primenyayemogo v stomatologii. [Expert assessment of the BOS-PULSE hardware and software complex used in dentistry]. Rossiyskaya stomatologiya. 2019; 12(3): 68–9. (in Russian).
12. Chepuryayeva O.S., Petrov V.O., Poroyskiy S.V. i dr. Programma dlya izmereniya ploshchadey okklyuzionnykh kontaktov po rastrovomu izobrazheniyu. [Program for measuring the areas of occlusal contacts using a raster image]. Svidetel'stvo o registratsii programmy dlya EVM № 2012610639 от 10.01.2012 г. (in Russian).
13. Yatsuk A.V., Sivolapov K.A. Ustroystvo dlya opredeleniya davleniya zubov. [Device for determining the pressure of teeth]. Patentoobladatel' Gosudarstvennoye byudzhetnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya Novokuznetskiy gosudarstvennyy institut usovershenstvovaniya vrachey Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii. RU2496447C12013.10.27. (in Russian).
14. Felicio C.M. Reliability of masticatory efficiency with beads and correlation with the muscle activity. Pro Fono. 2008; 20(4): 225–30.

DOI: 10.56871/RBR.2024.59.18.004
УДК 616.895.7/.8-07+004.93'11+535.36+612.82+616-71+159.9

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПРИ ПСИХОПАТОЛОГИИ И ИХ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ В РАЗВИТИИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

© Ксения Алексеевна Бельская, Сергей Александрович Лытаев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Ксения Алексеевна Бельская — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. E-mail: belskaya.k.a@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9267-0639 SPIN: 6513-7335

Для цитирования: Бельская К.А., Лытаев С.А. Электроэнцефалографическая оценка нейродинамических компонентов деятельности мозга при психопатологии и их возможной роли в развитии нейрокогнитивного дефицита // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 24–33. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.59.18.004

Поступила: 05.12.2023 **Одобрена: 11.01.2024** **Принята к печати: 04.03.2023**

Резюме. ***Актуальность*** работы обусловлена вариабельностью научных представлений о механизмах развития нейрокогнитивного дефицита, ассоциированного с рядом психопатологических состояний. Остается много вопросов о функциях отдельных структур и систем мозга, а также центральной нейродинамики в развитии когнитивного снижения. Наименее изученным в современной нейронауке остается вопрос о влиянии дезорганизации вертикально ориентированных структур I функционального блока мозга (ФБМ) на формирование нейрокогнитивного дефицита при психической патологии шизофренического спектра. ***Цель исследования*** заключалась в оценке функционального состояния первого энергетического блока мозга и определении роли нарушений нейродинамических компонентов деятельности в развитии нейрокогнитивного дефицита при психопатологии. ***Материалы и методы.*** Обследовано 40 пациентов, страдающих хронической параноидной шизофренией, и 38 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, гендерному соотношению и образовательному уровню. Регистрация ЭЭГ осуществлялась монополярно по международной системе 10/20 с помощью 21-канального аппаратно-программного комплекса «Телепат-1». С помощью визуального и спектрального методов анализа изучались как неспецифические физические параметры α-ритма — индекс, частота и амплитуда, так и физиологические особенности α-осцилляций — регулярность, авторитмичность (модуляции) и стабильность α-ритма. Функциональное состояние ретикулярной формации (РФ) определяли по параметрам латентных периодов синхронизации, десинхронизации и глубины десинхронизации в пробе с открытием/закрытием глаз. Тонус коры определяли по соотношению значений индексов альфа- и дельта-ритмов. Порог судорожной готовности мозга рассчитывали по количеству зарегистрированных вспышек в фоновой ЭЭГ. Колебания частоты базового альфа-ритма, превышающие 0,5 Гц, расценивались как признак нестабильности осцилляторной активности мозга. ***Результаты.*** Установлено, что нарушения познавательных функций при шизофрении связаны не только с дисфункцией коры (II и III ФБМ), но также с дезорганизацией вертикально ориентированных структур I ФБМ. Выявлена дезорганизация ретикулярной формации и альфа-регулирующей системы, снижение тонуса и активации коры мозга. Обосновано возможное патогенетическое влияние этих патофизиологических факторов на формирование нейрокогнитивного дефицита. Определены наиболее информативные диагностические ЭЭГ-признаки нарушения нейродинамических компонентов деятельности мозга.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, электроэнцефалография, спектральный анализ, нейродинамика, нейрокогнитивный дефицит

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ASSESSMENT OF CEREBRAL ACTIVITY NEURODYNAMIC COMPONENTS AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF NEUROCOGNITIVE DEFICIENCY

© Ksenia A. Belskaya, Sergey A. Lytaev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Ksenia A. Belskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology.
E-mail: belskaya.k.a@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9267-0639 SPIN: 6513-7335

For citation: Belskaya KA, Lytaev SA. Electroencephalographic assessment of cerebral activity neurodynamic components and their possible role in the development of neurocognitive deficiency. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):24-33. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.59.18.004

Received: 05.12.2023 **Revised: 11.01.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. ***The relevance*** of this article is due to the variability of scientific ideas about the mechanisms of development of neurocognitive deficit associated with a line of psychopathological conditions. Many questions remain about the functions of individual brain structures and systems, as well as central neurodynamics in the development of cognitive defects. The question of the influence of the disorganization of vertically oriented structures of the first brain functional block (BFB) on the formation of neurocognitive deficit in mental pathology of the schizophrenic spectrum remains the least studied in modern neuroscience. ***The present research was aimed*** to assess the functional state of the first brain energy block and to determine the role of disorders in the neurodynamic components of activity in the development of neurocognitive deficit in psychopathology. ***Materials and methods.*** 40 patients with paranoid schizophrenia and 38 healthy subjects matched in age, gender ratio and educational level were examined. EEG by monopolar according to the international system 10/20 using a 21-channel system “Telepat-1” was registered. With the help of visual and spectral methods of analysis, both nonspecific physical parameters of the α-rhythm — index, frequency and amplitude, and physiological features of α-oscillations — reactivity, regularity, autorhythm (modulation) and stability of the α-rhythm were studied. The functional state of the RF was determined by the parameters of the latent periods of synchronization, desynchronization, and the depth of desynchronization in the eye opening/closing test. The tonus of the cortex by the ratio of the values of the indices of alpha- and delta-rhythms was determined. The threshold of convulsive readiness of the brain was calculated from the number of recorded flashes in the background EEG. Fluctuations in the frequency of the basic alpha rhythm exceeding 0.5 Hz were regarded as a sign of instability in the oscillatory activity of the brain. ***Results.*** It has been established that impairment of cognitive functions in schizophrenia is associated not only with cortical dysfunction (II and III BFB), but also with disorganization of vertically oriented structures of the I BFB. Revealed disorganization of the reticular formation and alpha-regulating system, decreased tone and activation of the cerebral cortex. The possible pathogenetic influence of these pathophysiological factors on the formation of neurocognitive deficit has been substantiated. The most informative diagnostic EEG-signs of disorders in the neurodynamic components of brain activity were determined.

Keywords: paranoid schizophrenia, EEG, spectral analysis, brain functional block, neurocognitive deficit

ВВЕДЕНИЕ

Современная цивилизация базируется на знаниях и обработке значительных объемов информации. При этом объем и скорость накопления новых знаний, необходимых для успешного функционирования общества и деятельности отдельного индивида, экспотенциально возрастает. Именно поэтому современному человеку для того, чтобы оставаться профессионально компетентным и развивать свой интеллект и инновационное мышление, необходимо приобретать все большие объемы знаний на протяжении всей жизни [1, 10, 11].

При этом современная система образования приобретает характер личностноориентированного обучения, при котором когнитивное развитие направлено на качественное преобразование всех познавательных процессов. В век информационных технологий человеку недостаточно владеть только знаниями и умениями, необходимо также обладать такими качествами высшей нервной деятельности, как гибкость мышления, высокая адаптивность к изменяющимся услови-

ям, стремление к самообучению и волевыми качествами в достижении поставленной цели [17].

Вместе с тем анализ литературы показывает, что нарушение познавательных функций ассоциируется со значительным количеством неврологических, психических и психосоматических заболеваний, их распространенность увеличивается в связи с постарением населения. Многие формы психопатологии, относящиеся к сфере так называемой большой психиатрии, в большинстве случаев также ассоциированы с нейрокогнитивным дефицитом, который нередко носит хронический инвалидизирующий характер и приводит к выраженной профессиональной и социальной дезадаптации. Наиболее распространенным заболеванием из этой категории является шизофрения.

В настоящее время в мире насчитывается около 50 млн человек, страдающих различными формами деменции. Число пациентов с выраженными когнитивными расстройствами каждые десять лет возрастает в два раза, и к 2050 году их общее число во всех странах мира достигнет 130 млн [13]. Нарушения познавательных функций встречаются у 20% детей и подростков. Это приводит к трудностям в обучении, девиантному поведению, психоэмоциональным нарушениям и, как следствие, к социальной дезадаптации [2, 3, 14].

В этой связи в когнитивной психофизиологии растет интерес к изучению механизмов нарушения когнитивных функций, а также их роли в развитии трудностей обучения и механизмах развития нейрокогнитивного дефицита. Проблема изучения биологических основ нарушения познавательных функций (особенно при тяжелых формах психопатологии) выдвинулась в нейронауке в число наиболее актуальных [10, 11]. Формирование нейрокогнитивного дефицита, возникающего в ходе развития шизофренического процесса, является одной из наиболее сложных и малоизученных проблем современной нейробиологии.

Согласно DSM-V, к когнитивным расстройствам относят снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы внимания, восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [27].

С позиций концепции о трех структурно-функциональных блоках мозга по А.Р. Лурия в формировании нейрокогнитивного дефицита заинтересованы структуры всех блоков мозга, однако специфика и механизмы нарушений на уровне каждого из них остаются мало изученными [14, 19]. По этой причине установление закономерностей и расшифровка механизмов дезорганизации когнитивно-мыслительных функций, участие в их патогенезе вертикально (I ФБМ) и горизонтально (II и III ФБМ) организованных отделов мозга является одной из наиболее сложных и интересных проблем нейропсихологии, имеющей как теоретическое, так и практическое значение.

Анализ доступной нейропсихологической литературы показывает, что патогенетическое значение дезорганизации центральной нейродинамики, которая осуществляется I ФБМ, в механизмах развития нейрокогнитивного дефицита при шизофрении и других психопатологических состояниях является также малоизученной проблемой. В литературе существует немного публикаций, посвященных исследованию нейродинамики при нарушении когнитивных функций [2, 18].

Парадигма «нейрокогнитивного дефицита», предложенная в конце XX века A. Breier, рассматривает нарушение когнитивных функций как «третью ключевую группу симптомов» шизофрении, наряду с позитивными и негативными клиническими симптомами [26]. В последнее время установлено, что нейрокогнитивный дефицит при шизофрении наблюдается у 94% пациентов, проявляется на ранних стадиях, персистирует на протяжении всего периода заболевания и сохраняется в состоянии ремиссии [13].

В практической нейропсихологии изучению механизмов нейрокогнитивного снижения и, в частности, роли нейродинамических аспектов нарушения познавательных функций у пациентов с психопатологией отводится незаслуженно мало внимания. Объективное нейропсихологическое исследование работы мозга на основе системного нейродинамического подхода, основоположником которого в области психофизиологии был А.А. Ухтомский, остается необоснованно мало востребованным современными исследователями, а сам термин «нейродинамика» употребляется в нейронаучной литературе все реже.

Продуктивность исследований церебральных дисфункций в нейропсихологии связывают с системным подходом, сущность которого состоит в построении целостной картины объекта исследования на основе выдвигаемого системного принципа и осуществления исследования на основе этого принципа. Начиная с классических работ А.А. Ухтомского, показано, что головной мозг представляет собой сложную нейродинамическую систему, постоянно стремящуюся к интеграции и к стереотипности объединенной деятельности [6, 24].

Согласно современным представлениям головной мозг рассматривается как сложная информационно-вычислительная система с большим числом равновесных, но изменчивых состояний. Устойчивость мозга в пределах некоторого функционального уровня является нейродинамическим процессом, поддерживающим физиологические параметры посредством гомеостатической регуляции. Процессы гомеостатической регуляции корректируют все внутренние флюктуации состояния центральной нервной системы (ЦНС) около среднего уровня [9].

Научно-теоретической базой настоящего исследования нейропсихологических механизмов развития нейрокогнитивного дефицита явились: концепция А.Р. Лурия о трех структурно-функциональных блоках мозга [14, 19], учение И.П. Павлова об основных нейродинамических законах [23] и теория доминанты А.А. Ухтомского [24].

Согласно концепции А.Р. Лурия, все психические процессы и различные виды сознательной деятельности человека в норме и при патологии целесообразно рассматривать с позиций функциональной роли трех структурно-функциональных

блоков мозга: I ФБМ — блок, обеспечивающий регуляцию тонуса и уровня бодрствования; II ФБМ — блок получения, переработки и хранения информации; III ФБМ — блок программирования, регуляции и контроля психической деятельности.

Чтобы обеспечить нормальную скорость и качество нейрокогнитивных процессов, необходимы оптимальный тонус коры и адекватный уровень бодрствования. Только при таком нейродинамическом состоянии головной мозг может наилучшим образом принимать и перерабатывать информацию, вызывать в памяти нужные избирательные системы связей и ассоциации, программировать деятельность.

О том, что для осуществления организованной и эффективной когнитивной деятельности необходим оптимальный тонус коры, указывал еще И.П. Павлов, описавший основные нейродинамические законы. Так, согласно нейродинамическому «закону силы», в состоянии сниженного тонуса коры нарушается нормальное соотношение возбудительных и тормозных процессов, а также их подвижность, необходимые для осуществления организованного протекания психической деятельности [23].

Первый энергетический блок мозга включает структуры мозгового ствола, образования межуточного мозга и медиобазальные отделы лобной и височной коры (рис. 1).

На разных уровнях первого блока мозга выделяют три основных энергетических источника, обеспечивающих регулирующие влияния на кору мозга, поддержание рабочего тонуса и уровень бодрствования.

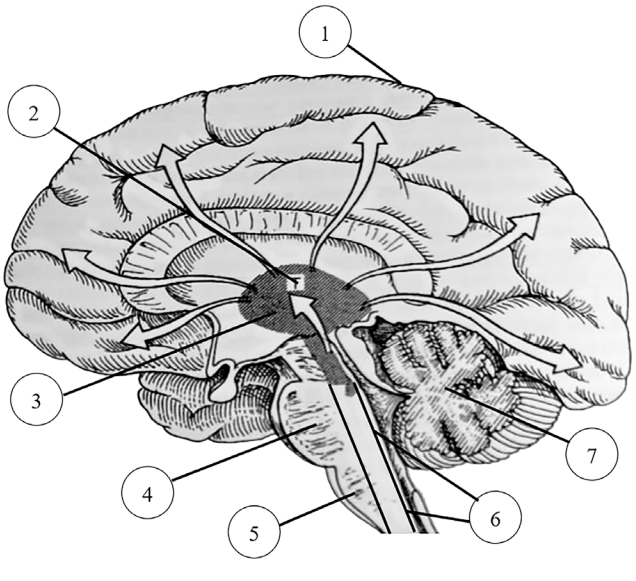


Рис. 1. Первый функциональный блок мозга: 1 — кора головного мозга; 2 — зрительный бугор; 3 — гипоталамус; 4 — мост; 5 — продолговатый мозг; 6 — восходящая РФ ствола мозга; 7 — мозжечок

Fig. 1. The first functional block of the brain: 1 — cerebral cortex; 2 — visual tubercle; 3 — hypothalamus; 4 — brainstem; 5 — medulla oblongata; 6 — ascending brainstem RF; 7 — cerebellum

Основным источником поддержания тонуса и активации коры мозга является ретикулярная формация (РФ) ствола мозга. Восходящая и нисходящая ретикулярные системы ствола мозга составляют единый саморегулирующийся аппарат, обеспечивающий перераспределение тонуса и активации коры мозга в зависимости от уровня его функциональной активности в определенный период времени. При этом активирующие и тормозные влияния РФ затрагивают все сенсорные, двигательные, речемыслительные и иные функции мозга.

Второй ключевой структурой первого блока мозга, ответственной за поддержание энергетического статуса мозга, тонуса и активации коры, является нейронный аппарат гипоталамуса, регулирующий обменные процессы организма.

Третий энергетический источник связан с таламической системой, контролирующей поступление в мозг полимодальной информации. Сенсорные потоки вербальной и невербальной информации, во-первых, поддерживают активационные процессы и тонус коры, а, во-вторых, зрительный бугор морфофункционально тесно связан с лимбическим кругом Пейпеца, по которому происходит циркуляция энергетических импульсов, связанных с корой головного мозга [19, 25].

Восприятие любой информации вызывает реагирование в виде ориентировочного рефлекса, который по И.П. Павлову является важнейшем фактором познавательной деятельности, тесно связанным с работой как РФ, так и таламической системы мозга. Важным источником активации и поддержания тонуса коры мозга служит также речемыслительная деятельность человека, его ментальные планы и осмысление перспективы, которые формируются в процессе целенаправленной когнитивной деятельности.

Таким образом, в норме все уровни первого функционального блока мозга и все его энергетические источники тесно взаимосвязаны и работают во взаимодействии с высшими отделами коры. Они не только тонизируют кору, но и сами испытывают со стороны корковых отделов мозга модулирующие влияния, обеспечивая таким образом адекватный уровень когнитивного функционирования.

Когнитивный ресурс рассматривается в психофизиологии как общий фактор успешности решения когнитивных задач, который обеспечивает восприятие вербальной и невербальной образной информации, анализ и соотнесение воспринимаемой информации с хранящейся в долговременной памяти и принятие решения [6, 8, 9, 20]. Согласно активационной теории Ганса Айзенка уровень тонуса и активации мозга является центральным объяснительным моментом влияния индивидуальных различий на эффективность когнитивной деятельности [4, 25]. Закон Йеркса–Додсона устанавливает инвертированную U-образную зависимость между успешностью выполнения когнитивной задачи и уровнем тонуса и активации мозга. Оптимальным условием когнитивной успешности является некоторый средний уровень тонуса и активации коры мозга, что получило подтверждение в ранее проведенных нами исследованиях эффективности восприятия слуховой невербальной информации [7].

По данным Г. Айзенка, при недостаточной активации коры мозга количество ошибок у испытуемых при предъявлении когнитивных задач увеличивается в 3 раза по сравнению с пациентами с оптимальным уровнем тонуса и активации [4].

Известно, что окружающий мир, каким мы его знаем, базируется на наших когнитивных структурах, которые представляют собой неспецифические, но упорядоченные репрезентации предшествующего опыта. Сформированные в процессе индивидуального развития познавательные структуры поддерживают процессы когнитивной саморегуляции и внутренние механизмы самоконтроля. Процесс когнитивной саморегуляции предполагает развитие и совершенствование познавательных структур и понятий, которые являются продуктом научения. Функциональная роль системы когнитивной саморегуляции заключается в ее способности обеспечивать целесообразную деятельность в том направлении, которое мы считаем правильным в конкретных условиях. То есть мы ведем себя так, как предписывают наши когнитивные структуры. При этом когнитивные качества психически здорового индивида дают нам возможность управлять собственным поведением и обеспечивают многообразие межличностного взаимодействия и коррекцию неэффективных когнитивных схем [5].

При шизофрении и других формах психопатологии в результате дезорганизации физиологических механизмов нейрокогнитивного самоконтроля снижаются способности к когнитивной саморегуляции. Сформировавшаяся в ходе развития шизофренического процесса когнитивная система становится инвариантной, действует, нередко, автоматически, малодинамична и неспособна воспринимать опыт и приспосабливаться к меняющимся обстоятельствам. Утрачивается способность придерживаться стандартов поведения, действия пациента подчинены, скорее, внешним стимулам, чем механизмам познавательной саморегуляции [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования заключалась в ЭЭГ-оценке функционального состояния основных структур энергетического блока мозга и обосновании патогенетического значения нарушений нейродинамических компонентов деятельности в развитии когнитивного дефицита при психопатологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 человек, из которых 40 пациентов, страдающих хронической параноидной шизофренией, ассоциированной с нейрокогнитивным дефицитом, и 38 здоровых испытуемых. Средний возраст лиц основной группы составил 37,7±3,3 года, средняя длительность заболевания — 13,4 года, женщины составили 55%, мужчины — 45%. Контрольная группа состояла из 38 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, гендерному соотношению и социальному положению: средний возраст испытуемых составил 38,6±3,7 лет, мужчины составили 52,6%, женщины — 47,4%.

В качестве основного метода исследования центральной нейродинамики и локальных динамических церебральных систем использовалась компьютерная электроэнцефалография. ЭЭГ регистрировали с помощью 21-канального аппаратно-программного комплекса «Телепат-1» отечественного производства с частотой дискретизации 400 Гц. Регистрация ЭЭГ осуществлялась монополярно по международной системе «10%-20%» от фронтальных (F3–F4), центральных (C3–C4), теменных (P3–P4), затылочных (O1–O2), передневисочных (F7–F8), средневисочных (T3–T4) и задневисочных (T5–T6) корковых зон. Референтным электродом служили объединенные ушные клипсы.

В постреальный период проводился визуальный и спектральный анализ безартефактных участков ЭЭГ, длительность которых устанавливалась экспериментально. Учитывая исключительную роль α-ритма в информационно-аналитической деятельности мозга, а также его тесную морфофункциональную связь с фронтоталамической системой — ключевой структурой первого блока мозга, осуществлялся детализированный анализ параметров альфа-частотного диапазона как одной из базовых регулирующих систем мозга. Анализировались как неспецифические физические параметры α-волнового процесса (индекс, частота и амплитуда), так и физиологические особенности α-осцилляций (регулярность, авторитмичность (модуляции) и стабильность α-ритма).

Функциональное состояние РФ определялось по параметрам латентных периодов синхронизации (в норме 0,4–1,0 с), десинхронизации (в норме 0,01–0,03) и глубины десинхронизации (в норме 5–6-кратная) в пробе «открыть глаза — закрыть глаза».

Тонус коры мозга определялся по соотношению частотных индексов альфа- и дельта-ритмов. В норме значения тонуса коры мозга варьируют в диапазоне 12–15. Индекс пароксизмальности оценивался по количеству вспышек в фоновой ЭЭГ. Более двух вспышек в минутном отрезке ЭЭГ-записи принято рассматривать как признак повышения степени пароксизмальности или снижения порога судорожной готовности мозга. Функциональная стабильность осцилляторной активности мозга оценивалась по степени устойчивости фоновой частоты альфа-ритма: колебания альфа-частоты, превышающие 0,5 Гц, расцениваются как признак нестабильности осцилляторной активности мозга [15, 16, 21, 22]. Для обработки данных ЭЭГ использовалось программное обеспечение WIN-EEG, версия 1.3, разработанная в Институте мозга человека РАН. Статистический анализ всех полученных данных проводился посредством пакета STATISTICA, версия 6.0. Достоверность полученных результатов оценивалась по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное состояние ключевых вертикально организованных отделов I ФБМ оценивалось дифференцированно с учетом их физиологической роли в поддержании

тонуса коры и уровня бодрствования. Сравнительная оценка нейродинамики мозга в основной и контрольной группах проводилась на основе компьютерной ЭЭГ как системного метода исследования мозга. Результаты ЭЭГ-исследования функционального состояния неспецифических систем, тонуса коры и порога судорожной готовности мозга представлены в таблице 1.

У испытуемых основной выборки латентный период десинхронизации при ОГ превышал нормативные значения в 2,3 раза (p <0,05), а латентный период синхронизации оказался выше нормативных значений в 1,6 раза (p <0,05). При этом глубина синхронизации у больных шизофренией оказалась в 1,22 раза ниже нормы. Совокупность полученных данных свидетельствует о нарушении функционального состояния восходящей активирующей и восходящей тормозящей систем ствола мозга.

Исходя из средних нормативных значений альфа-индекса у здоровых испытуемых 50–60% и нормативных значений дельта-индекса 4–5%, значение коэффициента тонуса и активации коры мозга составляют в норме 12,2. В проведенных нами исследованиях у испытуемых контрольной группы средние значения коэффициента тонуса и активации коры мозга составили 12,5, что соответствует физиологической норме. У испытуемых основной группы значения коэффициента тонуса коры мозга составили 4,5, что достоверно ниже нормативных значений в 2,3 раза (p <0,001). Снижение базовых значений тонуса коры мозга создает предпосылки дезорганизации нейрофизиологических механизмов информационно-аналитической деятельности мозга.

Функциональное состояние понто-гипоталамического отдела мозга оценивалось по количеству вспышек, зарегистрированных в фоновой ЭЭГ. В норме количество вспышек на электроэнцефалограмме не превышает 2 за 1 минуту записи. У пациентов с психопатологией среднее количество вспышек составило 5,1 в минуту, что превышало нормативные значения контрольной группы в 2,5 раза (p <0,04) и указывало на тенденцию к умеренному, но достоверному повышению степени пароксизмальности мозга.

Учитывая исключительную роль α-ритма в информационно-аналитической деятельности мозга, а также его тесную морфофункциональную связь с фронтоталамической системой — ключевой структурой первого блока мозга, проведен детализированный анализ параметров альфа-частотного диапазона как одной из базовых регулирующих систем мозга.

Анализировались как неспецифические физические параметры α-волнового процесса (индекс, частота и амплитуда), так и физиологические особенности α-осцилляций (регулярность, авторитмичность (модуляции) и стабильность α-ритма).

Функциональный статус таламической системы мозга определялся на основе анализа основных параметров альфа-частотной регулирующей системы мозга: альфа-индекса (%), средней частоты (Гц) и амплитуды (мкВ) альфа-ритма, ширины альфа-диапазона (Гц), глубины десинхронизации ЭЭГ, регулярности альфа-ритма, модуляции и стабильности альфа-ритма.

Сравнительный анализ параметров α-ритма, представленный в таблице 2, отражает ФС ключевых когнитивных отделов мозга в норме и при патологии.

У лиц с психопатологией все параметры альфа-активности существенно изменены. Зональное снижение частоты α-ритма ниже 9,15 косвенно свидетельствует о дезинтеграции нейрофункциональных структур, играющих ключевую роль в работе мозга. Колебания частоты базового альфа-ритма, превышающие 0,5 Гц, указывают на нестабильность осцилляторной активности, обеспечивающей в головном мозге важнейшие регуляторные процессы.

Наряду с этим, на ЭЭГ выявлено увеличение в 2,5 раза (p <0,04) количества вспышек, что указывает на тенденцию к повышению при шизофрении степени пароксизмальности головного мозга.

Таблица 1

Сравнительный анализ ключевых параметров нейродинамики у лиц основной и контрольной групп

Table 1

Comparative analysis of key parameters of neurodynamics in persons of the main and control groups

Показатели нейродинамики / Indicators of neurodynamics	Нормативные значения / Normative values	Основная группа / The main group	Контрольная группа / The control group
ЛП десинхронизации / LP desynchronization	0,01–0,03 с	0,07±0,002	0,02±0,012
ЛП синхронизации / LP synchronization	0,4–1,0 с	1,61±0,009	0,75±0,03
Коэффициент глубины десинхронизации / Depth factor desynchronization	5–6-кратное снижение / 5–6-times reducing	3–4-кратное снижение / 3-4-times reducing	5–6-кратное снижение / 5–6- times reducing
Коэффициент тонуса и активации коры мозга / The coefficient of tone and activation of the cerebral cortex	12,2	4,50±2,58	12,50±2,15
Вспышки / Flashes	Не более 2 с / No more 2 sec	5,1±0,85	1,8±0,25

Таблица 2

Сравнительный анализ фоновых параметров ЭЭГ альфа-ритма у лиц основной и контрольной групп

Table 2

Comparative analysis of background parameters of the EEG alpha rhythm in individuals of the main and control groups

Параметры α-ритма / α-rhythm parameters	Основная группа / The main group	Контрольная группа / The control group
Индекс, % / Index, %	38,6±6,6	65,7
Частота, Гц / Frequency, Hz	8,8	10,1
Ширина альфа-диапазона, Гц / The width of the alpha range, Hz	7,2–12,1	8–13
Амплитуда, мкВ / Amplitude, uV	49,8	62,2
Регулярность, Гц / Regularity, Hz	1,9	0,47
Модуляции / Modulations	– –	+++
Стабильность / Stability	– –	+++

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной нейропсихологии стратегия исследования ментальных ресурсов человека базируется на основе понимания мозга как глобальной нейродинамической системы, состоящей из множества нейронных сетей, режимы функционирования которых модулируются структурами I ФБМ. Анатомически нейросети состоят из множества нейронов различных мозговых модулей, взаимодействующих таким образом, чтобы в результате их функционирования создавался оптимальный когнитивный резерв, обеспечивающий целенаправленную познавательную и поведенческую активность индивида. Именно поэтому нейродинамическая система является основой для исследования нарушений психических процессов, механизмов развития когнитивного дефицита, негативной и позитивной симптоматики, наблюдаемой в рамках формирования шизофренического процесса и других психопатологических состояний [20].

Согласно двухкомпонентной модели, суммарная ЭЭГ рассматривается как результат взаимодействия синхронизирующей и десинхронизирующей систем мозга. На электроэнцефалограмме отражается активность нейронов коры, которые находятся под постоянным влиянием этих регулирующих систем мозга.

Функциональное состояние коры головного мозга определяется балансом реципрокно взаимодействующих десинхронизирующих и синхронизирующих субкоритикальных структур. Скорость взаимодействия активирующих и тормозящих влияний РФ на корковые горизонтально организованные структуры мозга (II ФБМ и III ФБМ), определяемые по латентным периодам синхронизации и десинхронизации альфа-ритма, оказалась существенно сниженной. Достоверное увеличение латентных периодов при выполнении пробы на открывание и закрывание глаз в сочетании с неполным подавлением альфа-ритма у больных шизофренией указывают на нарушение функциональной сбалансированности десинхронизирующей (активирующей) и синхронизирующей (тормозящей) систем ствола мозга. Снижение функционального состояния этих базовых модулирующих систем создает предпосылки для замедления скорости психических процессов.

У 10 испытуемых основной выборки (25%) на ЭЭГ регистрировались паттерны дизритмии, которые характеризовались бездоминантным сочетанием волн различных частотных диапазонов. Паттерны дизритмии обусловлены одновременным повышением активности синхронизирующей и десинхронизирующей систем. Такие нейродинамические состояния обычно проявляются выраженным когнитивным снижением.

Средние значения индекса α-ритма у испытуемых контрольной группы оказались в диапазоне нормативных значений — 65,7%. У лиц основной выборки средние значения альфа-индекса не превышали уровня 38,6%, что в 1,7 раза ниже, чем в группе здоровых испытуемых.

Уменьшение представленности в ЭЭГ доминирующего альфа-ритма как функционального ядра осцилляторной активности мозга правомерно трактовать как фактор, негативно влияющий на когнитивные функции. Любые нарушения в головном мозге морфологического или функционального характера приводят в первую очередь к снижению индекса α-ритма, обычно ниже уровня 50%, или полной его редукции.

Известно, что частота α-ритма является нейрофизиологическим условием и предпосылкой эффективности когнитивной деятельности, а ее замедление обусловлено дезорганизацией таламической системы мозга и нарушением кортико-таламических взаимодействий.

Показатели ширины α-диапазона и вариабельности его амплитуды являются маркерами нейродинамической пластичности, а следовательно, эффективности познавательной деятельности. В группе пациентов, страдающих шизофренией, данные показатели существенно отличаются от нормативных значений в сторону замедления и левостороннего частотного сдвига α-ритма.

Модуляции а-ритма являются важнейшим качественным критерием электроэнцефалограмм, относящихся к организо-

ванному альфа-типу. Наличие модуляций в состоянии относительного покоя свидетельствует об оптимальном взаимодействии трех регуляторных систем мозга: активирующей десинхронизирующей системы ствола мозга, синхронизирующей тормозной системы таламуса и нижних отделов моста, а также системы неокортикального контроля процессов десинхронизации и синхронизации [14].

Этот параметр ЭЭГ тонко отражает динамику ансамблевой организации корковой нейронной активности, объем и «время жизни» нейронного ансамбля, что является важной предпосылкой для нормального когнитивного функционирования мозга. В проведенных нами ЭЭГ-исследованиях у всех испытуемых основной выборки модуляции α-ритма либо полностью отсутствовали, либо носили непостоянный, фрагментарный характер.

Следовательно, снижение частоты, регулярности, отсутствие модуляций, нарушение процессов синхронизации–десинхронизации альфа-ритма свидетельствуют о дезорганизации альфа-регулирующей системы мозга, тесно связанной с первым функциональным блоком мозга. Выявленная нами многовекторная дезорганизация альфа-ритма имеет безусловное значение в механизмах развития когнитивного снижения при шизофрении, а также при других психопатологических состояниях.

Увеличение на ЭЭГ количества вспышек в 2,5 раза выше нормативных значений указывает на дисфункцию стволово-таламических отделов I ФБМ. Согласно современным представлениям, нейродинамическая структура, обусловливающая возникновение вспышек, формируется в результате снижения функционального состояния задних отделов гипоталамуса и стволовых структур и гиперактивации неспецифических и специфических ядер зрительного бугра [6, 25].

Таким образом, результаты приведенных нами исследований показывают, что у пациентов, страдающих шизофренией, имеет место функциональное снижение ключевых отделов первого блока мозга, обеспечивающих активационно-энергетические функции в деятельности головного мозга. Поскольку структуры I ФБМ детерминируют функцию внимания, индивидуальные перцептивные возможности, память и доступ к когнитивным ресурсам через регуляцию тонуса и активацию коры мозга и определяют, таким образом, эффективность когнитивного функционирования, то дезорганизация этих отделов мозга создает предпосылки снижения когнитивного ресурса.

Опыт работы с пациентами психоневрологического спектра показывает, что для них характерны интеллектуальная пассивность, неспособность к «психическому напряжению», отсутствие мотивов и целей в поведении, «атоничность» психики, благодушие, аспонтанность, расстройство внимания в сочетании с проявлением инертности, склонности к стереотипиям, фантазированию и рассуждательству. Наряду с этим у пациентов, страдающих шизофренией, ярко представлены странности мышления и поведения, неадекватность высказываний и действий.

Патофизиология этих психопатологических феноменов остается недостаточно изученной. Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод, что указанные нарушения в значительной степени определяются первичной дефектностью подкорковых систем, составляющих энергетическую основу психической деятельности. В терминах нейропсихологии совокупность указанных признаков характеризует нейрокогнитивный дефицит, связанный с функциональным снижением энергетического блока мозга и снижением уровня бодрствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования выявили неизвестные ранее сведения о значении нарушений нейродинамических компонентов деятельности в развитии когнитивного дефицита при параноидной шизофрении, имеющие не только теоретическое, но и практическое значение. Установлено, что при психопатологии имеется многоуровневая дезорганизация I ФБМ, обеспечивающего весь спектр базовых нейродинамических процессов. Снижение активационно-энергетических и других нейродинамических составляющих работы мозга создает предпосылки к нарушению концентрации внимания, восприятия информации, ухудшению памяти, снижению скорости психических процессов. Дезорганизация этих составляющих когнитивного резерва неизбежно приводит к формированию глубокой когнитивной дефицитарности.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены достоверные признаки дезорганизации неспецифических систем мозга: латентный период десинхронизации увеличен в 2,33 раза; латентный период перехода в регистр синхронизации увеличен в 2,14 раза, а коэффициент глубины десинхронизации снижен в 1,22 раза, что указывает на существенное нарушение активационных процессов коры мозга.

2. Показатели тонуса и энергетики коры головного мозга в основной выборке оказались в 2,8 раза ниже нормативных значений, что является объективным признаком снижения уровня бодрствования.

3. У пациентов с психопатологией выявлена умеренная, но достоверная тенденция к усилению пароксизмальной активности. Количество вспышек на ЭЭГ превышало нормативные значения в 2,5 раза, что указывает на снижение функционального состояния задних отделов гипоталамуса и нижне-стволовых структур при активации неспецифических и специфических ядер зрительного бугра.

Таким образом, ЭЭГ-исследование основных нейродинамических компонентов деятельности мозга, определяющих когнитивный ресурс и умственную работоспособность индивида, может оказаться весьма полезным в объективизации нарушений когнитивно-мыслительных функций и выборе патогенетически целесообразной терапии психопатологических расстройств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин В.А. Психология личности. СПб.: Издательство Михайлова В.А.; 1999.
2. Агрис А.Р., Ахутина Т.В., Корнеев А.А. Варианты дефицита функций I блока мозга у детей с трудностями обучения. Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2014; 3: 34–6.
3. Агрис А.Р. Дефицит нейрофизиологических компонентов деятельности у детей с трудностями обучения. Автореф. дисс. … канд. психол. наук. М.; 2015.
4. Айзенк Г.Ю. Психология: польза и вред. Смысл и бессмыслица. Факты и вымысел. Пер. с англ. Минск: Харвест; 2003.
5. Айзенк Г.Ю., Бартол К. Эксперимент. Самые жестокие исследования в психологии. Пер. с англ. М.: Алгоритм; 2021.
6. Бельская К.А., Лытаев С.А. Нейропсихологический анализ когнитивного дефицита при шизофрении. Физиология человека. 2022; 48(1): 46–56.
7. Бельская К.А., Суровицкая Ю.В., Лытаев С.А. Пространственно-временные ЭЭГ-маркеры опознания слуховых образов в норме и при психопатологии. Педиатр. 2016; 7(3): 49–55. DOI: 10.17816/PED73-49-55.
8. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. Теория и практика. 2-е изд. М.: АСТ; 2021.
9. Водолажский Г.И. Анализ динамики компонентов хронограммы церебральной активности человека в онтогенезе. Дисс. … докт. биол. наук. Ставрополь; 2016.
10. Голдберг Э. Управляющий мозг: лобные доли, лидерство и цивилизация. Пер. с англ. М.: Смысл; 2003.
11. Гольдберг Э. Креативный мозг: как рождаются идеи, меняющие мир. Пер. с англ. М.: Эсмо; 2019.
12. Гусев А.Н. Психофизика сенсорных задач. Системно-деятельностный анализ поведения человека в ситуации неопределенности. М.: МГУ; 2004.
13. Дорофейкова М.В. Структура и факторы развития когнитивных расстройств у больных шизофренией. Дисс. … канд. мед. наук. СПб.; 2017.
14. Каплан А.Я., Борисов С.В., Шишкин С.Л., Ермолаев В.А. Анализ сегментной структуры альфа-активности человека. Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 2002; 66(4): 432–42.
15. Кипятков Н.Ю., Дутов В.Б. Перспективы использования интегративных показателей компьютерной обработки ЭЭГ в структуре экспресс-анализа нейрокогнитивного статуса. Педиатр. 2014; 5(1): 44–8. DOI: 10.17816/PED5144-48.
16. Кипятков Н.Ю., Лытаев С.А., Дутов В.Б. Особенности расшифровки детской ЭЭГ-теория и реальность. Медицина: теория и практика. 2019; 4: 249–50.
17. Колышко А.М. Психология самоотношения. Учеб. пособие. Гродно: ГрГУ; 2004.
18. Комчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями. Нервные болезни. 2015; 4: 18–22.
19. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Academia; 2002: 126–7.
20. Лытаев С.А., Александров М.В., Березанцева М.С. Психофизиология. Учебн. Пособие. СПб.: СпецЛит; 2018.
21. Мисюк Н.Н., Докукина Т.В. Картирование ЭЭГ в клинической практике. Минск: Книгосбор; 2008.
22. Оськина А.С., Уланова С.В., Кипятков Н.Ю. Когерентный анализ как метод сравнения ЭЭГ пациентов с органическим аффективным расстройством вследствие поражения правого полушария мозга с нормальной ЭЭГ. Forcipe. 2022; 5(S3): 535–6.
23. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.: Изд-во «Э»; 2017.
24. Ухтомский А.А. Доминанта. СПб.: Питер; 2002.
25. Belskaya K., Lytaev S. Algorithm for Assessing Auditory Images Perception and Verbal Information. Advances in Intelligent Computing. 2021; 1201: 30–6.
26. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 8–16.
27. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.

REFERENCES

1. Averin V.A. Psihologiya lichnosti. [Psychology of personality]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo Mihajlova V.A.; 1999. (in Russian).
2. Agris A.R., Akhutina T.V., Korneyev A.A. Varianty defitsita funktsiy I bloka mozga u detey s trudnostyami obucheniya. [Variants

of functional deficits of the first block of the brain in children with learning difficulties]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya. 2014; 3: 34–6. (in Russian).
3. Agris A.R. Deficit nejrofiziologicheskih komponentov dejatel'nosti u detej s trudnostjami obuchenija. [Deficiency of neurophysiological components of activity in children with learning difficulties]. Avtoref. diss. … kand. psihol. nauk. Moskva; 2015. (in Russian).
4. Ajzenk G.Ju. Psihologija: pol'za i vred. Smysl i bessmyslica. Fakty i vymysel. [Psychology: Benefits and harms. Sense and nonsense. Fact and fiction]. Per. s angl. Minsk: Harvest Publ.; 2003. (in Russian).
5. Ajzenk G.Ju., Bartol K. Jeksperiment. Samye zhestokie issledovanija v psihologii. [Experiment. The most brutal research in psychology]. Per. s angl. Moskva: Algoritm Publ.; 2021. (in Russian).
6. Bel'skaja K.A., Lytaev S.A. Nejropsihologicheskij analiz kognitivnogo deficita pri shizofrenii. [Neuropsychological analysis of cognitive deficits in schizophrenia]. Fiziologija cheloveka. 2022; 48(1): 46–56. (in Russian).
7. Bel'skaja K.A., Surovickaja Ju.V., Lytaev S.A. Prostranstvenno-vremennye EEG- markery opoznanija sluhovyh obrazov v norme i pri psihopatologii. [Spatiotemporal EEG markers of auditory image recognition in normal conditions and in psychopathology]. Pediatr. 2016; 7(3): 49–55. DOI: 10.17816/PED73-49-55. (in Russian).
8. Vizel' T.G. Osnovy nejropsihologii. Teorija i praktika. [Fundamentals of neuropsychology. Theory and practice]. 2-e izd. Moskva: AST Publ.; 2021. (in Russian).
9. Vodolazhskiy G.I. Analiz dinamiki komponentov khronogrammy tserebral'noy aktivnosti cheloveka v ontogeneze. [Analysis of the dynamics of the components of the chronogram of human cerebral activity in ontogenesis]. Diss. … dokt. biol. nauk. Stavropol'; 2016. (in Russian).
10. Goldberg Je. Upravljajushhij mozg: lobnye doli, liderstvo i civilizacija. [The Executive Brain: The Frontal Lobes, Leadership and Civilization]. Per. s angl. Moskva: Smysl Publ.; 2003. (in Russian).
11. Gol'dberg Je. Kreativnyj mozg: kak rozhdajutsja idei, menjajushhie mir. [The Creative Brain: How World-Changing Ideas Are Born]. Per. s angl. Moskva: Jesmo Publ.; 2019. (in Russian).
12. Gusev A.N. Psihofizika sensornyh zadach. Sistemno-dejatel'nostnyj analiz povedenija cheloveka v situacii neopredelennosti. [Psychophysics of sensory tasks. System-activity analysis of human behavior in situations of uncertainty]. Moskva: MGU Publ.; 2004. (in Russian).
13. Dorofejkova M.V. Struktura i faktory razvitija kognitivnyh rasstrojstv u bol'nyh shizofreniej. [Structure and factors of development of cognitive disorders in patients with schizophrenia]. Diss. … kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2017. (in Russian).
14. Kaplan A.Ja., Borisov S.V., Shishkin S.L., Ermolaev V.A. Analiz segmentnoj struktury al'fa-aktivnosti cheloveka. [Analysis of the segmental structure of human alpha activity]. Ross. Fiziol. Zhurn. im. I.M. Sechenova. 2002; 66(4): 432–42. (in Russian).
15. Kipyatkov N.Yu., Dutov V.B. Perspektivy ispol'zovaniya integrativnyh pokazatelej komp'yuternoj obrabotki EEG v strukture ekspress-analiza nejrokognitivnogo statusa. [Prospects of using integrative indicators of computer EEG processing in the structure of express analysis of neurocognitive status]. Pediatr. 2014; 5(1): 44–8. DOI: 10.17816/PED5144-48. (in Russian).
16. Kipyatkov N.Yu., Lytaev S.A., Dutov V.B. Osobennosti rasshifrovki detskoj EEG — teoriya i real'nost'. [Features of decoding children's EEG - theory and reality]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4: 249–50 (in Russian).
17. Kolyshko A.M. Psihologija samootnoshenija. [Psychology of self-attitude]. Ucheb. posobie. Grodno: GrGU Publ.; 2004. (in Russian).
18. Komchatnov P.R., Umarova H.Ja., Chugunov A.V. Vedenie bol'nyh s kognitivnymi narushenijami. [Management of patients with cognitive impairment]. Nervnye bolezni. 2015; 4: 18–22. (in Russian).
19. Lurija A.R. Osnovy nejropsihologii. [Basics of neuropsychology]. Moskva: Academia Publ.; 2002: 126–7. (in Russian).
20. Lytaev S.A., Aleksandrov M.V., Berezanceva M.S. Psihofiziologija. [Psychophysiology]. Uchebn. Posobie. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018. (in Russian).
21. Misjuk N.N., Dokukina T.V. Kartirovanie EEG v klinicheskoj praktike. [EEG mapping in clinical practice]. Minsk: Knigosbor Publ.; 2008. (in Russian).
22. Os'kina A.S., Ulanova S.V., Kipyatkov N.Yu. Kogerentnyj analiz kak metod sravneniya eeg pacientov s organicheskim affektivnym rasstrojstvom vsledstvie porazheniya pravogo polushariya mozga s normal'noj EEG. [Coherent analysis as a method of comparing the EEG of patients with organic affective disorder due to damage to the right hemisphere of the brain with normal EEG]. Forcipe. 2022; 5(S3): 535–6. (in Russian).
23. Pavlov I.P. Lekcii o rabotebol'shih polusharij golovnogo mozga. [Lectures on the work of the cerebral hemispheres]. Moskva: Je Publ.; 2017. (in Russian).
24. Uhtomskij A.A. Dominanta. [Dominanta]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2002. (in Russian).
25. Belskaya K., Lytaev S. Algorithm for Assessing Auditory Images Perception and Verbal Information. Advances in Intelligent Computing. 2021; 1201: 30–6.
26. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. Br. J. Psychiatry. 1999; 174: 8–16.
27. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.

DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005
УДК 612.13+616-005.4-089.819.5+616-031.37/.38+617.58+616.137.8/.9-008.64

КРИТИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

© Аршед Ахмад Кучай[1, 3], Александр Николаевич Липин[2, 3], Никита Николаевич Груздев[3], Алексей Геннадьевич Борисов[3], Ильяс Салаватович Кашапов[4]

[1] Клиника Мед2. 191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Восстания, 11
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
[3] Городская больница № 14. 198099, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9
[4] СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 120». 195426, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Ленская, 4/1

Контактная информация: Аршед Ахмад Кучай — врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь Городского центра спасения конечностей. E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7974-9369 SPIN: 5455-9033

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Кашапов И.С. Критическая ишемия нижних конечностей и ее лечение // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 34–47. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005

Поступила: 04.12.2023 **Одобрена: 11.01.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. Критическая ишемия, угрожающая конечностям, — наиболее распространенная форма заболевания периферических артерий, которая связана со значительной заболеваемостью, смертностью и использованием ресурсов здравоохранения. Это клинический синдром ишемической боли в покое или потери тканей, например незаживающих язв или гангрена, связанный с заболеванием периферических артерий. Хроническая ишемия угрожающей потери конечности (ХИУПК) имеет высокий краткосрочный риск потери конечностей и сердечно-сосудистых событий. Неинвазивная или инвазивная ангиография помогает определить возможность и подход к артериальной реваскуляризации. Часто предлагается подход «сначала эндоваскулярный», основанный на более низком риске процедуры, однако при определенных формах заболевания лучше всего лечить открытую хирургическую реваскуляризацию. Баллонная ангиопластика и стентирование составляют основу эндоваскулярных методов, при этом стенты с лекарственным покрытием и баллоны с лекарственным покрытием обеспечивают низкую вероятность повторной реваскуляризации. Комбинация антеградного и ретроградного подходов может повысить успех при протяженной тотальной окклюзии. Ангиопластика ниже колена, направленная на ангиосомы, может привести к более быстрому заживлению ран, но если это не удалось, то сохраняется любой прямой поток крови в стопу. Гибридные хирургические методы, такие как стентирование подвздошной артерии и бедренная эндартерэктомия, обычно используются для снижения операционного риска. Шунтирование нижних конечностей наиболее эффективно при использовании длинной односегментарной аутогенной вены хорошего качества диаметром не менее 3,5 мм. Небольшие ампутации часто требуются из-за потери тканей в рамках стратегии лечения. Большие ампутации (на уровне лодыжки или выше) ограничивают функциональную независимость, и их предотвращение является ключевой целью терапии критической ишемии нижних конечностей (КИНК)/ХИУПК. Медикаментозная терапия после реваскуляризации нацелена на факторы риска атеросклероза и оценивает заживление ран и новые или рецидивирующие заболевания, ограничивающие кровоток.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, эндоваскулярные вмешательства, сосудистые вмешательства, сосудистые заболевания конечностей, сосудистая хирургия, критическая ишемия, угрожающая конечности, баллоны с лекарственным покрытием, стент с лекарственным покрытием

CRITICAL LIMB THREATENING ISCHEMIA AND ITS MANAGEMENT

© Arshed A. Kuchay[1, 3], Alexander N. Lipin[2, 3], Nikita N. Gruzdev[3], Aleksey G. Borisov[3], Ilyas S. Kashapov[4]

[1] Med2 clinic. Vosstaniya str., 11, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036
[2] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044
[3] Limb Salvage Center, City Hospital № 14. Kosinova str., 19/9, Saint Petersburg, Russian Federation, 198099
[4] Saint Petersburg City Polyclinic No. 120. Lenskaya str., 4/1, Saint Petersburg, Russian Federation, 195426

Contact information: Arshed A. Kuchay — cardiovascular surgeon, clinical researcher of the City Limb Salvage Center. E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7974-9369 SPIN: 5455-9033

For citation: Kuchay AA, Lipin AN, Gruzdev NN, Borisov AG, Kashapov IS. Critical limb threatening ischemia and its management. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):34-47. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005

Received: 04.12.2023 **Revised: 11.01.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. Critical limb threatening ischemia (CLTI), the most advanced form of peripheral artery disease, is associated with significant morbidity, mortality, and health care resource utilization. It is a clinical syndrome of ischemic pain at rest or tissue loss, such as non-healing ulcers or gangrene, related to peripheral artery disease. CLTI has a high short-term risk of limb loss and cardiovascular events. Non-invasive or invasive angiography helps determine the feasibility and approach to arterial revascularization. An “endovascular-first” approach is often advocated based on a lower procedural risk; however, specific patterns of disease may be best treated by open surgical revascularization. Balloon angioplasty and stenting form the backbone of endovascular techniques, with drug-eluting stents and drug-coated balloons offering low rates of repeat revascularization. Combined antegrade and retrograde approaches can increase success in long total occlusions. Below the knee, angiosome-directed angioplasty may lead to greater wound healing, but failing this, any straight line flow into the foot is pursued. Hybrid surgical techniques such as iliac stenting and common femoral endarterectomy are commonly used to reduce operative risk. Lower extremity bypass grafting is most successful with a good quality, long, single-segment autogenous vein of at least 3.5 mm diameter. Minor amputations are often required for tissue loss as part of the treatment strategy. Major amputations (at or above the ankle) limit functional independence and their prevention is a key goal of CLTI therapy. Medical therapy after revascularization targets risk factors for atherosclerosis and assesses wound healing and new or recurrent flow limiting disease.

Keywords: peripheral artery disease, endovascular, vascular intervention, vascular disease extremities, vascular surgery, critical limb threatening ischemia, drug coated balloons, drug-eluting stent

INTRODUCTION

Critical limb threatening ischemia is a clinical syndrome of ischemic pain at rest and/or ischemic tissue loss such as non-healing ulcers or gangrene, related to peripheral artery disease of the lower limbs. It differs from acute limb threatening ischemia, which is a sudden loss of limb perfusion (defined as within 14 days) typically due to embolus or in-situ thrombus. In contrast, critical limb ischemia occurs over several weeks to months, but is at the extreme end of the spectrum of chronic limb ischemia (Rutherford classification 4–6, Fontaine III/IV, A.V. Pokrovsky IV — Table 1). Its importance is due to the much higher risks of limb loss and cardiovascular events than asymptomatic peripheral artery disease and intermittent claudication [1, 2]. The poor prognosis demands more rapid assessment, a greater role for wound care, and the earlier use of revascularization [3]. As a result, a multidiscipline approach involving specialists in endovascular revascularization, open surgical revascularization, podiatry, wound care, and other specialties is often required to maximize patient outcomes.

DEFINITIONS

Definitions of CLTI aim to identify patients who are risk of major limb amputation without specific treatment such as revascularization or wound care. Traditionally CLTI is defined as rest pain or tissue loss (ulcers, or gangrene) supported by ischemia defined by the hemodynamic criteria of low ankle or toe pressures, or low transcutaneous oxygen (TcO_2) values. Ankle pressure cri-

Таблица 1

Классификация симптомов заболеваний периферических артерий: Фонтена, Резерфорда и А.В. Покровского

Table 1

Peripheral artery disease symptom classification: Fontaine stages, Rutherford categories and A.V. Pokrovsky classification

Fontaine classification		Rutherford classification	
Stage	Symptoms	Category	Symptoms
I	Asymptomatic	**0**	Asymptomatic
II	Intermittent claudication	**1**	Mild claudication
		2	Moderate claudication
		3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	**4**	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	**5**	Ischemic ulceration (minor tissue loss)
		6	Ischemic gangrene (major tissue loss)

A.V. Pokrovsky classification	
Stage	Symptoms
I	Asymptomatic or pain in calf muscles (>1 km)
IIA	Intermittent claudication (>200 meters)
IIB	Intermittent claudication (>200 meters)
III	Intermittent claudication, rest pain
IV	Ulceration or gangrene

teria range from less than 40–70 mmHg, toe pressures less than 30–50 mmHg, TcO_2 less than 20–40 mmHg. Higher cut points are often used for tissue loss on the assumption that greater perfusion is required for wound healing, but expert consensus on these hemodynamic criteria differs between guidelines [2, 4–7]. The original definitions were designed to standardize entry criteria for clinical trials of CLTI in patients without diabetes to permit comparisons across studies [4, 6] or to assess the likelihood of wound healing [8]. However, their value as diagnostic tests of CLTI in clinical practice are more controversial [2, 5, 9]. Defining specific cut points of toe pressure or TcO_2 for the clinical diagnosis of CLTI is difficult because of the considerable overlap in values among CLTI patients who do or do not progress to major amputation or cardiovascular events (Figure 1) [10, 11]. One trial suggests they don't impact the decision for revascularization [12]. Other definitions of CLTI incorporate wound infection and osteomyelitis in addition to ischemia [13].

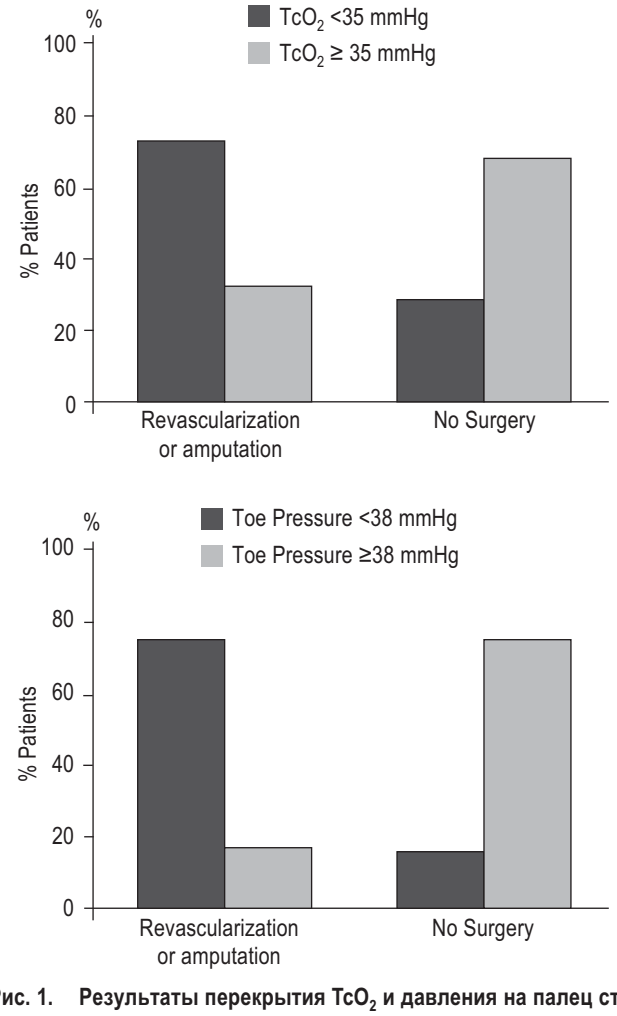


Рис. 1. Результаты перекрытия TcO_2 и давления на палец стопы у пациентов, нуждающихся в реваскуляризации или ампутации по поводу КИНК, и у пациентов, получающих медикаментозное лечение (по данным Уббинка и др. [11])

Fig. 1. Overlap in TcO_2 and toe pressure results between patients requiring revascularization or amputation for CLI and patients managed medically (from data in Ubbink et al. [11])

For clinical purposes rest pain or non-healing wounds may suffice as a definition to justify the use of expensive technology (angiography and revascularization) which are fundamental to the clinical treatment of this condition.

NATURAL HISTORY OF CLTI

Patient outcomes in critical limb ischemia are largely determined by morbidity and mortality due to cardiovascular events and functional impairment due to limb loss. Although, over the whole spectrum of PAD, cardiovascular events such as myocardial infarction and stroke occur in 30–50% of subjects over a 5 year period, patients with CLI face this risk over a one year period [1, 2, 14] — an outcome worse than many cancers or severe heart failure. Similarly, although the risk of major amputation (at or above the ankle) is less than 5% over 5–10 years in patients with claudication, it is at least 30–50% in the first year in patients with CLI who do not have revascularization [2].

ASSESSMENT AND INITIAL TREATMENT

The clinical presentation of CLI depends on the degree of ischemia, the presence of infection, and co-existing neuropathy [1]. Ischemic pain is usually worse when the patient is supine and often requires narcotics for analgesia. It may waken patients from sleep and prevent them from walking. Infection can increase pain even without severe ischemia. Neuropathy can contribute to tissue injury or mask pain from an ulcer.

Current guidelines recommend measuring the ankle pressure or ankle brachial index [1, 2, 5], although medial calcinosis may yield artificially high values in which case toe pressures may indicate arterial obstruction. TcO_2 or skin perfusion pressures may indicate the likelihood of wound healing.

The primary goal is to preserve limb function. Revascularization is a fundamental strategy to limb preservation, but in some patients, this does not improve limb function and mobility. For example, cognitive impairment, non-ambulatory status prior to CLI, and severe comorbidities portend a poor prognosis even with revascularization [15]. When revascularization is considered, arterial imaging identifies the targets and mode of revascularization.

Duplex ultrasound, and non-invasive angiography with computerized tomography (CTA) or magnetic resonance (MRA), can demonstrate arterial obstruction. Duplex ultrasound does not require contrast but requires specific training and may not image the tibial arteries very easily. In infra-inguinal disease, vein mapping is required to determine the feasibility of surgical bypass with autogenous vein.

CTA requires iodinated contrast and may cause contrast nephropathy in patients with impaired renal function. Heavily arterial calcification can create artefacts that limit CTA particularly in distal disease. Non-contrast time-of-flight MRA is prone to artifact with non-laminar flow typical of atherosclerotic plaque, and con-

cerns of nephrogenic systemic fibrosis from gadolinium contrast limit its use in advanced kidney disease [16]. CTA and MRA are sometimes inadequate to assess the smaller tibial arteries. Nevertheless, CTA and MRA can help localize disease targets and help plan the mode and approach to revascularization.

Due to limitations in imaging distal arteries non-invasively, invasive angiography is often used to clarify the potential for revascularization and should be considered prior to major amputation. Invasive angiography uses iodinated contrast and provides the highest spatial resolution. Diagnostic cases can use as little as 30 mL of contrast for both legs with conventional and digital subtraction angiography.

Initial treatments include control of pain, which may require narcotics, pressure relief of ulcers, sheepskin boots to increase superficial collateral supply, and tilting the bed downward to increase limb dependency and perfusion [2]. Pain relief may reverse sympathetic-mediated vasoconstriction. Although some of these measures only marginally improve perfusion, they may reduce the discomfort associated with CLI while planning definitive treatment.

ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION

In many centers, endovascular revascularization is the favored approach to CLI, because of lower morbidity and mortality compared to open surgery (Figure 2). The optimal treatment strategy (endovascular versus open surgery) will depend on anatomical factors, comorbidities, patient preference and operator experience and skill. Although claudication can be relieved by inflow revascularization (aorto-iliac and femoral), CLI is often associated with multilevel disease and usually requires outflow (tibial) revascularization as well as treating inflow disease. Much of the evidence for endovascular treatment of inflow disease is based on studies of patients with claudication or a mix of claudication and CLI [52].

INFLOW AND FEMORAL-POPLITEAL DISEASE

Aorto-iliac disease can be approached from the ipsilateral or contralateral common femoral arteries, or brachial and radial arteries. Rarely a retrograde approach from the popliteal artery can assist crossing superficial femoral artery occlusions which cannot be traversed antegrade [3] (Figure 3). The retrograde popliteal approach requires access from above from the contralateral or antegrade common femoral artery, then turning the patient prone on the table and using ultrasound with a micro puncture needle to access the popliteal artery at or just above the knee joint. Small sheaths (4–5 French) provide access for a wire which can be snared from above once it traverses the occlusion. A wire that is exteriorized above and below and occlusion provides a rigid rail to assist pushing catheters and balloons through an occlusion (the “dental floss” technique).

A variety of systems are used to cross lesions including 0.035", 0.025", 0.018", and 0.014" diameter wires and balloons. Concerns of recoil of ostial lesions and dissections associated with occluded or calcified disease has led to the almost universal practice of primary stenting in iliac disease [17]. Balloon expandable stents offer greater radial force and a more precise deployment (especially useful in ostial locations), whereas nitinol self-expanding stents may useful in long tapered lesions. Covered stents are useful for life-threatening perforations of the iliac artery during endovascular treatment. Their value in preventing restenosis is uncertain [3], due to concerns of increased rates of stent thrombosis and the potential to jail and occlude branch vessels.

Common femoral disease often involves the profunda and SFA origins. Endovascular treatment alone can achieve durable results with acute dissection of the common femoral artery from arterial closure devices. Stents are avoided in this region due to the repeated flexion and extension of this artery and potential for stent fracture, as well as jailing the profunda artery – an important collateral in the event of SFA occlusion [84–86, 91–93]. Preserva-

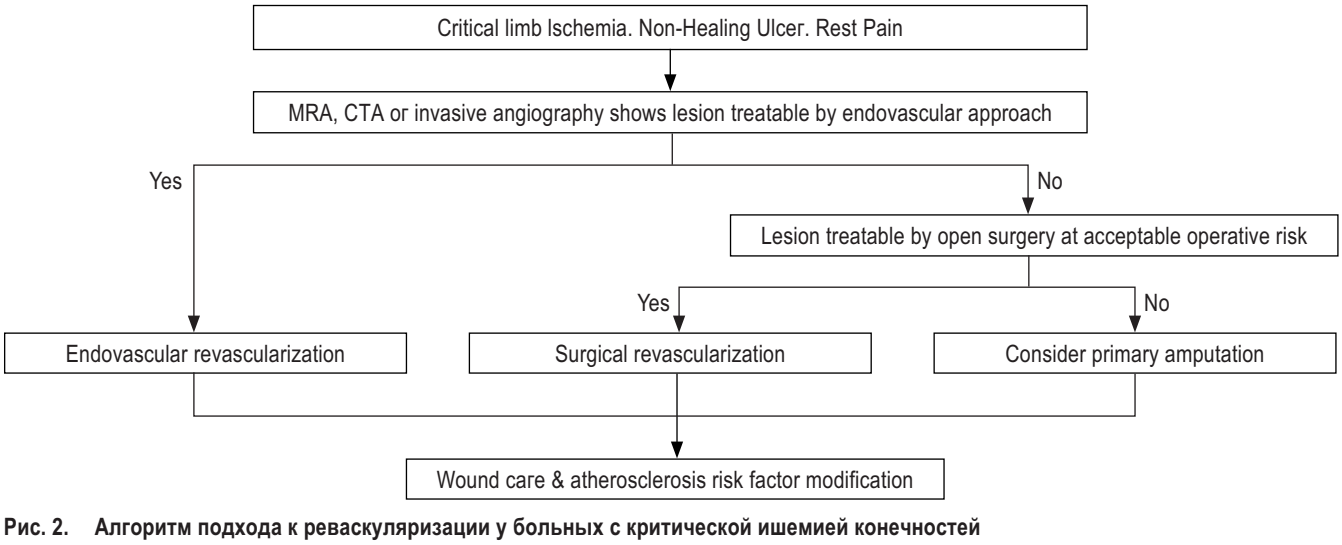


Рис. 2. Алгоритм подхода к реваскуляризации у больных с критической ишемией конечностей

Fig. 2. Algorithm for the approach to revascularization in patients with critical limb ischemia

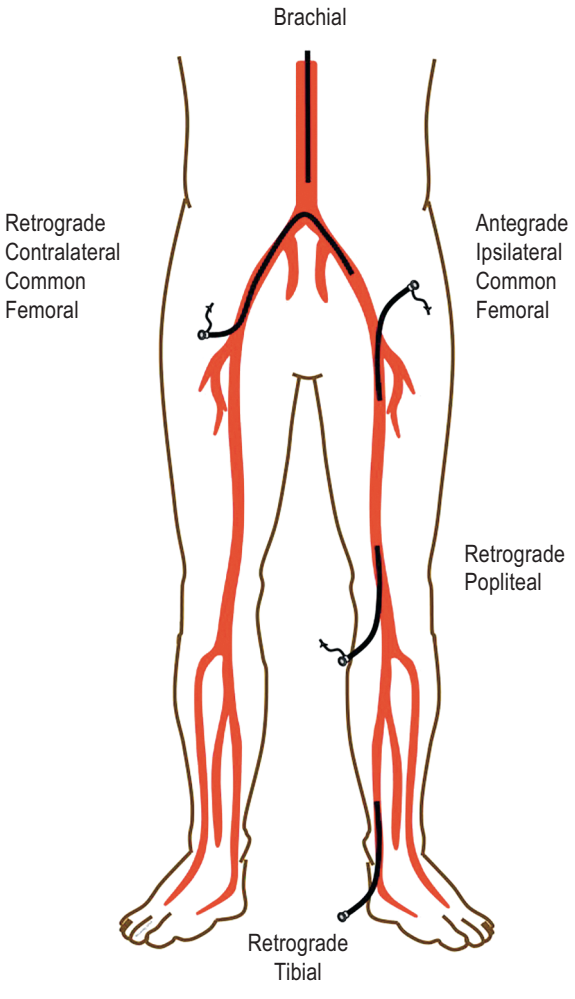


Рис. 3. Подход к артериальному доступу при эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей

Fig. 3. Approach for arterial access for endovascular revascularization of the lower limbs

tion of both branches with balloon angioplasty alone can be difficult with complex calcified plaques, and often surgical endarterectomy with patch angioplasty offers a more durable result. Hybrid endovascular-surgical approaches using endovascular approaches for iliac or superficial femoral disease and endarterectomy for common femoral disease are increasingly used [18]. New developments in atherectomy and drug coated balloons have renewed interest in endovascular approaches for common femoral disease, although this paradigm needs formal testing in clinical trials.

The SFA is the longest artery in the leg and subject to flexion, compression and torsion. These forces are particularly important close to the knee and the common femoral artery. Balloon angioplasty offers similar results to stenting in short lesions (<100 mm) when there is good arterial expansion without flow limiting dissections [19]. Minor dissections often heal without long-term sequela. Nitinol self-expanding stents offer better long-term patency in longer lesions [20] and re-expand after external radial compression. Stent fracture is thought to increase instent restenosis, but is much rarer with the newer self-expanding stent platforms [20–23]. Recent drug-eluting stents designs offer a lower rate of restenosis compared to bare-metal self-expanding stents [24].

Drug-coated balloons offer lower rates of restenosis than balloon angioplasty alone in patients with SFA disease and claudication [25–27]. Drug-coated balloons also prevent restenosis when used prior to bare-metal stent deployment [28], and offer more durable treatment of instent restenosis of the femoral artery [29]. The evidence supporting drug-eluting stents and drug-coated balloons is much stronger than for covered-self expanding stents, which have uncertain effects on restenosis and stent thrombosis [30].

Chronic total occlusions of the SFA are common in symptomatic PAD [87–90]. A variety of techniques and devices for crossing total occlusions and re-entering the true lumen in the distal artery are available, but few have been tested in randomized trials. These include hydrophilic wires to dissect through the intima or the medial ("subintimal") layers of the artery. Specialty catheters include those with dissection devices, vibrational energy, drilling heads, and laser capabilities to penetrate the fibrous cap and length of occluded plaque. Intravascular ultrasound can confirm an intraluminal location of a wire in an occlusion (Figure 4), and other devices to redirect a 0.014" wire from a dissection plane into the distal true lumen can facilitate crossing femoral artery occlusions. A number of atherectomy devices are also available to debulk lesions and may have utility in niche areas such as heavily calcified lesions resistant to balloon and stent dilation [3]. However, a meta-analysis suggested no clear benefit from using atherectomy devices alone compared to balloon angioplasty [31]. Recent interest in the use of atherectomy combined with drug-coated balloons requires further testing, particularly in areas where stents are avoided (over the knee and hip joints). Given the high risks of major amputation, stenting over the knee joint is sometimes required to maintain patency. A number of specialty stents with greater durability to repeated flexion are designed for the popliteal artery in particular [23].

TIBIAL DISEASE

There is rarely a justification for tibial interventions in claudication. However, wound healing and relief of CLTI is more dependent on establishing straight-line flow into the foot. Therefore below-knee popliteal and tibial artery interventions are more commonly pursued in CLTI.

Access is more limited for distal tibial disease as a contralateral common femoral approach or brachial approach are often too distant for most equipment based on 130–150 mm shaft lengths. An antegrade femoral approach also gives more "pushability" to drive through long occlusions. The retrograde tibial approach can be used for tibial and popliteal occlusions which cannot be crossed antegrade (Figure 3), but if unsuccessful may create a non-healing ulcer at the access site. The retrograde pedal or tibial artery approach uses ultrasound and a micropuncture needle for access and the dilator of the micropuncture kit or a small sheath for wire access. Access from above (e.g. antegrade

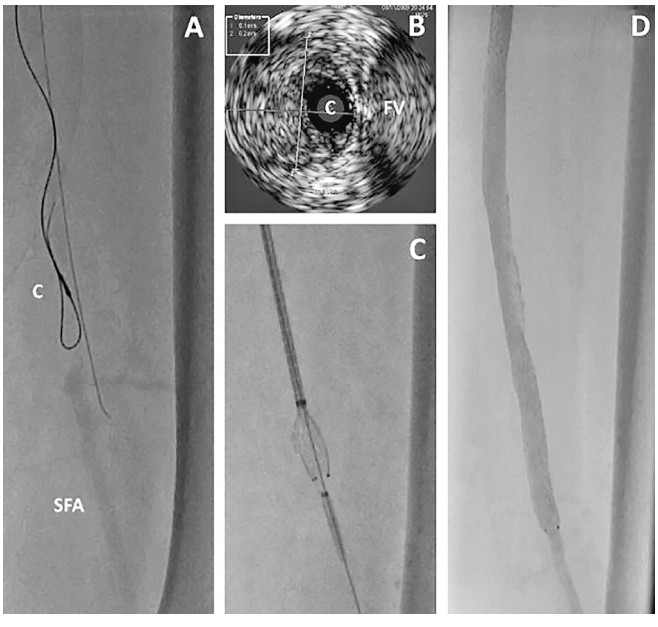


Рис. 4. **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) используется для оценки внутриартериального расположения при прохождении длительной окклюзии: A — катетер ВСУЗИ (C) виден через петлеобразную проволоку в окклюзированном сегменте средней поверхностной бедренной артерии. Прилегающий провод является внеартериальным. Поверхностная бедренная артерия (ПБА) указывает на дистальную поверхностную бедренную артерию за пределами окклюзии; B — изображение ВСУЗИ, показывающее катетер (C) в середине артерии, рядом с бедренной веной (БВ). Диаметр артерии составлял 6,1×6,2 мм, что соответствует среде и интиме и, вероятно, завышает эталонный диаметр просвета; C — раскрытие стента после успешного пересечения окклюзированной артерии; D — окончательный результат ангиографии**

Fig. 4. **Intravascular ultrasound (IVUS) used to assess the intra-arterial location while traversing a long occlusion: A — the IVUS catheter (C) is seen over a looped wire in an occluded segment of the mid superficial femoral artery. An adjacent wire is extra-arterial. SFA indicates the distal superficial femoral artery beyond the occlusion; B — IVUS image showing the catheter (C) in the middle of the artery and adjacent to the femoral vein (FV). The diameter of the artery was 6.1×6.2 mm, which represents to media and intima and likely overestimates the reference lumen diameter; C — stent deployment after successfully traversing the occluded artery; D — final result on angiography**

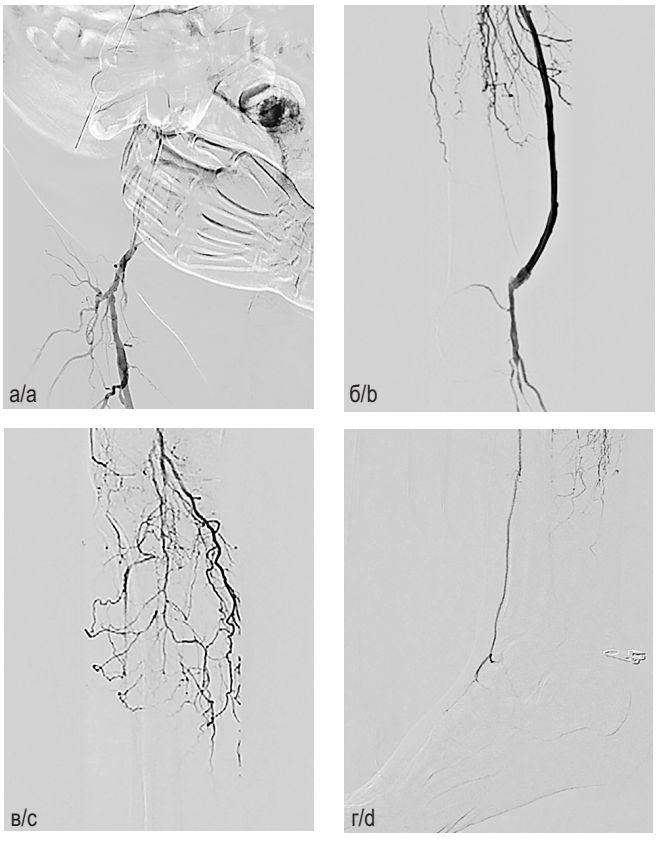


Рис. 5. **Антеградный бедренный доступ через общую бедренную артерию (ОБА) справа. Интраоперационная ангиография: а — ОБА, глубокая бедренная артерия (ГБА), проксимальный анастомоз глубоко бедренно-подколенное шунтирование (ГбПШ); б — ГбПШ, дистальный анастомоз; в — слепой сегмент подколенной артерии (ПкА); г — передняя большеберцовая артерия (ПББА), окклюзия артерий голени**

Fig. 5. **Antegrade femoral approach through CFA on the right side. Intraoperative angiography: a — CFA, DFA, proximal anastomosis DfPB; b — DfPB, distal anastomosis; c — blind segment of PopA; d — ATA, occlusion of the arteries of the leg**

femoral) allows a retrograde wire to be snared and exteriorized above and below the tibial or popliteal occlusion to provide a rigid rail to drive catheters and balloons through an occlusion (Figure 5, 6, 7).

The value of angiosome directed revascularization versus restoring any straight-line flow into the foot is debated. The former assumes that revascularization of a tibial artery supplying the angiosome of the ulcer or gangrenous region (Figure 8) is more likely to promote healing than non-angiosome revascularization which relies on increased collateral flow to an ischemic region. In observational studies, wound healing was greater and amputation lower with angiosome-directed compared to indirect (non-angiosome) tibial revascularization [32]. However, these observations may be confounded. Indirect revascularization, may be a marker for more complex tibial disease, which may be associated both with no option for angiosome directed revascularization and poorer limb salvage. In one study, changes in foot microcirculation assessed by skin perfusion pressure improved regardless of whether the angiosome related tibial artery or the non-angiosome related artery was revascularized [33]. Although it makes intuitive sense to use an angiosome directed treatment wherever possible, if this is not successful, any straight-line flow should be better than none.

Primary balloon angioplasty of tibial disease provides a good response in most situations. Long balloons are specifically

Рис. 6. **Этапы операции: а — реканализация передней большеберцовой артерии с использованием модифицированного катетера; б — трансколлатеральная реканализация задней большеберцовой артерии через коммуникантную ветвь малой берцовой артерии; в — ретроградная реканализация задней большеберцовой артерии; г — реканализация истока задней большеберцовой артерии встречными проводниками при поддержке модифицированного катетера; д — реканализация латеральной плантарной артерии**

Fig. 6. **Stages of the operation: a — recanalization of the anterior tibial artery using a modified catheter; b — transcollateral recanalization of the posterior tibial artery through the communicating branch of the small tibial artery; c — retrograde recanalization of the posterior tibial artery; d — recanalization of the origin of the posterior tibial artery with counter conductors supported by a modified catheter; e — recanalization of the lateral plantar artery**

designed to treat the often diffuse tibial disease with prolonged inflations. Stents are reserved for poor balloon results (re-occlusion, recoil to more than 50% stenosis, flow-limiting dissection). Tibial arteries are about 2.5–3.5 mm in diameter, and are usually treated with balloon expandable coronary stents with a spot-stenting philosophy. Proximal lesions are somewhat protected by the bulk of the calf muscle, but can theoretically be crushed by external compression. Stent crush is more likely with extensive stenting and stents in the distal calf. Poor outflow theoretically increases the risk of stent thrombosis and may reduce the enthusiasm for stenting. Randomized studies in tibial arteries show better patency and less need for reintervention with drug-eluting compared to bare-metal coronary stents [34–36], with one trial showing lower rates of amputation [35].

Compared to conventional balloon angioplasty, drug-coated balloons for tibial interventions provided promising results in early series and single center trials [37]. However, restenosis rates were higher than drug-eluting stents in one small trial [38], and the multicenter randomized IN.PACT DEEP study raised concerns because of a trend to more amputations in the drug-coated versus standard balloon angioplasty arms (8.8% versus 3.6%, p=0.08) [39]. Reasons for the lackluster results compared to femoral-popliteal disease include reduced drug delivery due to drug coating after balloon wrapping and poor drug-release characteristics. Further randomized trials will explore their value in tibial arteries.

Atherectomy in tibial arteries is of uncertain value beyond balloon angioplasty and stenting [31]. Long segment tibial atherectomy could cause embolization which decreases outflow and distal perfusion. One recent report showed greater acute success, but no difference in amputation, repeat revascularization or mortality with laser assisted versus conventional angioplasty [40].

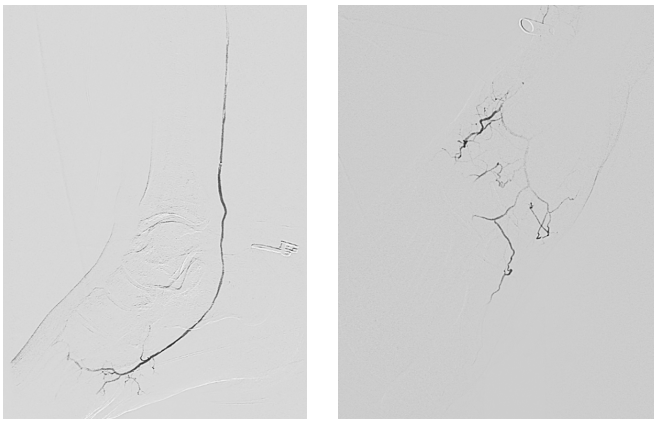


Рис. 7. **Контрольная ангиография — прямая реваскуляризация стопы и трофических дефектов**

Fig. 7. **Control angiography — direct revascularization of the foot and trophic defects**

Wire perforation of the tibial arteries is usually easily treatable by low-pressure balloon angioplasty, but larger perforations may require longer balloon inflations or covered stents to avoid a compartment syndrome which can cause ischemic muscle and nerve injury and threaten the viability of the lower limb.

OPEN SURGICAL REVASCULARIZATION

The goals of surgical revascularization are to provide straight-line flow into the foot, promote wound healing, and to limit the level

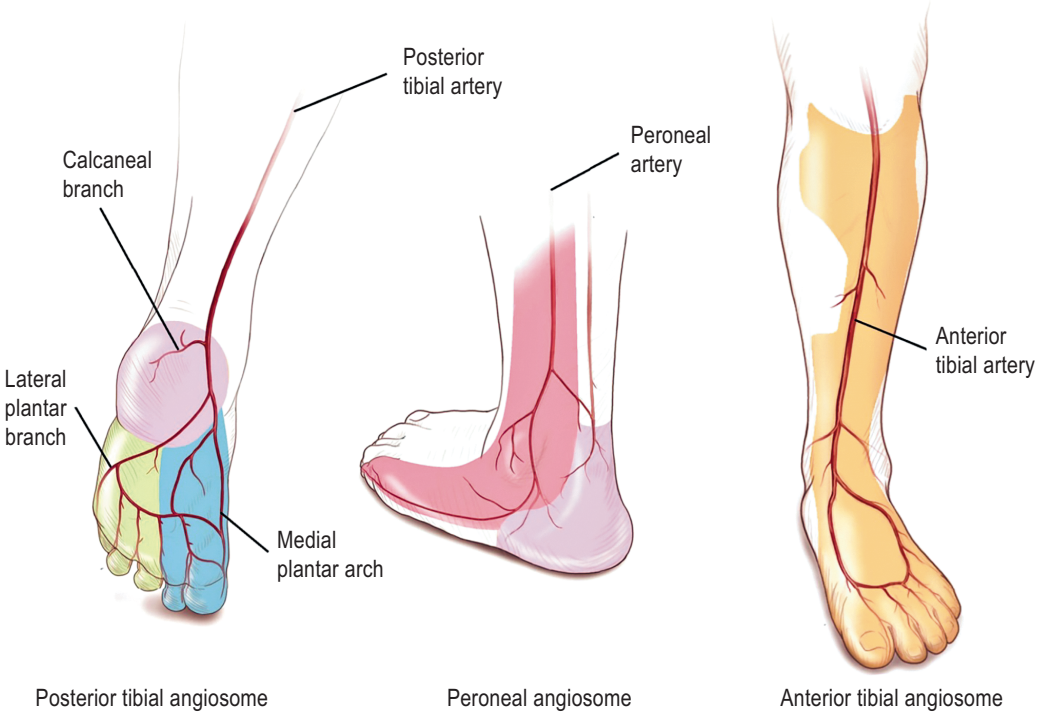


Рис. 8. Ангиосомы нижней конечности ниже колена

Fig. 8. Angiosomes of the below-the-knee lower extremity

of amputation. Open surgery has higher risks of peri-operative myocardial infarction, death and stroke than endovascular revascularization. However, in critical limb ischemia, the potential loss of limb and function may favor surgery when endovascular therapy is not possible or not successful and patients otherwise have a reasonable 2 year survival [18]. Risk scores can help risk-stratify CLTI patients having infrainguinal bypass surgery. For example, the PREVENT III risk score includes dialysis, tissue loss, age ≥75 years, and coronary artery disease [41]. A higher score associates with a lower risk of survival free from amputation. In addition to patient risk, assessment includes vein mapping of saphenous vein to determine available autogenous conduit. This is particularly important in patients who may have had vein harvested for coronary artery bypass in the past.

Multilevel disease is often treated with hybrid revascularization using endovascular techniques to treat inflow disease (e.g., iliac stenting), and surgical revascularization for femoral or infrainguinal disease (Figure 4) (e.g., common femoral endarterectomy, and femoral popliteal bypass) [18]. Rarely, occlusion of the distal aorta and iliac disease may require aorto-bifemoral bypass, contralateral femoral to femoral bypass [84–93], or axillary-femoral bypass [18] (Figure 5, 6, 7).

Common femoral endarterectomy may extend into the proximal SFA or profunda artery. Closure is usually achieved with a bovine or synthetic patch to reduce restenosis, or sometimes with primary closure without a patch [18]. Complications include wound infection (particularly in obese patients), hematoma and lymph leak. This procedure offers a high long-term patency rate (>90%) and considered superior to endovascular treatment particularly for heavily calcified disease involving the SFA and profunda origins.

As with endovascular treatment, infrainguinal bypass relies on good inflow and outflow. The three types of saphenous vein bypass are reversed (translocated) vein, nonreversed vein, and in situ bypass where vein branches are ligated and the distal ends mobilized and anastomosed to the artery. The latter two configurations require excision of the valves with a valvulotome, which can sometimes injure the vein conduit. Observational studies suggest similar outcomes with all three configurations [18, 42]. Limb salvage and graft patency are best with good quality, long, single-segment, autogenous vein with a diameter of at least 3.5 mm [43–45]. In the PREVENT III trial, bypass grafts with these characteristics had a low 30day failure rate (less than 2%), and high secondary patency and limb salvage at one year (approximately 90%) [45].

In pooled analyses, autogenous saphenous vein provided better long-term patency than prosthetic grafts for above- and below-knee grafts [44, 46, 47]. Prosthetic grafts of heparin-bonded polytetrafluoroethylene may provide better outcomes than older prosthetic grafts [48] with comparable results to autologous vein in a one retrospective study [49]. Cryopreserved cadaveric vein has poorer long-term patency results [50].

AMPUTATION

Minor amputations such toe, ray (toe and metatarsal), or transmetatarsal amputations require an adequate blood supply into the foot to maximize healing and are usually part of the treat-

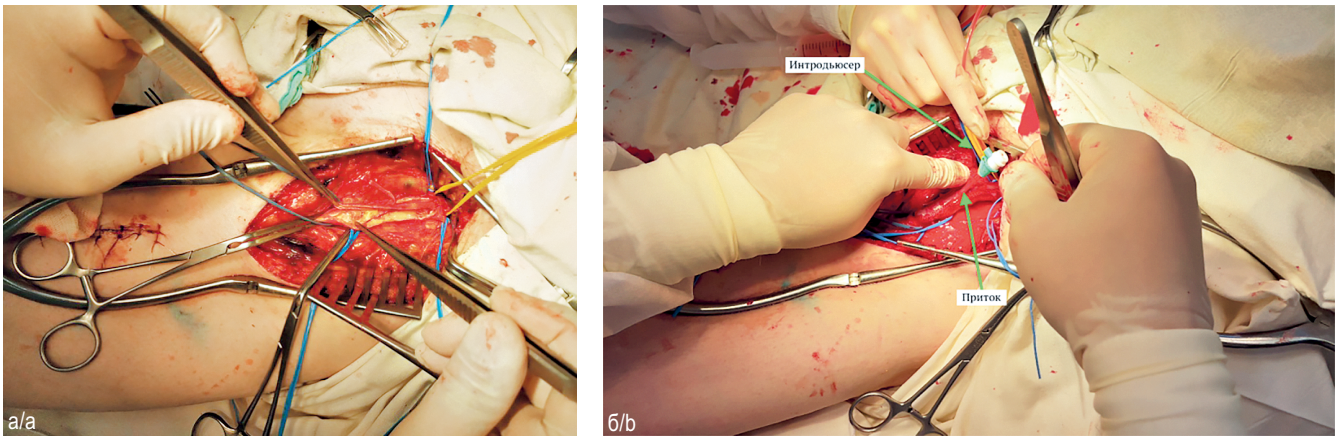


Рис. 9. **Эндартерэктомия из ОБА слева с пластикой аутовенозной заплатой (а); заведение интродьюсера в приток аутовенозной заплаты (б). Выполнена открытая эндартерэктомия из общей бедренной артерии с пластикой аутовенозной заплатой. При выделении аутовенозного кондуита сохранен крупный приток, заведен интродьюсер**

Fig. 9. **Endarterectomy from the CFA on the left side repair with an autovenous patch (a); insertion of the introducer/sheath into the inflow of the autovenous patch (b). An open endarterectomy was performed from the common femoral artery with autovenous patch repair. When the autovenous conduit is isolated, a large inflow is preserved, and an introducer is inserted**

ment plan for gangrene or tissue loss after successful revascularization. Generally, minor amputation does not limit functional independence or require a prosthesis.

Major amputations (at or above the knee) limit functional independence and require a prosthesis to walk. Although preventing major amputation is a key goal, amputation may be indicated for failed revascularization, patients with extensive tissue loss or infection, patients unfit for surgical revascularization with no endovascular options, and potentially non-ambulating patients. Up to one third of below-knee amputations may require further surgery or an above-knee amputation due to poor healing [53]. A patent popliteal pulse reduces the failure rate of healing to less than 10%. More than 90% of above-knee amputations heal, but only about 20% of amputees regain full mobility with a prosthesis compared to 60% with a below-knee prosthesis [53, 54]. Factors related to poor prosthesis use and function after major amputation include increasing age, bilateral or above-knee amputations, dementia, and poor function prior to amputation [54].

WOUND CARE

Wound care principles include improving perfusion into the limb, treating infection, avoiding pressure on a wound, debridement, and adequate nutrition (Figure 9, 10). Debridement of devitalized or infected tissue by scalpel, collagenases, or even maggots [55], promotes wound healing. Antibiotics may be required to treat infection to prevent osteomyelitis. Avoiding pressure on the wound (e.g., off-loading the foot) also assists wound healing [56]. The local temperature of the limb can be increased using sheepskin (Rooke) boots and may improve superficial collateral flow to help perfuse a limb [57]. Negative pressure dressings (e.g., vacuum-assisted) increase capillary flow and help drain wounds [58]. Hyperbaric oxygen therapy offers no advantages for amputation prevention, but may improve the more subjective endpoint of wound healing in diabetes [59].

Рис. 10. ***St. localis*** **на момент выписки. Активно гранулирующая рана правой пяточной области. На третьи сутки после реваскуляризации выполнена этапная некрэктомия трофической язвы правой пяточной области. Далее два курса NPWT-терапии. Рана очистилась, активно гранулирует. Пациент выписан на амбулаторное лечение на 62-е сутки госпитализации.**

Fig. 10. ***St. localis*** **at the time of discharge. Actively granulating wound of the right heel area. On the third day after revascularization, a staged necrectomy of the trophic ulcer of the right calcaneal region was performed. Next two courses of NPWT therapy was done. The wound has cleaned up and is actively granulating. The patient was discharged for outpatient treatment on the 62nd day of hospitalization**

In patients where there are no revascularization options, intermittent pneumatic compression may assist wound healing and prevent major amputation [54]. To date, cell-based therapies such as infusion of bone marrow derived mononuclear cells have not prevented major amputation in patients with no revascularization options [60].

MEDICAL THERAPY AND SURVEILLANCE AFTER REVASCULARIZATION

Failure of endovascular and surgical treatment of CLTI due to thrombosis, neointimal proliferation, or progression in atherosclerosis demands close surveillance of patients by providers with vascular expertise. Surveillance also includes intensively treating risk factors for atherosclerosis to reduce the high risk of cardiovascular events.

Recurrent ischemic pain in the leg, lack of progression in wound healing, or a decline in ABIs are indicators of restenosis or occlusion. Duplex ultrasound of bypass grafts is commonly practiced to identify graft stenoses for revision and preserve long-term patency. However, this practice was not associated with lower amputation or better patency in one randomized trial [61], and there are no randomized trials of its value after endovascular therapy. Our practice after endovascular therapy includes a history and exam, and to use duplex ultrasound in the femoral artery particularly after treating long segment disease or when symptoms or poor wound healing raise concerns of patency [62, 63].

Evidence for therapies to prevent thrombosis or restenosis after endovascular interventions is sparse and often extrapolated from studies of coronary artery interventions. Low-dose aspirin is usually given for life to prevent thrombosis of a treated segment, but also other cardiovascular events. The duration of clopidogrel to prevent occlusion of segments treated by endovascular techniques is uncertain. Most clinical trials of bare-metal stenting use dual-antiplatelet therapy for 1–3 months [19–21, 24], but data extrapolated from medical studies of patients with peripheral artery disease, could justify longer treatment [64]. Clinical studies from Japan suggest that cilostazol may reduce in-stent restenosis [65–67], but this is not yet incorporated in recent guidelines of revascularization for CLTI.

The value of anticoagulation for lower extremity bypass is conflicting with some trials showing benefit over aspirin for autogenous vein versus prosthetic conduit and vice-versa [18]. Given the increased risk of bleeding, most surgeons reserve anticoagulation for graft thrombosis, or hypercoagulable disorders. There is no benefit of adding clopidogrel to aspirin for graft patency [68].

Evidence for the value of intensive atherosclerosis risk factor reduction is derived largely from observational studies and subgroups of patients with PAD in clinical trials. For example, PAD patients who stop smoking have fewer cardiovascular events than those who continue smoking [69, 70, 84, 92, 93]. Antiplatelet therapy with aspirin [71, 72] or clopidogrel [73, 85], and angiotensin converting enzyme inhibitors [74] decrease cardiovascular events in patients with PAD. Intensive statin therapy consistently lowers cardiovascular events in PAD patients compared to no statin or low intensity statins [75–77]. In observational studies of patients receiving revascularization for PAD, statin therapy is associated with lower risks of cardiovascular events [63, 78–80], and limb loss [63,81,82, 84–93]. In population studies, intensive risk factor modification in patients with peripheral artery disease is improving, but still lags behind its use in patients with symptomatic coronary disease [83].

CONCLUSIONS

Patients with CLTI have a high risk of limb loss without revascularization and a high short term risk of cardiovascular events compared to less severe forms of chronic peripheral artery disease. Revascularization is indicated if it will prevent limb loss and preserve ambulation and function, while intensive medical therapy targets the risk factors for atherosclerosis progression and cardiovascular events. Endovascular revascularization offers a lower initial risk than open surgery, but recurrent disease from restenosis is common in patients with CLTI. New drug-eluting balloons and stents offer better longer-term outcomes after some endovascular revascularizations, but further long-term data on durability is required in order to assess their overall benefit given the increased costs of initial treatment. Close follow-up focusing on wound care and prevention, risk factor management, and surveillance for new and recurrent disease is required.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzer N.R. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial

disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006; 113: e463–654.

2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. Int Angiol. 2007; 26: 81–157.
3. Thukkani A K , Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. Circulation research. 2015; 116: 1599–613.
4. Conte M.S., Geraghty P.J., Bradbury A.W. et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. Journal of vascular surgery. 2009; 50: 1462–73. e1–3.
5. European Stroke. Tendera M., Aboyans V. Bartelink M.L. et al. Guidelines ESC CfP. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) European heart journal. 2011; 32: 2851–906.
6. Labs K.H., Dormandy J.A., Jaeger K.A. et al. Transatlantic Conference on Clinical Trial Guidelines in Peripheral Arterial Disease: clinical trial methodology. Basel PAD Clinical Trial Methodology Group. Circulation. 1999; 100: e75–81.
7. Patel M.R., Conte M.S., Cutlip D.E. et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 931–41.
8. Ubbink D.T., Spincemaille G.H., Reneman R.S., Jacobs M.J. Prediction of imminent amputation in patients with non-reconstructible leg ischemia by means of microcirculatory investigations. Journal of vascular surgery. 1999; 30: 114–21.
9. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. Journal of vascular surgery. 1997; 26: 517–38.
10. Apelqvist J., Castenfors J., Larsson J. et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. Diabetes Care. 1989; 12: 373–8.
11. Ubbink D.T., Tulevski I.I., de Graaff J.C. et al. Optimisation of the non-invasive assessment of critical limb ischaemia requiring invasive treatment. European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2000; 19: 131–7.
12. de Graaff J.C., Ubbink D.T., Legemate D.A. et al. Evaluation of toe pressure and transcutaneous oxygen measurements in management of chronic critical leg ischemia: a diagnostic randomized clinical trial. Journal of vascular surgery. 2003; 38: 528–34.
13. Mills J.L., Conte M.S., Armstrong D.G. et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines C. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). Journal of vascular surgery. 2014; 59: 220–34. e1–2.
14. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 1925–34.
15. Oresanya L., Zhao S., Gan S. et al. Functional outcomes after lower extremity revascularization in nursing home residents: a national cohort study. JAMA Intern Med. 2015; 175: 951–7.
16. Todd D.J., Kagan A., Chibnik L.B., Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. Arthritis and rheumatism. 2007; 56: 3433–41.
17. AbuRahma A.F., Hayes J.D., Flaherty S.K., Peery W. Primary iliac stenting versus transluminal angioplasty with selective stenting. Journal of vascular surgery. 2007; 46: 965–70.
18. Slovut D.P., Lipsitz E.C. Surgical technique and peripheral artery disease. Circulation. 2012; 126: 1127–38.
19. Krankenberg H., Schluter M., Steinkamp H.J. et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). Circulation. 2007; 116: 285–92.
20. Schillinger M., Sabeti S., Loewe C. et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. N Engl J Med. 2006; 354: 1879–88.
21. Laird J.R., Katzen B.T., Scheinert D. et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. Circulation Cardiovascular interventions. 2010; 3: 267–76.
22. Scheinert D., Scheinert S., Sax J. et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 312–5.
23. George J.C., Rosen E.S., Nachtigall J. et al. SUPERA interwoven nitinol Stent Outcomes in Above-Knee IntErventions (SAKE) study. J Vasc Interv Radiol. 2014; 25: 954–61.
24. Dake M.D., Ansel G.M., Jaff M.R. et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. Circulation Cardiovascular interventions. 2011; 4: 495–504.
25. Cassese S., Byrne R.A., Ott I. et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. Circulation Cardiovascular interventions. 2012; 5: 582–9.
26. Rosenfield K., Jaff M.R., White C.J. et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. N Engl J Med. 2015; 373: 145–53.
27. Tepe G., Laird J., Schneider P. et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment

of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. Circulation. 2015; 131: 495–502.
28. Liistro F., Grotti S., Porto I. et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). JACC Cardiovascular interventions. 2013; 6: 1295–302.
29. Krankenberg H., Tubler T., Ingwersen M. et al. Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. Circulation. 2015; 132: 2230–6.
30. Lammer J., Zeller T., Hausegger K.A. et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). J Am Coll Cardiol. 2013; 62: 1320–7.
31. Ambler G.K., Radwan R., Hayes P.D., Twine C.P. Atherectomy for peripheral arterial disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 3: CD006680.
32. Biancari F., Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2014; 47: 517–22.
33. Kawarada O., Yasuda S., Nishimura K. et al. Effect of single tibial artery revascularization on microcirculation in the setting of critical limb ischemia. Circulation Cardiovascular interventions. 2014; 7: 684–91.
34. Bosiers M., Scheinert D., Peeters P. et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. Journal of vascular surgery. 2012; 55: 390–8.
35. Rastan A., Brechtel K., Krankenberg H. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of infrapopliteal arteries reduce clinical event rate compared to bare-metal stents: long-term results from a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2012; 60: 587–91.
36. Scheinert D., Katsanos K., Zeller T. et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. J Am Coll Cardiol. 2012; 60: 2290–5.
37. Liistro F., Porto I., Angioli P. et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. Circulation. 2013; 128: 615–21.
38. Siablis D., Kitrou P.M., Spiliopoulos S. et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. JACC Cardiovascular interventions. 2014; 7: 1048–56.
39. Zeller T., Baumgartner I., Scheinert D. et al. Drug-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty for Infrapopliteal Arterial Revascularization in Critical Limb Ischemia: 12-Month Results From the IN.PACT DEEP Randomized Trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 1568–76.
40. Piyaskulkaew C., Parvataneni K., Ballout H. et al. Laser in infrapopliteal and popliteal stenosis 2 study (LIPS2): Long-term outcomes of laser-assisted balloon angioplasty versus balloon angioplasty for below knee peripheral arterial disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 86: 1211–8.
41. Schanzer A., Mega J., Meadows J. et al. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. Journal of vascular surgery. 2008; 48: 1464–71.
42. Singh N., Sidawy A.N., DeZee K.J. et al. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass. Journal of vascular surgery. 2008; 47: 556–61.
43. Conte M.S. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. Journal of vascular surgery. 2013; 57: 8S–13S.
44. Pereira C.E., Albers M., Romiti M. et al. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. Journal of vascular surgery. 2006; 44: 510–7.
45. Schanzer A., Hevelone N., Owens C.D. et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: observations from a large multicenter trial. Journal of vascular surgery. 2007; 46: 1180–90. discussion 1190.
46. Twine C.P., McLain A.D. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2010: CD001487.
47. Pomposelli F.B., Kansal N., Hamdan A.D. et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: analysis of outcome in more than 1000 cases. Journal of vascular surgery. 2003; 37: 307–15.
48. Lumsden A.B., Morrissey N.J. Comparison of S, Primary Patency Between the FBH-CVG and Co-investigators ESeT. Randomized controlled trial comparing the safety and efficacy between the FUSION BIOLINE heparin-coated vascular graft and the standard expanded polytetrafluoroethylene graft for femoropopliteal bypass. Journal of vascular surgery. 2015; 61: 703–12. e1.
49. Daenens K., Schepers S., Fourneau I. et al. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. Journal of vascular surgery. 2009; 49: 1210–6.
50. Chang C.K., Scali S.T., Feezor R.J. et al. Defining utility and predicting outcome of cadaveric lower extremity bypass grafts in patients with critical limb ischemia. Journal of vascular surgery. 2014; 60: 1554–64.
51. Kinlay S. Outcomes for clinical studies assessing drug and revascularization therapies for claudication and critical limb ischemia in peripheral artery disease. Circulation. 2013; 127: 1241–50.
52. Menard M.T., Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. Seminars in vascular surgery. 2014; 27: 82–4.
53. Dormandy J., Heeck L., Vig S. Major amputations: clinical patterns and predictors. Seminars in vascular surgery. 1999; 12: 154–61.
54. Taylor S.M., Kalbaugh C.A., Blackhurst D.W. et al. Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcomes after

major lower limb amputation: an analysis of 553 consecutive patients. Journal of vascular surgery. 2005; 42: 227–35.
55. Enoch S., Grey J.E., Harding K.G. ABC of wound healing. Non-surgical and drug treatments. BMJ. 2006; 332: 900–3.
56. Healy A., Naemi R., Chockalingam N. The effectiveness of footwear and other removable off-loading devices in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. Current diabetes reviews. 2014; 10: 215–30.
57. Rooke T.W., Hollier L.H., Osmundson P.J. The influence of sympathetic nerves on transcutaneous oxygen tension in normal and ischemic lower extremities. Angiology. 1987; 38: 400–10.
58. Eginton M.T., Brown K.R., Seabrook G.R. et al. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. Annals of vascular surgery. 2003; 17: 645–9.
59. Kranke P., Bennett M., Roeckl-Wiedmann I., Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. The Cochrane database of systematic reviews. 2004: CD004123.
60. Teraa M., Sprengers R.W., Schutgens R.E. et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. Circulation. 2015; 131: 851–60.
61. Davies A.H., Hawdon A.J., Sydes M.R. et al. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). Circulation. 2005; 112: 1985–91.
62. Sobieszczyk P., Eisenhauer A. Management of patients after endovascular interventions for peripheral artery disease. Circulation. 2013; 128: 749–57.
63. Todoran T.M., Connors G., Engelson B.A. et al. Femoral artery percutaneous revascularization for patients with critical limb ischemia: outcomes compared to patients with claudication over 2.5 years. Vasc Med. 2012; 17: 138–44.
64. Wong P.F., Chong L.Y., Mikhailidis D.P. et al. Antiplatelet agents for intermittent claudication. The Cochrane database of systematic reviews. 2011: CD001272.
65. Iida O., Nanto S., Uematsu M. et al. Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions. Journal of vascular surgery. 2008; 48: 144–9.
66. Soga Y., Iida O., Hirano K. et al. Restenosis after stent implantation for superficial femoral artery disease in patients treated with cilostazol. Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 79: 541–8.
67. Soga Y., Iida O., Kawasaki D. et al. Impact of cilostazol on angiographic restenosis after balloon angioplasty for infrapopliteal artery disease in patients with critical limb ischemia. European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2012; 44: 577–81.
68. Belch J.J., Dormandy J., Committee C.W. et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. Journal of vascular surgery. 2010; 52: 825–33. 833 e1–2.
69. Faulkner K.W., House A.K., Castleden W.M. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. The Medical journal of Australia. 1983; 1: 217–9.
70. Jonason T., Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. Acta Med Scand. 1987; 221: 253–60.
71. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2011; 124: 2020–45.
72. Berger J.S., Hiatt W.R. Medical therapy in peripheral artery disease. Circulation. 2012; 126: 491–500.
73. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996; 348: 1329–39.
74. Klein A.J., Pinto D.S., Gray B.H. et al. SCAI expert consensus statement for femoral-popliteal arterial intervention appropriate use. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 84: 529–38.
75. Klein A.J., Feldman D.N., Aronow H.D. et al. SCAI expert consensus statement for aorto-iliac arterial intervention appropriate use. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 84: 520–8.
76. Bonvini R.F., Rastan A., Sixt S. et al. Endovascular treatment of common femoral artery disease: medium-term outcomes of 360 consecutive procedures. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 792–8.
77. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P. et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 126: 2890–909.
78. Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G. et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. Journal of the American Heart Association. 2014; 3: e000697.
79. Connors G., Todoran T.M., Engelson B.A. et al. Percutaneous revascularization of long femoral artery lesions for claudication: patency over 2.5 years and impact of systematic surveillance. Catheter Cardiovasc Interv. 2011; 77: 1055–62.
80. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R. et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 336–42.
81. Henke P.K., Blackburn S., Proctor M.C. et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. Journal of vascular surgery. 2004; 39: 357–65.
82. Vogel T.R., Dombrovskiy V.Y., Galinanes E.L., Kruse R.L. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. Circulation Cardiovascular interventions. 2013; 6: 694–700.
83. Subherwal S., Patel M.R., Kober L. et al. Missed opportunities: despite improvement in use of cardioprotective medications among patients with lower-extremity peripheral artery disease, underuse remains. Circulation. 2012; 126: 1345–54.

84. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach to long occlusion of SFA with CLTI. Angiology and vascular surgery. 2022; 28(S1): 161–3.
85. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. Annals of vascular surgery. 2020; 62(68): 417–25.
86. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. et al. Concept of a “DISTAL HYBRID” for long occlusions of the superficial femoral artery with severe damage to the outflow pathways at critical ischemia of the lower extremity. Angiology and vascular surgery. 2022; 28(S1): 157–61.
87. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Hybrid approach in treatment of extended occlusive arteries of the lower extremities in CLTI. Angiology and vascular surgery; 2019; 25(S2): 260–4.
88. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment for multi-story lesions of lower extremities in CLTI. Angiology and vascular surgery; 2021; 27(S2): 410–2.
89. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. Forcipe. 2022; 5(3): 4–14.
90. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (A CASE REPORT). Forcipe. 2022; 5(4): 29–35.
91. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. Medical Alliance. 2022; 10(S3): 187–9. EDN IWSMIP.
92. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N. et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(4): 54–64.
93. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries Atherosclersis and dyslipidemias. 2023; 3(52): 37–43.

DOI: 10.56871/RBR.2024.11.95.006
УДК 578.834.1+616-036.21+577.217+577.112+577.322.7+547.96

БЕЛКИ SARS CoV-2 И БЕЛКИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

© Александр Тимурович Марьянович[1], Дмитрий Юрьевич Кормилец[2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7482-3403 SPIN: 5957-2347

Для цитирования: Марьянович А.Т., Кормилец Д.Ю. Белки SARS CoV-2 и белки человеческого организма // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 48–58. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.11.95.006

Поступила: 21.11.2023 **Одобрена: 08.01.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. Белки SARS CoV-2 представляют собой молекулы с массой от нескольких десятков до нескольких тысяч аминокислотных остатков. Существуют структурные и неструктурные белки. К первым относятся шиповый гликопротеин, или S-белок (S), малый мембранный оболочечный белок (E), мембранный белок (M) и нуклеопротеин или нуклеокапсид (N). Вторая группа состоит из 16 неструктурных белков (Nsp1-16, включая полипротеины репликазы RPP 1a и 1ab) и 10 вспомогательных факторов или белков открытой рамки считывания (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10 и 14). Белки S, E и M, расположенные снаружи и в мембране вириона, участвуют в контакте вириона с клеткой и проникновении в нее. Другие белки участвуют в захвате внутриклеточных механизмов и их использовании в собственных интересах вируса. Большинство этих белков содержат многочисленные мотивы, гомологичные человеческим белкам, в том числе таким важным, как интерлейкин-7. Возможно, эта гомология является важным фактором, позволяющим «обмануть» иммунную систему на начальных стадиях инфекции и спровоцировать аутоиммунный ответ впоследствии. Гомология белков SARS CoV-2, с одной стороны, и белков вкусовых и обонятельных рецепторов — с другой, возможно, объясняет причины нарушения восприятия вкусовых и обонятельных раздражителей, характерного для COVID-инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS CoV-2, гомология белка, рецептор-связывающий домен, интерлейкин-7, рецептор ACE2, врожденный иммунитет, аутоиммунитет, обоняние, вкус

SARS CoV-2 PROTEINS AND HUMAN PROTEINS

© Alexander T. Maryanovich[1], Dmitry Yu. Kormilets[2]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy ave., 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067
[2] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Alexander T. Maryanovich — PhD, D.Sc. (Biology), Professor, Head of Department of Physiology. E-mail: atm52@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7482-3403 SPIN: 5957-2347

For citation: Maryanovich AT, Kormilets DYu. SARS CoV-2 proteins and human proteins. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):48-58. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.11.95.006

Received: 21.11.2023 **Revised: 08.01.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. SARS CoV-2 proteins are molecules with a mass of several tens to several thousand amino acid residues. There are structural and nonstructural proteins. The former include Spike glycoprotein (S), small membrane envelope protein (E), membrane protein (M), and nucleoprotein or nucleocapsid (N). The second group consists of 16 nonstructural proteins (Nsp1-16, including replicase polyproteins RPP 1a and 1ab) and 10 accessory factors or open reading frame

proteins (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10 and 14). Proteins S, E and M, located outside and in the membrane of a virion, are involved in the contact of the virion with a cell and penetration into it. Other proteins are involved in the hijacking of intracellular mechanisms and their use in the virus's own interests. Most of these proteins contain numerous motifs that are homologous to human proteins including such important ones as Interleukin-7. Perhaps this homology is an important factor in deceiving the immune system at the initial stages of infection and provoking an autoimmune response later. The homology of SARS CoV-2 proteins on the one hand and taste and olfactory receptor proteins on the other hand may possibly explain the causes of the impaired perception of taste and olfactory stimuli characteristic of COVID infection.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, protein homology, receptor-binding domain, interleukin-7, ACE2 receptor, congenital innunity, autoimmunity, sense of smell, sense of taste

INTRODUCTION

Why is the new SARS CoV-2 coronavirus so infectious? Why many cases of COVID-19 infection are so severe? Why many patients are reported with complete loss of smell and taste? Answers to these questions should be received as soon as possible. The COVID-19 pandemic, which has plagued humanity for almost two years now, does not allow us to follow the usual course of encyclopedia authors: wait, carefully sift through ideas and facts, and wait for new ones to come. In this case (which should not become a precedent), one has to pay attention not only to firmly established experimental data, but also to some *hypotheses*.

The study of the proteome of the original ("canonical" or Wuhan) variant of SARS CoV-2 proceeds in two directions. Using 3D models, the researchers can determine how the spike protein binds to the ACE2 receptor [1]. This knowledge will help in creating binding blockers.

The alignment method compares the primary structures of millions of proteins [2]. The method allows you to detect the homology of SARS CoV-2 proteins with proteins of humans and other organisms [3]. Probably, the information on homology makes it possible to understand the mechanisms of the virus bypassing the innate immunity system (evasion) at the early stages of the development of the infectious process and the process of provoking an autoimmune response at later stages.

The issue of mutations in SARS CoV-2, and especially of its S protein, is becoming increasingly important. With the help of mutations, the virus "learns" to avoid immune responses [4].

Table 1

SARS CoV-2 proteins: structural and nonstructural

Group	Proteins
Structural	Spike glycoprotein, S Envelope small membrane protein, E Membrane protein, M Nucleoprotein, N
Nonstructural	ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF10, ORF14, RPP 1a, RPP 1ab

ORF, open reading frame. RPP, Replicase polyprotein.

SARS CoV-2 proteins vary significantly in length — from several tens to several thousands amino acid residues. They are traditionally divided into *structural* and *nonstructural* (Table 1).

STRUCTURAL PROTEINS

Spike glycoprotein

Spike (S) protein molecule consists of 1273 amino acid residues:

**MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDK
VFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDN
PVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNA
TNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSS
ANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFK
IYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALH
RSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTI
TDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESI
VRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSV
LYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN
YNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCY
FPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK
STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDI
ADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL
YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLI
GAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSI
IAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTS
VDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD
KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRS
FIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNG
LTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPF
AMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLS
STASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLND
ILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRAS
ANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGV
VFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGT
HWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPL
QPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKE
IDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAG
LIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP
VLKGVKLHYT**

Table 2

SARS CoV-2 S protein domains

Subunit	Positions	Domain
S1	1-13	Signal peptide (N-terminus)
	14-305	N-terminus domain (NTD)
	306-318	Uncharacterized fragment
	319-541	Receptor-binding domain (RBD)
	542-787	Uncharacterized fragment
S2	788-806	Fusion peptide (FP)
	807-911	Uncharacterized fragment
	912-984	Heptapeptide repeat sequence 1 (HR1)
	985-1162	Uncharacterized fragment
	1163-1213	Heptapeptide repeat sequence 2 (HR2)
	1214-1237	Transmembrane tail (TM)
	1238-1273	Cytoplasm tail (CT)

See Table 2 for color code. Receptor-binding motif (RBM) S_{438} — Y_{508} underlined. Hereinafter, the primary structures of SARS CoV-2 proteins are given according to Uniprot database [5].

S protein molecule consists of subunits and domains (Table 2).

The Receptor-binding domain (RBD) continues to be of great interest to the researchers. RBD boundaries are estimated differently by different authors, namely: R_{319} — F_{541} (refs. see [3]) or T_{333} — T_{523} [1]. Within this region, the Receptor-binding motif ($RBM_{438-508}$) and amino acid residues N_{439}, L_{452}, T_{47K}, E_{484}, Q_{498}, and N_{501} are considered critical for binding affinity [6]:

SNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGS TPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY.

At the border between subunits S1 and S2, the S protein molecule forms a loop. The authors believe that the loop is a key component in determining virus stability and transmission [7].

There are more than two dozen hepta- and octamers homologous to human proteins in the S protein molecule. Localization of these n-mers is shown in the Table 3.

Of all the regions listed in Table 3 that are homologous to human proteins, only two, $KLNDLCF_{386-392}$ and $DEVRQIA_{405-411}$, are located in RBD and none are located in RBM.

Table 3 shows that heptamer $KLNDLCF_{386-392}$ is homologous to motif in the interleukin 7 ($IL\text{-}7_{149-155}$) molecule. In severe cases of COVID-19 patients have increased level of IL-7 [8, 9], which is highly associated with disease severity [10]. IL-7 administered to critically ill COVID-19 patients has been associated with a return of lymphocytes to normal levels [11]. As a vaccine adjuvant, IL-7

Table 3

Localization of homologous hepta- / octamers in the S protein and human proteins

Subunit	SARS CoV-2 S protein domain	In S protein	In human proteins
S1	Signal peptide (N-terminus)$_{1-13}$	none	–
	N-terminus domain NTD_{14-305}	$DKVFRSS_{40-46}$	Zinc finger protein $528_{275-281}$
		$FLPFFSN_{55-61}$	OTU domain-containing protein $6A_{185-191}$
		$VSGTNGT_{70-76}$	Lysosome-associated membrane glycoprotein $1_{171-177}$
		$SLLIVNN_{116-122}$	ATP-binding cassette sub-family A member $10_{825-831}$
		$FKNLREF_{186-192}$	Isovaleryl-CoA dehydrogenase, mitochondrial$_{77-83}$
		$TRFQTLL_{236-242}$	Disheveled-associated activator of morphogenesis $2_{251-257}$
		$KIYSKHT_{202-208}$	Uncharacterized protein $C1orf105_{7-13}$
		$SSSGWTA_{254-260}$	Uncharacterized protein KIAA1109 (Fragment)$_{610-616}$
	Uncharacterized fragment$_{306-318}$	none	–
	Receptor-binding domain $RBD_{319-541}$	$KLNDLCF_{386-392}$	Interleukin-$7_{149-155}$
		$DEVRQIA_{405-411}$	Histone-lysine N-methyltransferase $2C_{4530-4536}$
	Uncharacterized fragment$_{542-787}$	$VYSTGSN_{635-641}$	Neural cell adhesion molecule L1-like protein$_{341-347}$
		$IGAGICA_{666-672}$	Hepatitis A virus cellular receptor $2_{205-211}$
		$SPRRARS_{680-686}$	Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein$_{258-264}$
		$RRARSVAS_{682-689}$	Amiloride-sensitive sodium channel subunit alpha$_{201-208}$
S2	Fusion peptide $FP_{788-806}$	none	–
	Uncharacterized fragment$_{807-911}$	$VTLADAG_{826-832}$	Non-receptor tyrosine-protein kinase $TNK1_{440-446}$

Ending of the table 3

Subunit	SARS CoV-2 S protein domain	In S protein	In human proteins
		GLTVLPP$_{857-863}$	FH1/FH2 domain-containing protein 3$_{972-978}$
		LPPLLTD$_{861-867}$	Maestro heat-like repeat-containing protein family member 9$_{250-256}$
	Heptapeptide repeat sequence 1 HR1$_{912-984}$	SSTASAL$_{939-945}$	40S ribosomal protein S13$_{143-149}$
		LVKQLSS$_{962-968}$	E3 SUMO-protein ligase PIAS1$_{284-290}$
	Uncharacterized fragment$_{985-1162}$	KVEAEVQ$_{986-974}$	Emilin-3$_{625-631}$
		TGRLQSL$_{998-1004}$	Neuron navigator 3$_{1610-1616}$
		LIRAAEI$_{1012-1018}$	Unconventional myosin-XVIIIa$_{1352-1358}$; SP-A receptor subunit SP-R210 alphaS$_{894-900}$
		LDKYFKN$_{1152-1158}$	Follistatin-related protein 1$_{149-155}$
	Heptapeptide repeat sequence 2 HR2$_{1163-1213}$	NASVVNI$_{1173-1179}$	Thyroid adenoma-associated protein$_{1022-1028}$
		EIDRLNE$_{1182-1188}$	Protein SETSIP$_{64-70}$; Protein SET$_{54-60}$
	Transmembrane tail TM$_{1214-1237}$	none	–
	Cytoplasm tail CT$_{1238-1273}$	DEDDSEPV$_{1257-1264}$	Unconventional myosin-XVI$_{1404-1421}$

[3, adapted]. Hereinafter, the primary structures of human proteins are given according to Uniprot database — Homo sapiens [5].

Table 4

Localization of homologous hepta- / octamers in the transmembrane domain$_{8-38}$ E protein and human proteins [3, adapted]

In E protein	In human proteins
VNSVLLF$_{14-20}$	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L$_{191-197}$
VNSVLLFL$_{14-21}$	Ran-binding protein 6$_{409-416}$
NSVLLFL$_{15-21}$	Lysosomal amino acid transporter 1 homolog$_{133-139}$
SVLLFLA$_{16-22}$	Cytochrome P450 2B6$_{4-10}$; Cytochrome P450 2B7$_{4-10}$; GPI ethanolamine phosphate transferase 3$_{5-11}$
LAFVVFL$_{21-27}$	Solute carrier family 15 member 4$_{235-241}$
VFLLVTL$_{25-31}$	Alpha-(1,3)-fucosyltransferase 10$_{20-26}$
LAILTAL$_{31-37}$	Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6$_{394-400}$; Transient receptor potential cation channel subfamily M member 3$_{465-471}$
TALRLCA$_{35-41}$[b]	Protein disulfide-isomerase TMX3$_{8-14}$

Heptamer TALRLCA$_{35-41}$ is located at the junction of the transmembrane domain$_{8-38}$ and internal domain 39-75.

could enhance the immune responses to vaccines against SARS CoV-2 [12]. IL-7 is beneficial cytokine to the pathophysiology of COVID-19 [13]. At the same time, IL-7 induces SARS CoV-2 receptor ACE2 expression in human vascular endothelial cells [14]. In patients with COVID-19, respiratory failure is associated with an increase in systemic blood pressure, probably due to modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system by SARS-CoV-2 infection [15].

Heptamer DEVRQIA$_{405-411}$ is homologous to motif in the Histone-lysine N-methyltransferase 2C (HLNMT 2C$_{4530-4536}$). Histone methylation plays an important role in such a critical process as the epigenetic regulation of genes [16].

Presumably, IL-7 is an outpost defense trigger. When cell destruction begins in COVID-19, IL-7 turns on the last reserve of life, activating immunological memory cells. SARS CoV-2 tricks the immune system into presenting a motif homologous to IL-7.

S protein is involved in the organization of virion assembly in the intermediate compartment ER-Golgi [17].The C-terminal truncation of the protein S molecule results in a variant that easily passes through the Golgi complex to the plasma membrane in a pre-activated conformation, causing increased syncytium formation [18].

Envelope small membrane protein

Envelope small membrane (E) protein is the shortest (75 amino acid residues) of all SARS CoV-2 structural proteins.

MYSFVSEETGTLIV**NSVLLFLAFVVFLLVTLAILTALRLCA**
YCCNIVNVSLVKPSFYVYSRVKNLNSSRVPDLLV

Transmembrane domain$_{8-38}$ is underlined. Hereinafter, n-mers homologous to human proteins are highlighted in red.

Only a small part of it, namely heptamer $M_1 – Y_6$, protrudes from the virion outwards.

E protein contains eight hepta- / octamer homologous to human proteins (Table 4).

Homologous n-mers merge into a single 2octamer, which is almost entirely located in the thickness of the envelope of the virion. A random selection of 28 letters in a word would require an astronomical number of iterations: $20^{28} = 2.7 \cdot 10^{36}$. (This number is slightly less than the mass of the Earth, measured in nanograms.)

The degree of homology within this 28-measure can be represented as follows:

VN**SVLLFLA**FVVFLLVTLAILTALRLCA,

where the size of the letters corresponds to the frequency of the viral hepta- / octamers in the human proteome.

Besides, the protein E transmembrane domain contains an octamer and a heptamer, homologous to the proteins of some gut bacteria *Lactobacillus sp.* and even cereals, including corn *Zea mays*, sorghum *Sorghum bicolor*, wheat *Triticum aestivum*, and barley *Hordeum vulgare* (Table 5).

Table 5

Localization of some of homologous n-mers in the E protein and human gut proteome [3]

In E protein	In bacterial and plant proteins
AFVVFLLV$_{22-29}$	Lpp126 large-conductance mechanosensitive channel: Lactobacillus casei$_{80-87}$; L. paracasei$_{80-87}$; L. florum$_{80-87}$
TLAILTA$_{30-36}$	Uncharacterized proteins: Zea mays$_{90-164}$; Sorghum bicolor$_{97-127}$; Triticum aestivum$_{116-190}$; Hordeum vulgare$_{87-161}$

E protein is integrated into the human cell membrane; later it is transported closer to the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus, where viral replication occurs [19]. E protein can affect the properties of S proteins and contribute to the assembly of viral particles [20].

Membrane protein

Membrane (M) protein consists of 222 amino acid residues, and its structure contains six heptamers homologous to human proteins (Table 6).

MADSNGTIT**VEELKKLLEQ**WNLVIGFLFLTWICLLQFAYAN
RNRFLYIIKLIFLWLLWPVTLACFVLAAVYRINWITGGIAIAMACLV
GLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRP
LLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSY
YKLGASQRV**AGDSGFA**AYSRYRIGNYKLNTDHSSSSDNIALLVQ

Four heptamers are located close to the N-terminus of the molecule, merging into a single decamer $V_{10} – Q_{19}$. Taking into account the number of homologous amino acid residues, this decamer can be represented as follows:

VEELKKLLEQ.

Table 6

Localization of homologous heptamers in the M protein and human proteins [3]

7bIn M protein	In human proteins
VEELKKL$_{10-16}$	Glutaredoxin-related protein 5, mitochondrial$_{135-141}$
EELKKLL$_{11-17}$	GDP-fucose protein O-fucosyltransferase 2$_{340-346}$
ELKKLLE$_{12-18}$	Cullin-1$_{335-341}$
LKKLLEQ$_{13-19}$	Filamin-A-interacting protein 1$_{211-217}$
LLESELV$_{133-139}$	Leucine-rich repeat-containing protein 71$_{439-445}$
AGDSGFA$_{188-194}$	Myosin-14$_{359-365}$

Outside of the decamer, there are two homologous heptamers. Protein M is a candidate for participation in mimicry processes.

Like E protein, M protein can affect the properties of S proteins and contribute to the assembly of viral particles [20].

S, E, and M proteins cause Golgi fragmentation; disruption of the Golgi apparatus appears to be a critical component of SARS CoV-2 replication [21].

Nucleoprotein

The nucleoprotein (N-protein) consists of 419 amino acid residues and contains eleven heptamers homologous to human proteins (Table 7).

MSDNGPQNQRNAPRITFGGPSDSTGSNQNGERSGARSKQR
RPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFP**RGQGVPI**NT**NSSPDDQ**
IGYYRRATRRIRGGD**GKMKDLS**PRWYFYYLGTGPEAGLPYGA
NKDGIIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAAI**VLQLPQG**TTLPK
GFY**AEGSRGGSQA**SSRSSSRSRNSSRNSTPGSSRGTSPARM
AGNGGDAALALLLLDRLNQLESKMSGKGQQQQGQTVTKKSAA
EASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQ
GTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAI
KLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKK**KADETQA**
LPQRQKKQQTVT**LLPAADL**DDF**SKQLQQSMSSADS**TQA

Some of the heptamers fuse into several rather long fragments, including the decamer $A_{173} – A_{182}$, and 13-mer $S_{404} – S_{416}$. It increases the likelihood of the protein involvement in provoking an autoimmune response. Protein N is located completely inside the SARS CoV-2 virion and cannot participate in mimicry, but can be involved in provoking an autoimmune response.

In comparison with SARS-CoV, SARS-CoV-2 contains six times more acetyl-lysine residues. This suggests that acetylation of N proteins plays crucial roles in SARS-CoV-2 functions [22].

NONSTRUCTURAL PROTEINS

All nonstructural proteins of SARS CoV-2 (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF10, ORF14, RPP 1a, and

Table 7

Localization of homologous heptamers in the N protein and human proteins [3]

In N protein	In human proteins
RPQGLPN$_{41-47}$	GATOR complex protein WDR59$_{757-763}$
RGQGVPI$_{68-74}$	Putative uncharacterized protein encoded by LINC00346$_{154-160}$
NSSPDDQ$_{77-83}$	NEDD4-binding protein 2$_{154-160}$
GKMKDLS$_{99-105}$	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 1-like$_{770-776}$
VLQLPQG$_{157-163}$	Prestin$_{92-98}$
AEGSRGG$_{173-179}$	snRNA-activating protein complex subunit3$_{2-8}$
SRGGSQA$_{176-182}$	Ras-associating and dilute domain-containing protein$_{886-892}$
KADETQA$_{375-381}$	Myopalladin$_{90-96}$
LLPAADL$_{394-400}$	Probable E3 ubiquitin-protein ligase HERC1$_{1098-1104}$
SKQLQQS$_{404-410}$	Codanin-1$_{259-265}$
SMSSADS$_{410-416}$	Protein PRRC2B$_{416-422}$

RPP 1ab) are located completely inside the SARS CoV-2 virion and, by definition, cannot be involved in the process of mimicry. What remains to consider the possibility of their implication in provoking an autoimmune process [3].

ORF3a protein

ORF3a protein molecule consists of 275 amino acid residues:

MDLFMRIFTIGTVTLKQGEIKDATPSDFVRATATIPIQASLPFG
WLI**VGVALLA**VFQSASKIITLKKRWQLALSKGVHFVCNLLLLF
VTVYSHL**LLVAAGL**EAPFLYLYALVYFLQSINFVRIIMRLWLCW
KCRSKNPLLYDANYFLCWHTNCYDYCIPYN**SVTSSIV**ITSGDG
TTSPISEHDYQIGGYTEKWESGVKDCVVLHSYFTSDYYQLYS
TQLSTDTGVEHVTFFIYNKIVDEPEEHVQIHTIDGSSGVVNPVME
PIYDEPTTTTSVPL

In the ORF3a protein molecule, there are five heptamers homologous to human proteins (Table 8).

Table 8

Localization of homologous heptamers in the ORF3a protein and human proteins [3]

In ORF3a protein	In human proteins
VGVALLA$_{48-54}$	Manganese-transporting ATPase 13A1$_{876-882}$
LLVAAGL$_{95-101}$	Glycerophosphoinositol inositolphosphodiesterase GDPD2$_{129-135}$
KCRSKNP$_{132-138}$	Vacuolar protein sorting-associated protein 13A$_{2066-2972}$
SVTSSIV$_{162-168}$	Protein piccolo$_{2779-2785}$
TQLSTDT$_{217-223}$	Septin-14$_{418-424}$

The heptamers scattered along the entire length of its molecule do not form long n-mers anywhere else. ORF3a does not appear to be involved in provoking an autoimmune response.

ORF6 protein

ORF6 protein molecule consists of 61 amino acid residues:

MFHLVDFQVTIAEILLIIMRTFKVSIWNLDYIINLIIKNLSKSLTENKY
SQLDEEQPMEID

In the molecule, there is no heptamers homologous to human proteins.

ORF7a protein

ORF7a protein molecule consists of 121 amino acid residues:

MKIILFLALITLATCELYHYQECVRGTTVLLKEPCSSGTYEGNSPF
HPLADNKFALTCFSTQFAFACPDGVKHVYQLRARSVSPKLFIRQ
EEVQELYSPIFLI**VAAIVFI**TLC**FTLKRKT**E

In the ORF7a protein molecule, there are only two heptamers homologous to human proteins located in close proximity to each other (Table 9).

Table 9

Localization of homologous heptamers in the ORF7a protein and human proteins [3]

In ORF7a protein	In human proteins
VAAIVFI$_{104-110}$	Transmembrane protein 255B$_{86-92}$
FTLKRKT$_{114-120}$	Cytosolic 5'-nucleotidase 3A$_{36-42}$

It is possible that ORF7a is involved in provoking an autoimmune response.

ORF7b protein

ORF7b protein molecule consists of 43 amino acid residues:

MIELSLIDFYLCFLAFLLFLVLIML**IIFWFSL**ELQDHNETCHA

In this polypeptide, there are only one heptamer homologous to the human protein (Table 10).

Table 10

Localization of the homologous heptamer in ORF7b and a human protein [3]

In ORF7b protein	In human protein
IIFWFSL$_{26-32}$	Olfactory receptor 7D4$_{151-157}$

The ORF7b protein may be involved in provoking an autoimmune response and, in particular, contribute to olfactory dysfunction.

ORF8 protein

ORF8 protein molecule consists of 121 amino acid residues:

MKF**LVFLGIITTV**AAFHQECSLQSCTQHQPYVVDDPCPIHFYSK
WYIRVGARKSAPLIELCVDEAGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINC
QEP**KLGSLVV**RCSFYEDFLEYHDVRVVLDFI

In this polypeptide, there are three heptamers homologous to human proteins (Table 11).

Table 11

Localization of homologous heptamers in the ORF8 protein and human proteins [3]

In ORF8 protein	In human proteins
LVFLGII$_{4-10}$	Zinc finger protein 486$_{49-55}$
LGIITTV$_{7-13}$	D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, mitochondrial$_{262-268}$
KLGSLVV$_{94-100}$	Sodium leak channel non-selective protein$_{505-511}$

In this case, two heptamers merge into a decamer $L_4 – V_{13}$. Due to the fusion of two heptamers into a decamer $L_4 – V_{13}$, the ORF8 can be involved in provoking an autoimmune response.

ORF9b protein

ORF9b protein molecule consists of 97 amino acid residues:

MDPKISEMHPALR**LVDPQIQL**AVTR**MENAVGR**DQNNVGP
KVYPIILR**LGSPLSLN**MARKTLNSLEDKAFQLTPIAVQMTKLAT
TEELPDEFVVVTVK

Table 12

Localization some of homologous hepta- / octamers in ORF9b protein and human proteins [3]

In ORF9b protein	In human proteins
LVDPQIQL$_{14-21}$	Valine-tRNA ligase, mitochondrial$_{996-1002}$
MENAVGR$_{26-32}$	Neprilysin$_{419-425}$
LGSPLSL$_{48-54}$	Stress-responsive DNAJB4-interacting membrane protein 1$_{37-43}$
GSPLSLN$_{49-55}$	E3 ubiquitin-protein ligase HERC2$_{4533-4539}$
TEELPDE$_{84-90}$	KH homology domain-containing protein 4$_{465-471}$
ELPDEFVV$_{86-93}$	Maestro heat-like repeat-containing protein family member 2B$_{103-110}$

In the ORF9b protein molecule, there are six hepta- / octamers, homologous to human proteins (Table 12).

Some of these hepta- / octamers merge into octamer $L_{48} – N_{55}$ and decamer $T_{84} – V_{93}$.

Octamer ELPDEFVV$_{86-93}$ is homologous to the Maestro heat-like repeat-containing protein family member 2B, which may play a role in the sperm capacitation [23]. Male reproductive dysfunction has been proposed as a likely consequence of COVID-19 [24].

After the destruction of the SARS CoV-2 virion, ORF9b can take part in provoking an autoimmune response. This protein plays a special role in hijacking mitochondrial metabolic processes in COVID-19 infection [25].

ORF10 protein

ORF10 protein (traditional name, but more correctly: polypeptide) molecule consists of 38 amino acid residues:

MGYINVFAIPFTIYSLLLCRMNSRSYTAQVGIVNFNLT

In the molecule, there is no heptamers homologous to human proteins.

ORF14 protein

ORF14 protein (synonym: ORF9c) molecule consists of 73 amino acid residues:

MLQSCYNFLKEQHCQKASTQKGAEAAVKPLLVPHHVVATVQEI
QLQAAVGELLLLEWLAMAVMLLLLCCCLTD

In the molecule, there is no heptamers homologous to human proteins.

Replicase polyprotein RPP 1a

Replicase polyprotein 1a (RPP 1a) consists of 4405 amino acid residues.

MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGFGDSVEEVLSEARQHLKDGTCGL
VEVEKGVLPQLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVELVAELEGIQYGRSGETLGVL
VPHVGEIPVAYRKVLLRKNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPYEDFQEN
WNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTRYVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCT
LSEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEKSYELQTPFEIKLAKKFDTFN
GECPNFVFPLNSIIKTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECNQMCLSTLM
KCDHCGETSWQTGDFVKATCEFCGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH
NSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRTIAFGGCVFSYVGCHNKCAYWVPRA
SANIGCNHTGVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFKLNEEIAIILASFSAS
TSAFVETVKGLDYKAFKQIVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPLYAFA
SEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKAAITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATN
NLVVMAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVLDWLEEKFKEGVEFLRDGW
EIVKFISTCACEIVGGQIVTCAKEIKESVQTFFKLVNKFLALCADSIIIGGAKLKAL
NLGETFVTHSKGLYRKCVKSREETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVVLKT
GDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLMLLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFT
LKGGAPTKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKVLNEKCSAYTVELGTEVN
EFACVVADAVIKTLQPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFKLASHMYCS
FYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQYEYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQE
EDWLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTIQTIVEVQPQLEMELTPVVQTIEVNSFSG
YLKLTDNVYIKNADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGVAGALNKATNNAM
QVESDDYIATNGPLKVGGSCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLKSAYE
NFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRVCVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFL
EMKSEKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQDDKKIKACVEEVTTTLEE
TKFLTENLLLYIDINGNLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQEGVLTAVVIP
TKKAGGTTEMLAKALRKVPTDNYITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYI
LPSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKLMPVCVETKAIVSTIQRKYKGIK
IQEGVVDYGARFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGYVTHGLNLEEAAR
YMRSLKVPATVSVSSPDAVTAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWSYSG
QSTQLGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLDGEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTT
VDNINLHTQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPHNSHEGKTFYVLPNDD
TLRVEAFEYYHTTDPSFLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWADNNCYL
ATALLTLQQIELKFNPPALQDAYYRARAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRE
TMSYLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLKGVEAVMYMGTLSYEQFKKG
VQIPCTCGKQATKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCASEYTGNYQCG
HYKHITSKETLYCIDGALLTKSSEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGVVCT
EIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPYPNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQL
TGYKKPASRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKGAKLLHKPIVWHVNNAT
NKATYKPNTWCIRCLWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACEDLKPVSEE
VVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDIILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLT
IKKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTIANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCL
NRVCTNYMPYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNTVKSVGKFCLEASFN
YLKSPNFSKLINIIIWFLLLSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGYREGYLN
STNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSLDTYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFL
AYILFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWLMWLIINLVQMAPISAMVRMYIF
FASFYYVWKSYVHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVECTTIVNGVRRSFYVYA
NGGKGFCKLHNWNCVNCDTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSSYIV
DSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLSHFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDG
KSKCEESSAKSASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDVGDSAEVAVKMFDAYVNTF
SSTFNVPMEKLKTLVATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDSDVETKDV
VECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYMLTYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVA
KSHNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNNLPFKLTCATTRQVVNVVTTK
IALKGGKIVNNWLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHTDFSSEIIGYKA
IDGGVTRDIASTDTCFANKHADFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREV
GFVVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNICYTPSKLIEYTDFATSACVL
AAECTIFKDASGKPVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDGSIIQFPNT
YLEGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERSEAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGV
FCGVDAVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAIVVTCLAYYFMRFRRAF
GEYSHVVAFNTLLFLMSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTNDVSFLA
HIQWMVMFTPLVPFWITIAYIICISTKHFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTF
EEAALCTFLLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNKYKYFSGAMDTT
SYREAACCHLAKALNDFSNSGSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFP
SGKVEGCMVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVICTSEDMLNPNYEDLLI
RKSNHNFLVQAGNVQLRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVRIQPG
QTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIKGSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSF
CYMHHMELPTGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDTTITVNVLAWLYAA
VINGDRWFLNRFTTTLNDFNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIAVLDM
CASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEFTPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGT
HHWLLLTILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGIIAMSAFAMMFVKHKH
AFLCLFLLPSLATVAYFNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFKLKDCVMY
ASAVVLLILMTARTVYDDGARRVWTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALIISV
TSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFFITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGL
FCLLNRYFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKNSIDAFKLNIKLLGVGGK
PCIKVATVQSKMSDVKCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHNDILLAKDT
TEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVDINKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFAT
AQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKSEFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQ
MYKQARSEDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNNIINNARDGCVPLNIIPLT
TAAKLMVVIPDYNTYKNTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLSEISMDNSP
NLAWPLIVTALRANSAVKLQNNELSPVALRQMSCAAGTTQTACTDDNALAYYN
TTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGTIYTELEPPCRFVTDTPKGPKVK
YLYFIKGLNNLNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTVLSFCAFAVDAAKAY
KDYLASGGQPITNCVKMLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGGASCCLYCRCH
IDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCANDPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQL
REPMLQSADAQSFLNGFAV

In the RPP 1a molecule, there are eleven octamers (Table 13) and more than a hundred heptamers homologous to human proteins.

Some of the octamers are found in more than one human protein, some fold into long n-mers, for example 16-mer EDIQLLKSAYENFNQH$_{1126-1141}$, 14-mer EVEKGVLPQLEQPY$_{55-68}$ and 13-mer SVEEVLSEARQHL$_{34-46}$. The question of the participation of this large molecule in provoking an autoimmune response requires further study.

Replicase polyprotein RPP 1ab

Replicase polyprotein 1ab (RPP 1ab) consists of 7096 amino acid residues. In the RPP 1ab molecule, there are 210 hepta- / octamer homologous to human proteins. Some of them fold into long (more than 15 amino acid residues) n-mers. The role of this huge molecule in provoking an autoimmune response also requires study.

EVASION AND PROVOCATION OF AUTOIMMUNE RESPONSE

Based on the fact that the external SARS CoV-2 proteins are the first to contact host's immune system, while the internal proteins are only the second, it would be reasonable to divide the proteins of the virus into *external* and *internal* proteins. The difference from the generally accepted classification (structural / nonstructural) is

Table 13

Localization of homologous octamers in RPP 1a and human proteins [3, adapted]

In Replicase polyprotein 1a	In human proteins
SVEEVLS$_{34-40}$	FLJ00176 protein (Fragment)$_{260-266}$
SEARQHL$_{40-46}$	Cytokine-inducible inhibitor of signaling type IV$_{96-102}$
EVEKGVLP$_{55-62}$	Bifunctional heparan sulfate N-deacetylase/N-sulfotransferase 1$_{214-221}$
ESGLKTIL$_{390-397}$	Annexin A7$_{404-411}$
REETGLLM$_{724-731}$	Estrogen-related receptor gamma$_{30-37}$
GGSCVLSG$_{1100-1107}$	Sorting nexin-27$_{112-119}$
DIQLLKSA$_{1127-1134}$	Echinoderm microtubule-associated protein-like 1$_{38-45}$
RRSFYVYA$_{2431-2438}$	Transmembrane protein adipocyte-associated 1$_{225-232}$
AKKNNLPF$_{2733-2740}$	Acyl-CoA:lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1$_{199-206}$
YNYEPLTQ$_{3500-3507}$	DNA helicase$_{199-206}$
SLKELLQN$_{3530-3537}$	Centromere protein I$_{496-503}$
DTSLSGFK$_{3671-3678}$	Solute carrier family 12 member 7$_{995-1002}$
PEANMDQE$_{4312-4319}$	Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein$_{54-61}$

minimal. The first group includes proteins S, E and M, the second — all the others, including the N protein. We will consider proteins of the first group as participants in the processes of mimicry and the second as provocateurs of an autoimmune response.

External proteins and mimicry

In the IT terminology, the word *evasion* means bypassing an information security device to deliver malware without being detected by the recipient. Virologists have long been familiar with viral immune evasion, having a variety of expressions to describe it, such as: *to avoid the immune response*, *to outwit the immune system*, *to outmaneuver your hosts*, *to subvert the host cellular response, viral mimicry*, *camouflage*, *subversion* and *piracy*. The growing virulence of SARS CoV-2 indicates that the virus's ability to deceive the innate immune system improves with some new mutations.

To mislead the immune system, the virus could have hijacked some regions of the genetic code from previous hosts. That makes its proteins similar to human proteins. Knowledge of the homology between the virus and human proteins might help understand the mechanisms of mimicry in the moment of infection and during the subsequent autoimmune response.

For evasion to occur, the virus must appear in front of the immune system and tell it: *don't shoot! I am one of you!* The traditional naming of a password is not suitable for such a message, since a password, by definition, must be known by a very limited number of people or devices. Virology needs a term for a universal password, known to an unlimited number of participants on both sides of the information exchange. There is a suitable term in IT — *shibboleth*. Reported to a computer security system without distortion, the shibboleth allows an intruder (person or device) to gain access to the desired resources.

The word shibboleth, borrowed from the Bible (*Judges* 12: 5-6), is used by linguists and literary men (see *Shitbroleeth* in episode 16 of *Ulysses* by James Joyce), from whom psychologists and psychiatrists adopted it. Dr Dmitry Kormilets in a private communication suggested using this term in virology as well. In our interpretation, shibboleth is an area of the surface of virion, according to which the immune system must mistakenly recognize the virus as a part of the host organism and turn off the mechanisms designed to inactivate and / or destroy the intruder.

Some viral proteins are homologues of human proteins. It appears they have been hijacked from the host and included in their own genomes [26].

Tables 3–6 show a lot of motifs common to the external SARS CoV-2 proteins and humans. Which of them are directly involved in mimicry, it is now impossible to say. One can only point to the motifs in the most functionally important regions of the external proteins of SARS CoV-2 and human proteins. In addition, those regions of the external proteins of SARS CoV-2, in which the frequency of occurrence of homologous regions is the highest, deserve special attention.

Perhaps this is how the SARS CoV-2 protects its most important site (RBD) from the immune system.

The narrow region of the E protein transmembrane domain contains a variety of motifs homologous to proteins from humans, food, and intestinal bacteria (Tables 4 and 5). In this regard, the participation of E protein in mimicry seems to be the most probable.

In the structure of M protein, there is also a high "concentration" of motifs homologous to human ones (Table 6). In the protein M, four heptamers homologues of human proteins are fused into a decamer V_{10}–Q_{19}. The hydrophilic composition indicates a possible contact with the extracellular environment and the host's immune system. This outer protein is the second most likely candidate for the role of mimicry organizer.

Provoking of Autoimmune Response

The most likely candidate is ORF9b protein. In its small molecule, regions which are homologous to human proteins account for 34.0% (33 out of 97), the highest value of this indicator among all internal proteins. The biggest structural difference is found between SARS CoV-2 RF9b protein and similar bat and pangolin proteins compared to other SARS CoV-2 proteins, which indicates active mutagenesis [27].

The polyprotein molecules RPP 1a and RPP 1a b are huge, as is the number of homologous motifs in them. The possibility that the motifs take part in provoking an autoimmune response has not yet been proven. Enzymes and especially enzymes of

the cell cycle are evolutionarily highly conserved. In the process of disintegration of microorganisms, permanent inhabitants of the human intestine, peptides homologous to human proteins must be released into the intestinal lumen. Perhaps it is they who interact with the host's immune system and tune it to non-resistance to virion proteins.

Dysfunction of olfactory and taste receptors

ACE2 protein has been found at high levels in the human olfactory epithelium. May this explain COVID-19-associated olfactory dysfunction [28]?

In the RPP 1a molecule, heptamers $SCGNFKV_{505-511}$ and $AIFYLIT_{2785-2791}$ are homologous to human Olfactory receptor proteins $52N2_{190-196}$ and $2W1_{32-38}$, respectively. ORF7b contains a heptamer homologous to the Olfactory receptor protein 7D4 and may be involved in provoking an autoimmune response, contributing to olfactory dysfunction. In the RPP 1a, a heptamer $LKTLLSL_{1556-1562}$ is homologous to the human Bitter taste receptor $T2R55_{181-187}$.

In S protein, the octamer $RRARSVAS_{682-689}$ is homologous to the Amiloride-sensitive sodium channel subunit $alpha_{201-208}$, which is involved in salt taste perception [29].

If homologous motifs in the SARS CoV-2 molecule can trigger an autoimmune response, then these facts may explain why COVID-19 disease so often affects the sense of smell and taste.

Mutations

Mutations are a mechanism for escaping immune responses [4]. Among the SARS CoV-2 proteins, protein S has been studied for mutations. Of the external proteins, it is the most susceptible to mutation [27].

The differences of human S-proteins from Asia, Africa, Europe, North America, South America and Oceania from the reference sequence of the SARS CoV-2 Wuhan-Hu-1 protein, China, are described. There were found 9654 mutations, which correspond to 400 different sites of mutations. RBD alone contained 44 mutations [30]. Of course, far from all of the effects of these mutations have now been studied. Fortunately, not all of them matter. In theory, the mutation can increase, decrease, or not affect the immune response to the S-protein [4].

The $D_{614}G$ mutation changes the conformation of the S protein [4]. SARS CoV and SARS CoV-2 recognize the ACE2 receptor through their S proteins. In the N-terminal domain, the sequences $MESEFR_{153-158}$ and $SYLTPG_{247-252}$ are specific for human SARS CoV-2. In RBD, the structural determinants for recognizing human ACE2 are the $VGGNY_{445-449}$ and $EIYQAGSTPCNGV_{471-483}$ sequences, as well as the disulfide bridge connecting C_{480} and C_{488} [31]. Note that none of the motives mentioned above coincide with regions homologous to human proteins.

S protein of SARS-CoV-2 variant Delta contains eight mutations, namely $T_{19}R$, $G_{142}D$, $\Delta_{156–157}$, $R_{158}G$, $L_{452}R$, $T_{478}K$, $P_{681}R$, and $D_{950}N$ [32]. S protein of variant Omicron, the most aggressive, contains many mutations, namely $V_{70}\Delta$, $T_{95}I$, $G_{142}D$, $V_{143}\Delta$, $Y_{144}\Delta$, $Y_{145}\Delta$, $G_{339}D$, $S_{371}L$, $S_{373}P$, $S_{375}F$, $K_{417}N$, $N_{440}K$, $G_{446}S$, $S_{477}N$, $T_{478}K$, $E_{484}A$, $Q_{493}R$, $G_{496}S$, $Q_{498}R$, $N_{501}Y$, $Y_{505}H$, $N_{655}Y$, $N_{679}K$, and $P_{681}H$, several of which overlap with those in the Alpha, Beta, Gamma, or Delta variants [33,34]. Due to the huge and continuous stream of data, the topic of mutations in SARS CoV-2 proteins can only be considered in periodicals for now.

CONCLUSION

Judging by the degree of homology between SARS CoV-2 proteins and humans, the main means of bypassing innate immunity (shibboleth) should be the E protein, while the main provocateur of the autoimmune response is the ORF9b protein. Accordingly, the attention of researchers and especially — developers of vaccines against SARS CoV-2 should be paid primarily to these two proteins. It also should be taken into consideration that vaccines affecting such homologous regions can damage proteins of the human body.

Supplementary Materials: None.
Authors Contributions: Equal.
Funding: None.
Institutional Review Board Statement: Not applicable.
Informed Consent Statement: Not applicable.
Conflicts of Interest: None.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beaudoin C.A., Jamasb A.R., Alsulami A.F. et al. Predicted structural mimicry of spike receptor-binding motifs from highly pathogenic human coronaviruses. Comput Struct Biotechnol J. 2021; 19: 3938–53. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.06.041. PMID: 34234921; PMCID: PMC8249111.
2. Maryanovich A.T., Kormilets D.Y., Polyanovsky A.D. Xenin, the oldest after insulin? Mol Biol Rep. 2018; 45: 143–50. DOI: 10.1007/s11033-018-4147-2. PMID: 29340900.
3. Khavinson V., Terekhov A., Kormilets D., Maryanovich A. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. Sci Rep. 2021; 11: 17199. DOI: 10.1038/s41598-021-96233-7. PMID: 34433832; PMCID: PMC8387358.
4. Kwarteng A., Asiedu E., Sylverken A.A. et al. Molecular characterization of interactions between the D614G variant of SARS-CoV-2 S-protein and neutralizing antibodies, A computational approach. Infect Genet Evol. 2021; 91: 104815. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104815. PMID: 33774178; PMCID: PMC7987576.
5. Uniprot database/ https://www.uniprot.org/uniprot/?query=-proteome, UP000464024+AND+proteomecomponent, %22Genome%22&sort=score. Uniprot database – Homo sapiens. https://www.uniprot.org/proteomes/UP000005640 Homo sapiens, last change, 03 Sept 2020.
6. Yi C., Sun X., Ye J. et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. Cell Mol Immunol. 2020; 17: 621–30. DOI: 10.1038/s41423-020-0458-z. PMID: 32415260; PMCID: PMC7227451.
7. Jaimes J.A., André N.M., Chappie J.S. et al. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop.

J Mol Biol. 2020; 432: 3309–25. DOI: 10.1016/j.jmb.2020.04.009. PMID: 32320687; PMCID: PMC7166309.
8. Li S., Zhang Y., Guan Z. et al. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. Signal Transduct Target Ther. 2020; 5: 235. DOI: 10.1038/s41392-020-00334-0. PMID: 33037188; PMCID: PMC7545816.
9. Adamo S., Chevrier S., Cervia C. et al. Profound dysregulation of T cell homeostasis and function in patients with severe COVID-19. Allergy. 2021; 76: 2866–81. DOI: 10.1111/all.14866. PMID: 33884644; PMCID: PMC8251365.
10. Wang G.L., Gao H.X., Wang Y.L. et al. Serum IP-10 and IL-7 levels are associated with disease severity of coronavirus disease 2019. Cytokine. 2021; 142: 155500. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155500. PMID: 33810947; PMCID: PMC7973056.
11. Laterre P.F., François B., Collienne C. et al. Association of Interleukin 7 Immunotherapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open. 2020; 3: e2016485. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16485. PMID: 32697322; PMCID: PMC7376391.
12. Bekele Y., Sui Y., Berzofsky J.A. IL-7 in SARS-CoV-2 Infection and as a Potential Vaccine Adjuvant. Front Immunol. 2021; 12: 737406. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737406. PMID: 34603318; PMCID: PMC8484798.
13. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev. 2020; 19: 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567. PMID: 32376392; PMCID: PMC7196557.
14. Ma S., Sun S., Li J. et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate cardiopulmonary aging. Cell Res. 2021; 31: 415–32. DOI: 10.1038/s41422-020-00412-6. PMID: 32913304; PMCID: PMC7483052.
15. Vicenzi M., Di Cosola R., Ruscica M. et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure, evidence from COVID-19 patients. Eur Respir J. 2020; 56: 2001157. DOI: 10.1183/13993003.01157-2020. PMID: 32430432; PMCID: PMC7241109.
16. Wei S., Li C., Yin Z. et al. Histone methylation in DNA repair and clinical practice, new findings during the past 5-years. J Cancer. 2018; 9: 2072–81. DOI: 10.7150/jca.23427. PMC: 6010677. PMID: 29937925.
17. Tiwari R., Mishra A.R., Gupta A., Nayak D. Structural similarity-based prediction of host factors associated with SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. J Biomol Struct Dyn. 2021: 1–12. https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1874532.
18. Rocheleau L., Laroche G., Fu K., et al. Identification of a High-Frequency Intrahost SARS-CoV-2 Spike Variant with Enhanced Cytopathic and Fusogenic Effects. MBio. 2021; 12: e0078821. DOI: 10.1128/mBio.00788-21. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34182784; PMCID: PMC8262852.
19. Hutchison J.M., Capone R., Luu D.D. et al. Recombinant SARS-CoV-2 envelope protein traffics to the trans-Golgi network following amphipol-mediated delivery into human cells. J Biol Chem. 2021; 297: 100940. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100940.
20. Boson B., Legros V., Zhou B. et al. The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles. J Biol Chemi. 2021; 296: 100111. https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016175.
21. Hackstadt T., Chiramel A.I., Hoyt F.H. et al. Disruption of the Golgi Apparatus and Contribution of the Endoplasmic Reticulum to the SARS-CoV-2 Replication Complex. Viruses. 2021; 13: 1798. DOI: 10.3390/v13091798. PMID: 34578379; PMCID: PMC8473243.
22. Hatakeyama D., Masuda T., Miki R. et al. In-vitro acetylation of SARS-CoV and SARS-CoV-2 nucleocapsid proteins by human PCAF and GCN5. Biochem Biophys Res Commun. 2021; 557: 273–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.03.173. PMID: 33894414; PMCID: PMC8030717
23. MROH2B — Function. https://www.nextprot.org/entry/NX_Q7Z745.
24. Sansone A., Mollaioli D., Ciocca G. et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. J Endocrinol Invest. 2021; 44: 223–31. DOI: 10.1007/s40618-020-01350-1.
25. Mihaescu G., Chifiriuc M.C., Iliescu C. et al. SARS-CoV-2, From Structure to Pathology, Host Immune Response and Therapeutic Management. Microorganisms. 2020; 8: 1468. DOI: 10.3390/microorganisms8101468. PMID: 32987852; PMCID: PMC7600570.
26. Haig D.M. Subversion and piracy, DNA viruses and immune evasion. Res Vet Sci. 2001; 70: 205–19. DOI: 10.1053/rvsc.2001.0462. PMID 11676616.
27. Tiwari M., Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. J Clin Virol. 2020; 128: 104441. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104441. PMID: 32425659; PMCID: PMC7227581.
28. Chen M., Shen W., Rowan N.R. et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium, implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. Eur Respir J. 2020; 56: 2001948. DOI: 10.1183/13993003.01948-2020. PMID: 32817004; PMCID: PMC7439429.
29. Huang T., Stähler F. Effects of dietary Na+ deprivation on epithelial Na+ channel (ENaC), BDNF, and TrkB mRNA expression in the rat tongue. BMC Neurosci. 2009; 10: 19. DOI: 10.1186/1471-2202-10-19. PMID: 19284620; PMCID: PMC2661083.
30. Guruprasad L. Human SARS CoV-2 spike protein mutations. Proteins. 2021; 89: 569–76. DOI: 10.1002/prot.26042. PMID: 33423311; PMCID: PMC8014176.
31. Guruprasad L. Evolutionary relationships and sequence-structure determinants in human SARS coronavirus-2 spike proteins for host receptor recognition. Proteins. 2020; 88: 1387–93. DOI: 10.1002/prot.25967. PMID: 32543705; PMCID: PMC7323375.
32. Planas D., Veyer D., Baidaliuk A. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021; 596: 276–80. DOI: 10.1038/s41586-021-03777-9. PMID: 34237773.
33. Chen J., Wang R., Gilby N.B., Wei G.W. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. ArXiv [Preprint]. 2021: arXiv:2112.01318v1. PMID: 34873578; PMCID: PMC8647651.
34. Karim S.S.A., Karim Q.A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021; 398: 2126–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6. PMID: 34871545; PMCID: PMC8640673.

DOI: 10.56871/RBR.2024.99.57.007
УДК 616.72-002.77+616.74-009.54+616-053.84/.86

5-ГИДРОКСИТРИПТОФАН ПРИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

© Джозелио Фрейре де Карвальо[1], Тельма Скаре[2], Алёна Алексеевна Басина[3], Наталия Юрьевна Гаврилова[3, 4], Леонид Павлович Чурилов[3, 5]

[1] Научный центр хронических неинфекционных заболеваний (NUPEN), Школа питания Федерального университета Баии, Бразилия, 40110-909, Сальвадор, Канела, Паласио да Рейториа, Руа Аугусто Виана
[2] Отделение ревматологии, Больница Евангелико Маккензи, Бразилия, Куритиба, Руа Аугусто Стеллфельд, 1908, 80730-150
[3] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
[4] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. 190020, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154
[5] Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4

Контактная информация: Джозелио Фрейре де Карвальо — д.м.н., профессор, Научный центр хронических неинфекционных заболеваний (NUPEN), Школа питания Федерального университета Баии. E-mail: jotafc@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7957-0844

Для цитирования: де Карвальо Д.Ф., Скаре Т., Басина А.А., Гаврилова Н.Ю., Чурилов Л.П. 5-гидрокситриптофан при ревматологических заболеваниях: систематический обзор // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 59–64. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.99.57.007

Поступила: 14.11.2023 **Одобрена: 21.12.2023** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. 5-гидрокситриптофан (5-HTP) использовался для лечения нервных и психиатрических заболеваний, включая депрессию, бессонницу, апноэ сна, хроническую цефалгию, мозжечковую атаксию. В то же время была произведена оценка применения 5-HTP для лечения таких ревматологических заболеваний, как фибромиалгия (ФМ), ревматоидный артрит и остеоартрит. Нарушения сна при синдромах, сопровождающихся хронической болью, оказывают существенное негативное влияние на социальные аспекты, провоцируют более раннее развитие атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы, а также могут приводить к развитию депрессии и тревожности. По данной тематике имеется 6 статей, в которых описаны результаты лечения 346 пациентов. Возраст варьировал от 40 до 51,1 года, доля женщин составила от 22,2 до 84%. Дозировка 5-HTP составляла от 60 мг до 4000 мг/день, длительность наблюдения варьировала от 4 до 12 недель. В статьях отражено улучшение различных симптомов фибромиалгии, включая снижение интенсивности боли, улучшение качества сна, настроения и общего самочувствия, снижение тревоги, усталости, уменьшение количества чувствительных точек. Предположительно, эффект связан с метаболизмом 5-HTP в серотонин, который снижает чувствительность нервных окончаний к болевым стимулам, и является прекурсором мелатонина. Побочные эффекты были легкими и варьировали от 8 до 30%. Этот обзор показывает, что 5-HTP является многообещающим и безопасным методом лечения фибромиалгии. Однако эти данные необходимо воспроизвести в будущих более обширных исследованиях, в которые будут включены другие ревматические состояния.

Ключевые слова: 5-гидрокситриптофан, 5-HTP, триптофан, ревматические заболевания, фибромиалгия

5-HYDROXYTRIPTOPHAN IN RHEUMATOLOGICAL DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

© Jozélio Freire de Carvalho[1], Thelma Skare[2], Alena A. Basina[3], Natalia Yu. Gavrilova[3, 4], Leonid P. Churilov[3, 5]

[1] Núcleo de Pesquisa em Doenças Crônicas não Transmissíveis (NUPEN), School of Nutrition from the Federal University of Bahia, Rua Augusto Viana, Palácio da Reitoria, Canela, Salvador, 40110-909, Brazil
[2] Unit of Rheumatology, Hospital Evangélico Mackenzie, Rua Augusto Stellfeld, 1908, Curitiba — PR, 80730-150, Brasill
[3] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7-9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034
[4] Saint Petersburg University's (SPU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies. Embankment Fontanka River, 154, Saint Petersburg, Russian Federation, 190020

[5] Ministry of Health of Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology". Ligovsky Ave., 2/4, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036

Contact information: Jozélio Freire de Carvalho — MD, professor, Núcleo de Pesquisa em Doenças Crônicas não Transmissíveis (NUPEN), School of Nutrition from the Federal University of Bahia. E-mail: jotafc@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7957-0844

For citation: de Carvalho JF, Skare T, Basina AA, Gavrilova NYu, Churilov LP. 5-hydroxytriptophan in rheumatological diseases: a systematic review. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):59-64. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.99.57.007

Received: 14.11.2023 **Revised: 21.12.2023** **Accepted: 04.02.2024**

Abstract. 5-hydroxytryptophan (5-HTP) has been used to treat neurologic and psychiatric diseases, including depression, insomnia, sleep apnea, cerebellar ataxia, and chronic cepheadaches. On the other hand, it has been prescribed in a few rheumatic disorders including fibromyalgia, ostheoarthritis, rheumatoid arthritis. Sleep disorders in syndromes accompanied by chronic pain have a significant negative impact on social aspects, provoke an earlier development of atherosclerotic lesions of the cardiovascular system, and can also lead to the development of depression and anxiety. There are 6 articles in this field, including 346 patients. Age varied from 40 to 51.1 years old, and female gender ranged from 22.2 to 84%. The 5-HTP dosage went from 60 mg to 4.000 mg a day. The study follow-up ranged from 4 weeks to 12 months. All of these articles demonstrated improvements in diverse fibromyalgia (FM) symptoms, including decreased pain intensity, improved sleep quality, improved mood and overall well-being, decreased anxiety, decreased fatigue, and decreased number of tender points. Presumably, the effect is associated with the metabolism of 5-HTP into serotonin, which is believed to decrease the sensitization of nerve endings associated with pain receptors. In addition, serotonin is a precursor of melatonin. Side effects were mild and varied from 8% to 30%. This review shows that 5-HTP is a promising and safe therapy for fibromyalgia. However, the data needs to be reproduced in future more extensive studies, including other rheumatic conditions.

Keywords: 5-hydroxytriptophan, 5-HTP, triptophan, rheumatic diseases, fibromyalgia

INTRODUCTION

Tryptophan is an essential amino acid and a precursor of the neurotransmitter serotonin. Tryptophan metabolites, such as serotonin and melatonin, are thought to participate in regulating mood, sleep, pain sensituvity, and tryptophan is used to treat insomnia, sleep apnea, and depression [8]. 5-HTP is an aromatic aminoacid naturally synthesized from the essential aminoacid L-tryptophan. In addition to depression, the therapeutic administration of 5-HTP is effective in treating various medical disorders, including fibromyalgia, ostheoarthritis, insomnia, cerebellar ataxia, and chronic cepheadaches [3].

Treatment of sleep disorders is one of the key aspects of therapy for rheumatic patients with chronic pain syndromes such as fibromyalgia (including that syndrome as a variant of long COVID and post-COVID health disorders), osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. Insomnia has a significant negative impact on social aspects, the development of atherosclerotic cardiovascular diseases, and the onset of anxiety and depression. Given an aging population, constant use of electronic devices, and increased levels of stress, the problem of safe correction of sleep disorders becomes particularly challenging and relevant, where 5-HTP may find its place [1].

Tryptophan serves as the sole substrate for the synthesis of the biogenic amine serotonin, which is primarily produced in the distal parts of the gastrointestinal tract (90%) and to a lesser extent in the central nervous system (10%) [1]. Furthermore, tryptophan bioavailability could contribute to the activity of inflammatory system [19], that is often deeply disturbed in rheumatic patients. T-reg lymphocytes alter bioavailability of tryptophan by their enzyme indoloxidase (IDO), thus regulating T17/Treg balance and intensity of some autoimmune reactions as well [6, 7]. A significant portion of tryptophan is obtained from protein-rich food and metabolized in the gastrointestinal tract by gut microbiota, forming a range of biologically active molecules, including ligands for aryl hydrocarbon receptor. Tryptophan is also converted into kynurenines by immune system cells and epithelial cells of the intestine [1, 2]. 5-HTP may play a role in autoimmune diseases. In fact, in a mouse model for psoriasiform dermatitis, Hu et al. showed that 5-HTP reduced the cumulative scores and epidermal thickness and also reduced local and systemic inflammation biomarkers, including interleukin-6, the differentiation of IFN-γ- and IL-17A-expressing and related cytokine production (TNF-α, IL-6, IL-17A, and IFN-γ) in splenocytes [10]. Therefore, it is reasonable to speculate if 5-HTP may play a role in rheumatic diseases, including fibromyalgia and inflammatory conditions.

Theoretically, application of this amino acid and its derivatives in autoimmune disorders may result in some unequivocal sequels, because of its different influences on tryptophan bio-availability under various states of T-regs in concrete patients [6, 7]. For example, there were series of studies documenting a connection between consuming of tryptophan dimers and provocation of eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) in patients and experimental animals [4, 21]. Moreover, it was postulated that such dimers

may incorporate into primary structure of proteins thus creating neoantigens and promoting autoimmunity [4].

Therefore, there is a need to review existing data on practical use of 5-HPT in rheumatology in order to evaluate its perspective. This study aimed to systematically review the articles that used 5-HTP to treat rheumatic diseases.

LITERATURE REVIEW

A systematic search of articles published in PubMed/MEDLINE, EMBASE, elibrary.ru and Scielo from 1966 to October 2023 using the following MeSH entry terms: “5-HTP” OR “5-hydroxytryptophan” OR “tryptophan” AND “rheumatic” OR “rheumatologic” OR “systemic lupus erythematosus” OR “lupus” OR “fibromyalgia” OR “rheumatoid arthritis” OR “spondyloarthritis” OR “Sjögren’s syndrome” OR “ myositis” OR “ systemic sclerosis” OR “vasculitis” OR “Takayasu disease” OR “Wegener’s disease” OR “granulomatosis with polyangiitis” OR “Kawasaki’s disease” OR “polyarteritis nodosa” OR “Livedoid vasculitis” OR Churg-Strauss” OR “eosinophilic granulomatosis with polyangiitis” OR “osteoarthritis” OR “gout”. The Russian equivalents were used for analysis of elibrary.ru database. The search had no language restriction. The reference lists of the selected articles were analyzed to identify other publications.

Two authors (JFC and AL) initially performed the literature search and independently selected the study abstracts. In the second stage, the same reviewers independently read the full-text articles selected by abstracts. The authors followed PRISMA guidelines [15]. Finally, a standardized form was designed to extract the information from relevant articles, including authors, year of publication, number of patients studied, demographic data, disease duration, study follow-up, 5-HTP posology, outcomes, and side effects. The same work with cyrillic sources was performed by Russian team members.

Table 1 summarizes the search results on 5-HTP treatment in fibromyalgia subjects [5, 9, 11, 14, 17, 18].

There are 6 articles in this field, including 346 patients. The countries that produced these articles were Italy (n=3), followed by Spain (n=2), Canada, and the United Kingdom (n=1). To date, we did not meet any academic or scientific publications in Russian, describing the studies related to the use of 5-HTP in rheumatology.

Most studies had a randomized controlled design trial as the study design (n=2), followed by double-blinded (n=1), prospective (n=1), open trial (n=1), and case report (n=1). Age varied from 40 to 51.1 years old, and female gender ranged from 22.2 to 84%. The 5-HTP dosage went from 60mg to 4,000 mg/day. The study follow-up ranged from 4 weeks to 12 months.

All these articles demonstrated improvements in the diverse FM parameters, since pain intensity, sleep quality, well-being, anxiety and mood symptoms, tender points count, and fatigue. Side effects were mild and varied from 8 to 30%.

This is the first study to systematically review the therapeutic effects of 5-HTP in all rheumatic diseases. Serotonin is the neurotransmitter that mediates slow-wave sleep and plays an essential role in pain perception. Moldofsky and Warsh have proposed that primary fibromyalgia syndrome may result from an insufficient concentration of circulating tryptophan, which then fails to provide adequate serotonin for maintaining slow-wave sleep [12].

Serotonin (5-hydroxytryptamine), which was discovered in the blood over 40 years ago [13], has subsequently been located in many parts of the body and has been shown to exert numerous effects on several body systems, including the brain and the gastro-intestinal tract, Reports of reduced blood serotonin concentrations in patients with FM and the symptomatic relief of these patients using tricyclic antidepressants, which probably act by blocking the reuptake of biogenic amines at nerve terminals, have implied the potential value of serotonin in the treatment of patients with FM [16].

In the absence of supplementation with 5-HTP, the amount of endogenous 5-HTP available for serotonin synthesis depends on the availability of the amino acid tryptophan and the activity of various enzymes, especially tryptophan hydroxylase, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan 2,3-dioxygenase. In addition, the amount of 5-HTP reaching the central nervous system is affected by the extent to which 5-HTP is transformed to serotonin in the peripherical tissues [20].

Thus, in the context of treating rheumatological conditions such as fibromyalgia and osteoarthritis, 5-HTP may have several potential advantages.

1. Mood correction: rheumatological conditions can be accompanied by depression or mood disturbances. 5-HTP, a precursor to serotonin which plays a key role in mood regulation, may help increase serotonin levels in the brain and improve quality of life in patients with rheumatological conditions.

2. Sleep improvement: Pain from rheumatological conditions can significantly disrupt a patient’s sleep quality. Serotonin is a precursor to the melatonin, one of the main regulators of the sleep-wake cycle. 5-HTP may help increase melatonin levels and improve sleep quality in patients with rheumatological conditions.

3. Reduction of pain sensitivity: Serotonin is involved in the regulation of pain signals. It is believed that increasing serotonin levels may decrease the sensitization of nerve endings associated with pain receptors. 5-HTP, as a precursor to serotonin, may contribute to increasing its levels and thus reducing pain sensitivity in patients with rheumatological conditions.

This systematic review showed that all studies that evaluated 5-HTP supplementation in fibromyalgia showed at least one benefit, with mild or absent adverse effects. This study’s strengths are (1) the inclusion of studies with patients with international criteria for rheumatic diseases; and (2) the inclusion of all kinds of study designs for using 5-HTP in rheumatic diseases, except reviews, animal studies, and *in vitro* studies. In this way, the authors believe all published cases of 5-HTP in rheumatic patients were collected.

Some limitations were observed in this study. For instance, no comparison between classical treatments used in rheumatic

Table 1

Studies of 5-HTP in fibromyalgia

Author, reference	Study design	Co-untry	N	Age (years old)/gender	Disease duration	5-HTP dose (mg/day)	Follow-up	Outcome	Side effects
Gómez-Centeno et al., 2022 [9]	Pilot pros-pective	Spain	23	51.9±7.2 100% females	7.7±6.3 years	NA plus magne-sium and coenzyme Q10	12 weeks	5-HTP improved: • Sleep Quality • Functional capacity • Global well-being of patients.	NA
Martíznez-Rodríguez et al., 2020 [11]	Rando-mized, controlled trial	Spain	22	49±5 y; 100% females	NA	60mg plus magnesium 60 mg	16 weeks	5-HTP improved; • Trait anxiety (p=0.001), • Self-image perception (p=0.029) • Mood disturbance (p=0.001) Eating disorders	NA
Sharma & Barrett, 2001 [18]	Case report	UK Ca-nada	1	40 Female	NA	Gradually increased to 4g/day in 2 weeks	4 weeks	She has FM and severe depression, and after tryp-tophan, she improved her symptoms. She has been gainfully employed for more than 1 year and remains on the drug regimen of tryptop-han 2 g, lorazepam 1 mg, and oxazepam 25 mg daily	Well tolerated until 2g/day. When she used 4g, she felt irritability, agitation, racing thoughts, preoccupation with thoughts of suicide, and dysphoria
Sarzi-Puttini et al., 1992 [17]	Open study	Italy	50	46.6 (27–60) 86% Females	NA	100 mg TID	12 weeks	5-HTP improved: • Number of tender points • Anxiety • Pain intensity • Quality of sleep • Fatigue	30% has a side effect
Caruso et al., 1990 [5]	Double-blinded placebo-controlled trial	Italy	50	47.8(31-60) 14% females	NA	100 mg TID	4 weeks	• 90% of the physicians • and >85% of the patients assessed the • efficacy of SAMe as being "very good" or "good." • 18/97 became asymptomatic. • The complaint score dropped • from 20.3 to 4.5 • The score of the mental state rating (feelings) dropped from • 31.7 to 16.1	6 5-HTP vs. 3 placebo had mild side effects
Nicolodi & Sicuteri, 1996 [14]	Rando-mized, controlled trial	Italy	200	NA	NA	400 mg. 4 group: a) amitriptyline, b) pargyline or phenelzine, c) 5-HTP, d) association of pargyline (or phenelzine) and 5-HTP 200 mg	12 months	The combination of MAOIs with 5-HTP significantly improved fibromyalgia syndrome as determined by Visual Analogic Scale, whereas the other treatments yielded poorer benefits.	Stomachache (8%)

diseases was available for the studied condition. In addition, the number of participants was low, and the follow-up was short for the diseases except for osteoarthritis. More important, just one rheumatic disorder was studied — fibromyalgia. It is reasonable to evaluate the effect of 5-HTP in other painful conditions associated with anxiety or depression. Therefore, future studies should include larger patient samples with more long-term observation, enabling a better understanding of the course of SAMe in rheumatic conditions.

CONCLUSION

A few articles in the literature evaluate the effects of 5-HTP in rheumatological diseases, and only fibromyalgia was assessed. In Russian scientiific literature this item still is out of scope. Nevertheless, almost all analyzed studies demonstrated that 5-HTP use is efficacious in treating signs and symptoms of this rheumatic disease (pain, FM scales, functioning) and with rare and minor side effects. So, 5-HTP emerges as an exciting option to be explored in the rheumatological field.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда Российской академии наук № 22-15-00113 от 13.05.2022 г., https://rscf.ru/project/22-15-00113 .

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The research was supported by the grant of the Russian Science Foundation of the Russian Academy of Sciences No. 22-15-00113 dated 13.05.2022, https://rscf.ru/project/22-15-00113.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С. Возможности применения безрецептурных средств на основе аминокислот для лечения инсомнии. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17(33): 60–4.
2. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма. Гепатология и гастроэнтерология. 2021; 5(2): 143–9. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-2-143-149.
3. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. Altern Med Rev. 1998; 3(4): 271–80.
4. Buss W.C., Stepanek J., Bankhurst A.D. et al. EBT, a tryptophan contaminant associated with eosinophilia myalgia syndrome, is incorporated into proteins during translation as an amino acid analog. Autoimmunity. 1996; 25(1): 33–45. DOI: 10.3109/08916939608994724.
5. Caruso I., Sarzi Puttini P., Cazzola M., Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res. 1990; 18(3): 201–9.
6. Fallarino F., Grohmann U. Using an ancient tool for igniting and propagating immune tolerance: IDO as an inducer and amplifier of regulatory T cell functions. Curr Med Chem. 2011; 18(15): 2215–21. DOI: 10.2174/092986711795656027.
7. Favre D., Mold J., Hunt P.W. et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. Sci Transl Med. 2010; 2(32): 32ra–6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000632.
8. Gibson E.L. Tryptophan supplementation and serotonin function: Genetic variations in behavioural effects. Proc Nutr Soc. 2018; 77: 174–88.
9. Gómez-Centeno A., Ramentol M., Alegre C. Nutritional Supplementation With Coenzyme Q10, Tryptophan and Magnesium in Fibromyalgia Treatment: A Letter to Editor. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022; 18(1): 62–3.
10. Hsu P.Y., Yang H.J., Yang T.H., Su C.C. 5-hydroxytryptophan attenuates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis probably through inhibition of IL-17A production and keratinocyte activation. Exp Dermatol. 2018; 27(11): 1273–9.
11. Martínez-Rodríguez A., Rubio-Arias J.Á., Ramos-Campo D.J. et al. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(7): 2227.
12. Moldofsky H., Warsh J.J. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism. Pain. 1978; 5: 65–71.
13. Morgane P.J. Serotonin: twenty years later. Monoamine theory of sleep: the role of serotonin a review. Psychopharmacol Bu1. 1981; 17: 1317.
14. Nicolodi M., Sicuteri F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. Adv Exp Med Biol. 1996; 398: 373–9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.
16. Russell D., Michalek J.E., Vaprio G.A. et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. J Rheumatof. l989; 16(suppl 19): 158–63.
17. Sarzi Puttini P., Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. J Int Med Res. 1992; 20(2): 182–9.

18. Sharma V., Barrett C. Tryptophan for treatment of rapid-cycling bipolar disorder comorbid with fibromyalgia. Can J Psychiatry. 2001; 46(5): 452–3.
19. Song C., Lin A., Bonaccorso S. et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J. Aect. Disord. 1998; 49: 211–9.
20. Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. Pharmacol Ther. 2006; 109(3): 325–38.
21. Varga J., Uitto J., Jimenez S.A. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. Ann Intern Med. 1992; 116(2): 140–7. DOI: 10.7326/0003-4819-116-2-140.

REFERENCES

1. Medvedeva E.A., Korostovtseva L.S. et al. Vozmozhnosti primeneniya bezretsepturnykh sredstv na osnove aminokislot dlya lecheniya insomnia. [Possibilities of using over-the-counter amino acid-based remedies for the treatment of insomnia]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2021; 17(33): 60–4. (in Russian).
2. Sheibak V.M. et al. Tryptofan: klyuchevoy metabolit gomeostaza i regulyator funktsiy organizma. [Tryptophan: the key metabolite of homeostasis and regulator of body functions]. Gepatologiya i gastroenterologiya. 2021; 5(2): 143–9. DOI:10.25298/2616-5546-2021-5-2-143-149. (in Russian).
3. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. Altern Med Rev. 1998; 3(4): 271–80.
4. Buss W.C., Stepanek J., Bankhurst A.D. et al. EBT, a tryptophan contaminant associated with eosinophilia myalgia syndrome, is incorporated into proteins during translation as an amino acid analog. Autoimmunity. 1996; 25(1): 33–45. DOI: 10.3109/08916939608994724.
5. Caruso I., Sarzi Puttini P., Cazzola M., Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. J Int Med Res. 1990; 18(3): 201–9.
6. Fallarino F., Grohmann U. Using an ancient tool for igniting and propagating immune tolerance: IDO as an inducer and amplifier of regulatory T cell functions. Curr Med Chem. 2011; 18(15): 2215–21. DOI: 10.2174/092986711795656027.
7. Favre D., Mold J., Hunt P.W. et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. Sci Transl Med. 2010; 2(32): 32ra–6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000632.
8. Gibson E.L. Tryptophan supplementation and serotonin function: Genetic variations in behavioural effects. Proc Nutr Soc. 2018; 77: 174–88.
9. Gómez-Centeno A., Ramentol M., Alegre C. Nutritional Supplementation With Coenzyme Q10, Tryptophan and Magnesium in Fibromyalgia Treatment: A Letter to Editor. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022; 18(1): 62–3.
10. Hsu P.Y., Yang H.J., Yang T.H., Su C.C. 5-hydroxytryptophan attenuates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis probably through inhibition of IL-17A production and keratinocyte activation. Exp Dermatol. 2018; 27(11): 1273–9.
11. Martínez-Rodríguez A., Rubio-Arias J.Á., Ramos-Campo D.J. et al. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(7): 2227.
12. Moldofsky H., Warsh J.J. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism. Pain. 1978; 5: 65–71.
13. Morgane P.J. Serotonin: twenty years later. Monoamine theory of sleep: the role of serotonin a review. Psychopharmacol Bu1. 1981; 17: 1317.
14. Nicolodi M., Sicuteri F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. Adv Exp Med Biol. 1996; 398: 373–9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.
16. Russell D., Michalek J.E., Vaprio G.A. et al. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. J Rheumatof. I989; 16(suppl 19): 158–63.
17. Sarzi Puttini P., Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. J Int Med Res. 1992; 20(2): 182–9.
18. Sharma V., Barrett C. Tryptophan for treatment of rapid-cycling bipolar disorder comorbid with fibromyalgia. Can J Psychiatry. 2001; 46(5): 452–3.
19. Song C., Lin A., Bonaccorso S. et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J. Aect. Disord. 1998; 49: 211–9.
20. Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. Pharmacol Ther. 2006; 109(3): 325–38.
21. Varga J., Uitto J., Jimenez S.A. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. Ann Intern Med. 1992; 116(2): 140–7. DOI: 10.7326/0003-4819-116-2-140.

DOI: 10.56871/RBR.2024.55.41.008
УДК 577.2+578.7+615.28+616-006.6+612.67+57.017.67+612.017.12

РАЦИОНАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ И АНАЛОГОВ РАПАМИЦИНА В ТЕРАПИИ РАКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

© Илья Андреевич Баранов[1], Дмитрий Павлович Гладин[2], Надежда Сергеевна Козлова[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Рациональное сочетание онколитических вирусов и аналогов рапамицина в терапии рака (литературный обзор) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 65–77. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.55.41.008

Поступила: 12.01.2024 **Одобрена: 09.02.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. Злокачественные новообразования являются в настоящее время одной из главных причин смертности в большинстве стран мира, в связи с чем крайне остро стоит вопрос разработки новых лекарственных средств для лечения рака. Среди возможных перспективных направлений борьбы с ним обращает на себя внимание использование препаратов, содержащих онколитические вирусы, и препаратов на основе рапамицина. Онколитические вирусы, преимущественно поражающие раковые клетки, оказывают прямой цитолитический эффект, разрушая злокачественную опухоль, а также стимулируют противоопухолевый иммунитет организма. Рапамицин представляет собой мощный ингибитор сигнального пути mTOR — mechanistic (ранее mammalian) target of rapamycin. Доказано, что рапамицин и его аналоги могут эффективно применяться для лечения и профилактики рака, а также влиять на процессы старения. В то время как каждая группа препаратов в отдельности имеет определенные недостатки, существует возможность их нивелирования при совместном применении, которое в ряде исследований показало хороший терапевтический результат. Синергидное действие онколитических вирусов и рапамицина связано, прежде всего, со способностью последнего стимулировать репликацию вируса в пораженных им клетках, проявляя в непораженных свой собственный цитостатический эффект. Стимулирование репликации может происходить через активацию Akt или через подавление mTORC1-зависимой продукции интерферона I типа. Также каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 усиливают репликацию вируса простого герпеса в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP. Механизмы действия онколитических вирусов, рапамицина и их комбинации на злокачественные клетки рассмотрены в данном литературном обзоре.

Ключевые слова: mTOR, рапамицин, рапалоги, онколитические вирусы, канцерогенез, рак, старение, противоопухолевый иммунитет, T-VEC, вирус миксомы

RATIONAL COMBINATION OF ONCOLYTIC VIRUSES AND RAPAMYCIN ANALOGUES IN CANCER THERAPY (LITERATURE REVIEW)

© Ilya A. Baranov[1], Dmitry P. Gladin[2], Nadezhda S. Kozlova[1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy ave., 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Dmitry P. Gladin — PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

For citation: Baranov IA, Gladin DP, Kozlova NS. Rational combination of oncolytic viruses and rapamycin analogues in cancer therapy (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(1):65-77. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.55.41.008

Received: 12.01.2024 **Revised: 09.02.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. Malignant neoplasms are currently one of the main causes of death in most countries of the world, and therefore the issue of developing new drugs for the treatment of cancer is extremely acute. Among the possible promising ways to combat it, the use of drugs containing oncolytic viruses and drugs based on rapamycin attracts attention. Oncolytic viruses (viruses that mainly affect cancer cells) have a direct cytolytic effect, destroying a malignant tumor, and also stimulate the antitumor immunity of the body. Rapamycin is a potent inhibitor of the mTOR -mechanical (formerly mammalian) target of rapamycin signaling pathway. It has been proven that rapamycin and its analogues can be effectively used for the treatment and prevention of cancer, as well as affect the aging process. While each group of drugs individually has certain disadvantages, there is a possibility of leveling them when used together, which in a number of studies has shown a good therapeutic result. The synergistic effect of oncolytic viruses and rapamycin is primarily due to the ability of the latter to stimulate the replication of the virus in the affected cells, showing its own cytostatic effect in the unaffected ones. Replication stimulation can occur through Akt activation or through suppression of mTORC1-dependent interferon type I production. Also, the catalytic inhibitors mTORC1 and mTORC2 enhance the replication of the herpes simplex virus in cancer cells along the eIF4E/4EBP axis. The mechanisms of action of oncolytic viruses, rapamycin and their combinations on malignant cells are considered in this literature review.

Keywords: mTOR, rapamycin, rapalogs, oncolytic viruses, carcinogenesis, cancer, aging, antitumor immunity, T-VEC, myxoma virus

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия научно-технический прогресс, в том числе и в области медицины, шагнул далеко вперед. Это позволило значительно улучшить качество жизни людей в большинстве стран, а также увеличить ее продолжительность. Однако данные достижения оказались диалектически связаны с новыми трудностями. В частности, человечество столкнулось со старением населения, и, соответственно, так называемыми болезнями цивилизации. Самой грозной патологией среди них, несомненно, являются злокачественные новообразования, уступающие по смертности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. По мнению академика АМН СССР И.В. Давыдовского, «каждый умрет от рака, но не каждый до него доживет», что подразумевает, по сути, неизбежность развития онкологии при значительном увеличении продолжительности жизни при отсутствии других заболеваний. Несомненно, что число онкологических пациентов в ближайшие годы будет неуклонно расти, и, следовательно, поиск новых способов их лечения в настоящее время актуален как никогда.

Хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия хорошо зарекомендовали себя и стали «золотым стандартом» лечения онкологических новообразований. В то же время далеко не всегда даже комбинированная терапия проходит успешно, особенно на поздних стадиях онкологии. Кроме того, для нее существует ряд противопоказаний, часто встречающихся у лиц пожилого возраста, а последствия такого лечения бывают очень тяжелыми и сами могут привести к летальному исходу. К перспективным альтернативным направлениям терапии злокачественных новообразований в настоящее время можно отнести виротерапию с применением онколитических вирусов, а также терапию с использованием рапамицина и его аналогов. Механизмы действия онколитических вирусов, рапамицина и их комбинации на злокачественные клетки и анализ возможности их применения как раздельно, так и в комбинации проводится в данном литературном обзоре.

РАПАМИЦИН

Рапамицин является продуктом жизнедеятельности бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus*, которые были обнаружены в 1964 году на острове Пасхи (Рапа-Нуи) канадской экспедицией под руководством Сюрена Сегала [1, 37].

Другое распространенное название рапамицина — сиролимус. По своей структуре он является макролипидом, который в настоящее время получают с использованием технологии биосинтеза. В ходе испытаний выяснилось, что рапамицин обладает уникальными иммуносупрессивными, противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами, которые быстро нашли широкое применение в клинической практике, однако дальнейшие исследования показали, что причина данных эффектов гораздо фундаментальнее, чем казалось на первый взгляд [1, 37].

mTOR И ЕГО ФУНКЦИИ

В 1994 году был обнаружен белок, являющийся непосредственной мишенью действия рапамицина, — Mechanistic (ранее mammalian) target of rapamycin (сокращенно — mTOR). Белок mTOR представляет собой серин / треониновую протеинкиназу семейства PI3K-киназ, которая образует каталитическую субъединицу двух различных белковых комплексов: mTORC1 и mTORC2. Эти ферменты фосфорилируют другие белки, формируя тем самым внутриклеточную сигнальную сеть mTOR [1, 34].

Установлено, что mTORC1 играет центральную роль в контроле баланса между анаболизмом и катаболизмом в ответ на условия окружающей среды. Так, он активируется при получении клеткой достаточного количества энергии, аминокислот, кислорода, под действием факторов роста (в том числе стероидных гормонов). Стресс и повреждение ДНК, напротив, подавляют активность mTORC1 [1, 37, 42]. Сам mTORC1, в свою очередь, стимулирует трансляцию мРНК, способствует синтезу липидов и нуклеотидов, сдвигает метаболизм глюкозы от окислительного фосфорилирования к гликолизу, а также подавляет сборку протеосом, биогенез лизосом и аутофагию. Таким образом, mTORC1 регулирует связь между питанием и ростом клетки [1, 37, 42].

mTORC2, в свою очередь, активируется также под действием факторов роста (в том числе инсулина) и стимулирует перестройку цитоскелета, миграцию клеток, ионный транспорт, регулирует метаболизм глюкозы и подавляет апоптоз. Таким образом, он отвечает за выживание клеток и пролиферацию тканей [1, 37, 42].

ГИПЕРАКТИВАЦИЯ ПУТИ mTOR, СТАРЕНИЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Итак, очевидно, что mTOR регулирует процессы жизнедеятельности клетки и всего организма на глубочайшем уровне. Примечательно, что данный сигнальный путь свойственен практически всем эукариотам. В ходе экспериментов было установлено, что ингибирование пути mTOR рапамицином приводит к заметному увеличению продолжительности жизни всех модельных организмов и культур человеческих клеток. Аналогичным эффектом обладает также ограничение количества питания без недоедания, что навело исследователей на мысль о взаимосвязи данных явлений [4, 7, 37]. Считается, что в дикой природе, где животные сталкиваются с постоянной необходимостью поиска пищи и периодами голодания, активность mTOR имеет волнообразный характер, в то время как современные люди и лабораторные животные лишены данного стресса, в результате чего в их организмах наблюдается стабильная гиперактивация mTOR [6, 7, 42]. Было показано, например, что кратковременная гиперактивация mTORC1 приводит к гипертрофии мышц за счет роста клеток, однако дальнейшая гиперфункция данного регулятора метаболизма приводит к атрофии мышц и быстрой смерти, предположительно из-за подавления аутофагии и, следовательно, нарушения процессов ремоделирования мышечной ткани. Это является одним из возможных объяснений влияния гиперфункции mTOR на процессы старения организма [7, 42].

Другая теория — «квазипрограммированное старение». Она гласит, что старение есть не отключившаяся вовремя программа роста. Так, mTOR, как было сказано выше, отвечает в том числе за рост клетки, однако, выполнив свою программу, он продолжает свое действие, что приводит к так называемой клеточной гиперфункции. Такая усиленная работа, как правило, губительна для клетки, а на уровне организма проявляется как старение [1, 11].

Показано, что гиперактивированный mTOR через ряд промежуточных звеньев приводит к таким явлениям, как чрезмерная стимуляция биосинтеза белка в клетке, подавление аутофагии и сборки протеосом, что может приводить к окислительному и протеотоксическому стрессу, и, как следствие, к клеточному старению. Это, в свою очередь, ведет к болезни Альцгеймера, атрофии мышц, язвам и гастриту, анемии, заболеваниям суставов и выпадению волос, старческой гиперпигментации кожи. Велика роль гиперактивации mTOR в патогенезе сахарного диабета 2-го типа, ожирения, атеросклероза и т.д. [1, 3, 7, 38, 42].

Очевидно, что если гиперфункция mTOR приводит к столь большому количеству ассоциированных со старением заболеваний, она ведет и к самому старению организма. Кроме того, установлено, что в организмах пожилых людей активность mTOR действительно выше, чем в организмах молодых, что подтверждает выдвинутое предположение [1, 7].

Помимо прочего, гиперактивация mTOR может стимулировать канцерогенез, на чем необходимо остановиться более подробно.

Установлено, что mTORC1 активирует фермент S6K (рибосомальная протеинкиназа), который в свою очередь фосфорилирует и активирует несколько субстратов, способствующих трансляции мРНК, включая eIF4B (положительный регулятор связывания 5'cap комплекса). Также S6K повышает эффективность трансляции сплайсированных мРНК (EJK) за счет ее взаимодействия со SKAR (компонентом экзон-переходных комплексов) [27]. Кроме того, S6K подавляет действие белка запрограммированной клеточной смерти (PDCD4 — ингибитора eIF4B) [14]. В довершение, сам mTORC1 ингибирует действие комплекса 4EBP (белка, связывающего эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E) [19]. Все вышеперечисленное индуцирует синтез белка в клетке. Кроме того, установлено, что помимо повышения общего уровня трансляции, mTORC1 особенно сильно стимулирует трансляцию мРНК, богатых пиримидиновыми азотистыми основаниями, которые кодируют трансляционные и рибосомальные белки, а также гены метаболизма [41].

Избыточное накопление белка в клетке приводит к ухудшению его укладки, а также повышает риск возникновения различных патологических его модификаций (карбонилирование, гликирование и гликоксидация, сшивание белков с жирами, с ДНК и между собой). Все это приводит к так называемому протеотоксическому стрессу и нарушению нормальной работы клетки [1, 7].

Кроме того, усиленная трансляция требует дополнительных затрат энергии. Стремясь восполнить ее недостаток, митохондрии быстро выходят из строя и выделяют в цитоплазму клетки свободные радикалы (активные формы кислорода и азота). Свободные радикалы повышают токсичность ионов железа и меди, возникает окислительный стресс, приводящий к повреждению ДНК, белков и мембран [1, 7].

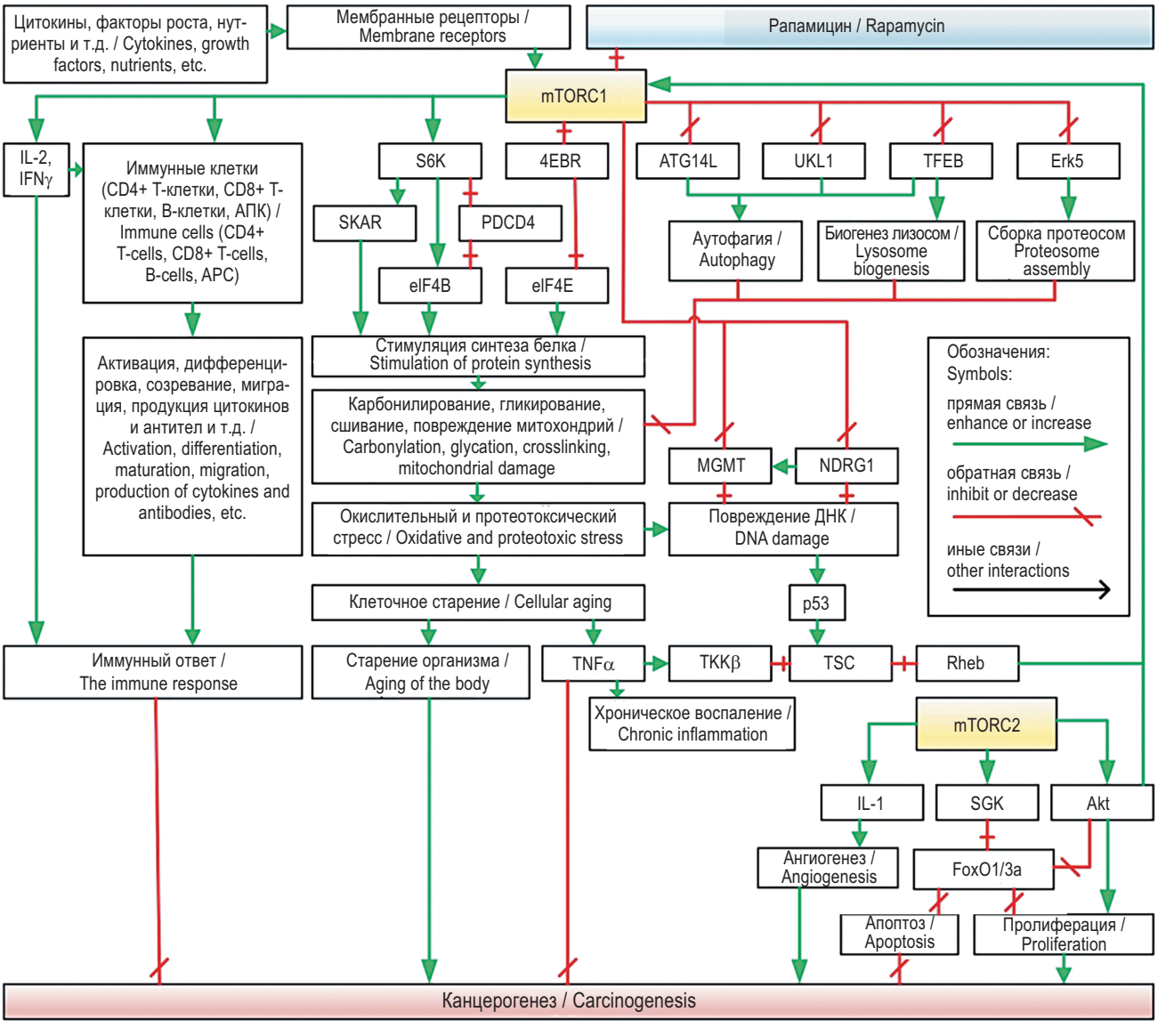


Рис. 1. **Связь сигнального пути mTOR с процессом канцерогенеза (составлено Барановым И.А.). IL-2 — интерлейкин-2; IFNγ — интерферон гамма; АПК — антигенпредставляющие клетки; S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; SKAR — компонент экзон-переходных комплексов; PDCD4 — белок программируемой клеточной гибели 4; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; ATG14L — связанный с аутофагией комплекс 14; ULK1 — unc-51-подобная киназа, активирующая аутофагию 1; TFEB — фактор транскрипции EB; ERK5 — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом 5; MGMT — O6-алкилгуаниновая ДНК-алкилтрансфераза; NDRG1 — N-myc, регулируемый ниже по течению 1; p53 — связанный с трансформацией белок 53; TNFα — фактор некроза опухоли альфа; TSC — комплекс туберозного склероза; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; IL-1 — интерлейкин-1; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a**

Fig. 1. **The connection of the mTOR signaling pathway with the process of carcinogenesis (compiled by Baranov I.A.). IL-2 — interleukin-2; IFNγ — interferon gamma; APK — antigen-presenting cells; S6K — ribosomal S6 Kinase; 4EBP — eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein; SKAR — a component of exon-junction complexes; PDCD4 — programmed cell death protein 4; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; ATG14L — autophagy related 14; ULK1 — unc-51 like autophagy activating kinase 1; TFEB — Transcription factor EB; ERK5 — extracellular signal-regulated kinase 5; MGMT — O6-alkylguanine DNA alkyltransferase; NDRG1 — N-myc downstream regulated 1; p53 — transformation-related protein 53; TNFα — tumor necrosis factor alpha; TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain; IL-1 — interleukin-1; SGK — serum/glucocorticoid regulated kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; FoxO1/3a — forkhead box protein O1/3a**

В норме поврежденные молекулы и органоиды должны уничтожаться при помощи протеосом и аутофагии. Однако mTORC1 блокирует эти процессы. Он подавляет действие таких важных активаторов аутофагии, как ULK1 (киназа) и комплекс ATG14L [24], подавляет действие фактора транскрипции лизосомальных гидролаз и мембранных белков (TFEB) [29], а также снижает активность комплекса Erk5, что приводит к уменьшению количества белков-шаперонов, обеспечивающих фолдинг белка, и нарушает сборку протеосом [35]. Это только усугубляет протеотоксический и окислительный стрессы, которые, в свою очередь, приводят к повреждению молекул ДНК и, следовательно, к злокачественному перерождению клеток. Подавление метилтрансферазы MGMT и регуляторного белка NDRG1 также способствует накоплению ошибок в геноме [13].

Кроме того, канцерогенезу способствует гиперактивированный комплекс mTORC2. Он активирует SGK (киназу) — ингибитор субстрата FoxO1/3a, что предотвращает апоптоз клетки [16]. Вместе с этим mTORC2 активирует Akt (ключевой эффектор сигнализации инсулина), который дополнительно подавляет субстрат FoxO1/3a, а также стимулирует пролиферацию [36]. Кроме того, mTORC2 способствует секреции интерлейкина-1 (IL-1), который активирует ангиогенез в растущей опухоли [25].

TNFα (фактор некроза опухоли α) способен вызывать быстрый геморрагический некроз ряда опухолей. Однако он же может в большом количестве выделяться стареющими клетками и активировать mTORC1 через ингибирование TSC (комплекс туберозного склероза — главный ингибитор mTORC1), образуя порочный круг. Это приводит к хроническому воспалению в организме пожилых людей, что само по себе может вызывать некоторые заболевания [1, 5, 37].

Интересно, что мутации, связанные с недостатком TSC, приводят к развитию полисистемного опухолевого заболевания — туберозного склероза [2]. Необходимо также упомянуть о роли широко известного теперь белка p53, который активирует TSC и тем самым подавляет опухолевый рост [21].

Кроме того, в настоящее время считается, что mTOR является центральным регулятором иммунных реакций. В частности, mTOR, по-видимому, функционирует как центральный узел в сигнальном каскаде, который направляет интеграцию различных факторов внешней среды в иммунную микросреду [33, 37].

Так, распознавание антигенов Т-клеточным рецептором, цитокины, факторы роста, нутриенты и костимуляция приводят к активации mTOR в $CD4^+$ Т-клетках через мембранные рецепторы, что, в свою очередь, ведет к их активации, дифференцировке, пролиферации, а также к приобретению периферической толерантности. Аналогичные процессы в $CD8^+$ Т-клетках ведут также к их активации, дифференцировке, миграции и формированию памяти [33, 37].

Некоторые другие факторы внеклеточной сигнализации также при посредничестве mTOR вызывают активацию, созревание, распространение антигенпрезентирующих клеток, продукцию ими цитокинов и молекул костимуляции [33, 37].

В В-лимфоцитах это приводит к их активации, созреванию, дифференцировке, продукции ими антител и выживанию [33, 37].

Кроме того, mTORC1 стимулирует синтез Т-клетками интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли-γ (TNFγ), также играющих важную роль в регуляции иммунного ответа [28].

Таблица 1

Ингибиторы mTOR, одобренные Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) для лечения рака человека (США) [32]

Table 1

mTOR inhibitors approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of human cancer (USA) [32]

Препарат (торговое название) / Drug (trade name)	Показания / Indications	Дата утверждения / Approval date
Сиролимус (Рапамун) / Sirolimus (Rapamune)	Лимфангиолейомиоматоз / Lymphangioleiomyomatosis	Август 2000 г. / August 2000
Темсиролимус (Торизел) / Temsirolimus (Torisel)	Почечно-клеточный рак / Renal cell carcinoma	Май 2007 г. / May 2007
Эверолимус (Афинитор)/ / Everolimus (Afinitor)	• Почечно-клеточный рак / Renal cell carcinoma. • Прогрессирующий рак молочной железы HR+ / Advanced HR+ breast cancer. • Прогрессирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта или легких / Progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin, of gastrointestinal or lung origin. • Ангиомиолипома почки / Angiomyolipoma of the kidney. • Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ассоциированная с комплексом туберозного склероза (TSC) / Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC)	Март 2009 г., август 2012 г., февраль 2016 г. / March 2009 August 2012, February 2016

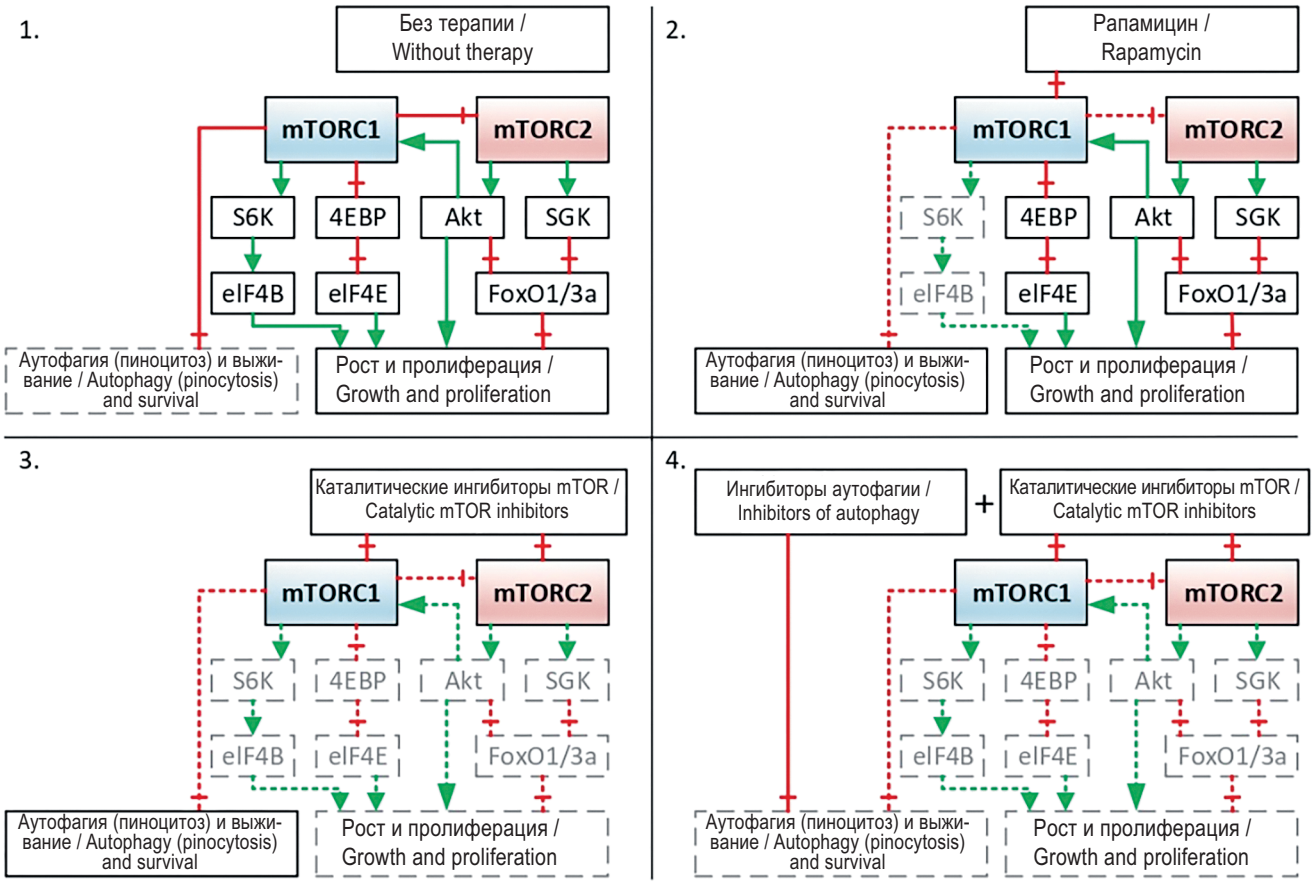


Рис. 2. Различное влияние на раковые клетки рапамицина, каталитических ингибиторов mTOR и их сочетания с ингибиторами аутофагии. S6K — рибосомальная S6-киназа; 4EBP — белок, связывающий фактор инициации трансляции эукариот 4E; eIF4B — фактор инициации трансляции эукариот 4B; eIF4E — фактор инициации трансляции эукариот 4E; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; SGK — киназа, регулируемая сывороткой/глюкокортикоидами; FoxO1/3a — раздвоенный блок O1/3a

Fig. 2. Different effects of rapamycin, mTOR catalytic inhibitors and their combination with autophagy inhibitors on cancer cells. S6K — Ribosomal S6 Kinase; 4EBP — Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein; eIF4B — eukaryotic translation initiation factor 4B; eIF4E — eukaryotic translation initiation factor 4E; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; SGK – serum/glucocorticoid regulated kinase; FoxO1/3a — forkhead box O1/3a

Именно это позволило использовать рапамицин в качестве иммуносупрессора. Все вышеперечисленные взаимосвязи наглядно представлены в виде обобщающей схемы (рис. 1).

ИНГИБИТОРЫ mTOR В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Таким образом, очевидно, что mTOR оказывает двоякое действие на процесс канцерогенеза, с одной стороны активируя, а с другой — подавляя его. Именно это вызвало трудности при разработке противоопухолевой терапии на основе рапамицина. В первую очередь, это касается подбора адекватных доз препарата. Как было сказано выше, mTOR является одним из важнейших регуляторов иммунного ответа. Рапамицин, используемый как иммуносупрессант при трансплантации органов, подавляет также и противоопухолевый иммунитет и может стимулировать канцерогенез [31, 33]. Интересно, что подавлять противоопухолевый иммунитет может также дисбаланс собственной микробиоты человека [8].

Однако это не мешает применять рапамицин и его аналоги в терапии злокачественных новообразований за счет тщательного подбора эффективных доз, исходя из соотношения вреда и пользы для пациента в каждом конкретном случае, что, в свою очередь, становится возможным благодаря дозозависимому эффекту рапамицина. Во-первых, разные дозы рапамицина необходимы для подавления mTOR в разных клеточных линиях; во-вторых, разные дозы рапамицина подавляют фосфорилирование разных субстратов mTOR; и в-третьих, существует разная чувствительность двух комплексов (mTORC1 и mTORC2) к рапамицину [31]. Интересно, что загадочные свойства дозировки рапамицина могут быть объяснены в значительной степени конкуренцией между рапамицином и фосфатидной кислотой за mTOR. Рапамицин и фосфатидная кислота оказывают противоположное действие на

mTOR, в результате чего рапамицин дестабилизирует, а фосфатидная кислота стабилизирует оба комплекса mTOR [31].

В ходе разработки противоопухолевой терапии препараты на основе рапамицина претерпели значительную эволюцию [32]. Рапамицин и его аналоги (рапалоги) являются ингибиторами mTOR первого поколения, которые избирательно подавляют активность mTORC1 путем связывания с FKBP-12 и образования тройного комплекса с mTOR. Рапамицин является аллостерическим ингибитором mTOR, он подавляет некоторые функции mTORC1, такие как фосфорилирование протеинкиназы S6K1. Клиническое применение рапамицина ограничено из-за его плохой растворимости в воде и недостаточной стабильности, для преодоления этого недостатка фармацевтическими компаниями были разработаны аналоги рапамицина с улучшенными фармакокинетическими свойствами [32, 37].

Рапалоги отличаются по своим химическим свойствам с точки зрения растворимости и метаболизма. Например, темсиролимус, пролекарство рапамицина, и ридафоролимус растворимы в воде и могут вводиться внутривенно, тогда как рапамицин и эверолимус обладают низкой растворимостью, и поэтому пригодны только для перорального приема. Рапалоги проходили клинические испытания при различных злокачественных новообразованиях и уже были одобрены FDA для лечения определенных типов рака [32, 37].

Однако в ряде случаев ингибиторы mTOR первого поколения показали недостаточную эффективность и проявили более цитостатическое, нежели цитотоксическое действие [32, 37]. Этому нашелся ряд объяснений. Во-первых, рапалоги блокируют в большей степени mTORC1 и практически не блокируют mTORC2. Во-вторых, хотя рапамицин ингибирует S6K, он не полностью ингибирует фосфорилирование 4EBP, что делает его неэффективным в блокировании кэп-зависимой трансляции в большинстве типов клеток. Кроме того, подавление mTORC1 активирует аутофагию, но также активирует и биогенез лизосом и микропиноцитоз, что может способствовать выживанию раковых клеток в плохо васкуляризованной, бедной питательными веществами опухолевой ткани (например, при опухоли поджелудочной железы), что представлено на рисунке 2 (2) [32, 37].

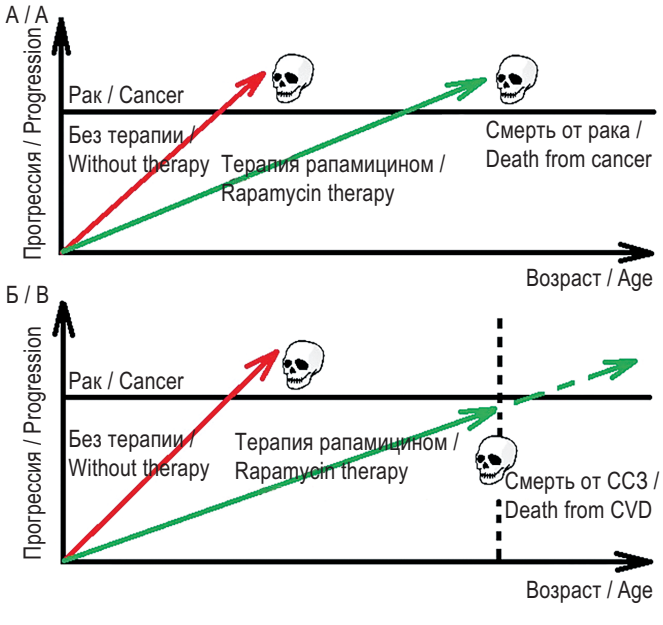


Рис. 3. Гипотетическая схема профилактической терапии рапамицином. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания)

Fig. 3. Hypothetical scheme of preventive therapy with rapamycin. CVD — cardiovascular diseases

Вторым поколением ингибиторов mTOR является ряд АТФ-конкурентных ингибиторов (TORKIs), представляющих собой низкомолекулярные аналоги АТФ, которые конкурируют с АТФ за занятие активного сайта киназы mTOR и блокируют как mTORC1, так и mTORC2. Их также называют каталитическими ингибиторами. Крупномасштабные их испытания еще не проведены, и для лечения рака они не одобрены. Кроме того, остается проблема избыточной активации аутофагии и пиноцитоза (3). Перспективным в этом свете видится комбинированное применение каталитических ингибиторов mTOR и ингибиторов аутофагии (4) (рис. 2) [32, 37]. Кроме того, разработаны ингибиторы mTOR третьего поколения, которые представляют собой конъюгированные рапамицин и каталитические ингибиторы mTOR. Новые соединения называются Rapalink. Они проявляют бóльшую эффективность и стабильность за счет двух точек приложения, также находятся на стадии испытаний [32].

Кроме того, необходимо отметить, что ингибиторы mTOR особенно эффективны в опухолях, характеризующихся мутациями в гене *mTOR* (*OMIM 601231*), сопровождающимися повышенной его экспрессией. Выявление данных мутаций требует генетического исследования [17].

Еще одним перспективным направлением является профилактика рака при помощи рапалогов. Как уже было сказано выше, рак — это возрастное заболевание, и, образно говоря, замедляя старение, рапамицин может отсрочить и развитие рака. Таким образом, смерть может наступить и от иных причин, например от сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 3). Отмечается, что рапамицин в данном случае более эффективен на ранних стадиях развития заболевания (на этапе предрака) [10]. Предложено профилактическое лечение рапамицином для бывших курильщиков [18]. Многие пациенты по всему миру уже принимают рапалоги off-label, однако рапамицин все же, судя по всему, никогда не станет «таблеткой от старости», ведь невозможно предугадать все побочные эффекты от выключения столь важного звена регуляции метаболизма, как mTOR [1, 10, 11].

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ

Другим, не менее перспективным направлением в борьбе с раком, являются онколитические вирусы, которые преимущественно поражают клетки злокачественной опухоли, но относительно пренебрегают нормальными клетками [23].

Впервые идея использовать вирусы для борьбы с раком родилась в начале прошлого века, однако активные исследования начались лишь в 1960-х годах и продолжаются по сей день [23].

Считается, что противоопухолевый эффект вирусов реализуется через два основных механизма [30]:

1) прямое цитотоксическое действие вируса;
2) стимуляция противоопухолевого иммунитета организма.

В настоящее время в качестве онколитических предлагается и применяется большое количество различных вирусов [23], в том числе:

- ДНК-вирусы: аденовирус, вирус коровьей оспы, вирус герпеса, парвовирус H1;
- РНК-вирусы: реовирус, вирус Коксаки, сенекавирус (вирус долины Сенека), полиовирус, вирус кори, вирус болезни Ньюкасла, вирус везикулярного стоматита и т.д.

Отдельные из них являются более или менее перспективными для клинического применения. В целом можно выдвинуть ряд требований к онколитическим вирусам [22, 30]:

1) выраженный онкотропизм вирусов;
2) широкий спектр клеток-мишеней;
3) быстрое распространение вируса в опухоли;
4) эффективное достижение вирусом метастатических очагов;
5) стабильность генома;
6) достаточный объем генома для встраивания трансгенов;
7) высокая иммуногенность;
8) доступность противовирусных препаратов на случай неблагоприятного течения и т.д.

За счет чего проявляется повышенная тропность ряда вирусов к опухолевым клеткам? Этому также есть ряд объяснений.

1) В опухолевых клетках может быть нарушена система противовирусной защиты. Например, протеинкиназа R (PKR) является критическим фактором, который помогает в устранении внутриклеточных вирусных инфекций. PKR может отсутствовать в некоторых раковых клетках, что способствует повышенной репликации в них вируса [40].

2) Вирусы могут использовать способность раковых клеток к иммунному уклонению. Так, в раковых клетках могут быть подавлены ключевые сигнальные пути, что нарушает распознавание вирусных частиц toll-подобными рецепторами (TLR). Также в опухолевых клетках подавлены проапоптотические механизмы [23].

3) Кроме того, опухолевые клетки могут экспрессировать на своей поверхности избыточное количество рецепторов, через которые вирусы могут проникать в нее. Например, вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) использует медиатор проникновения вируса герпеса (HVEM) и некоторые нектины для проникновения в клетки. Эти поверхностные рецепторы сверхэкспрессируются на некоторых раковых клетках, включая клетки меланомы [44].

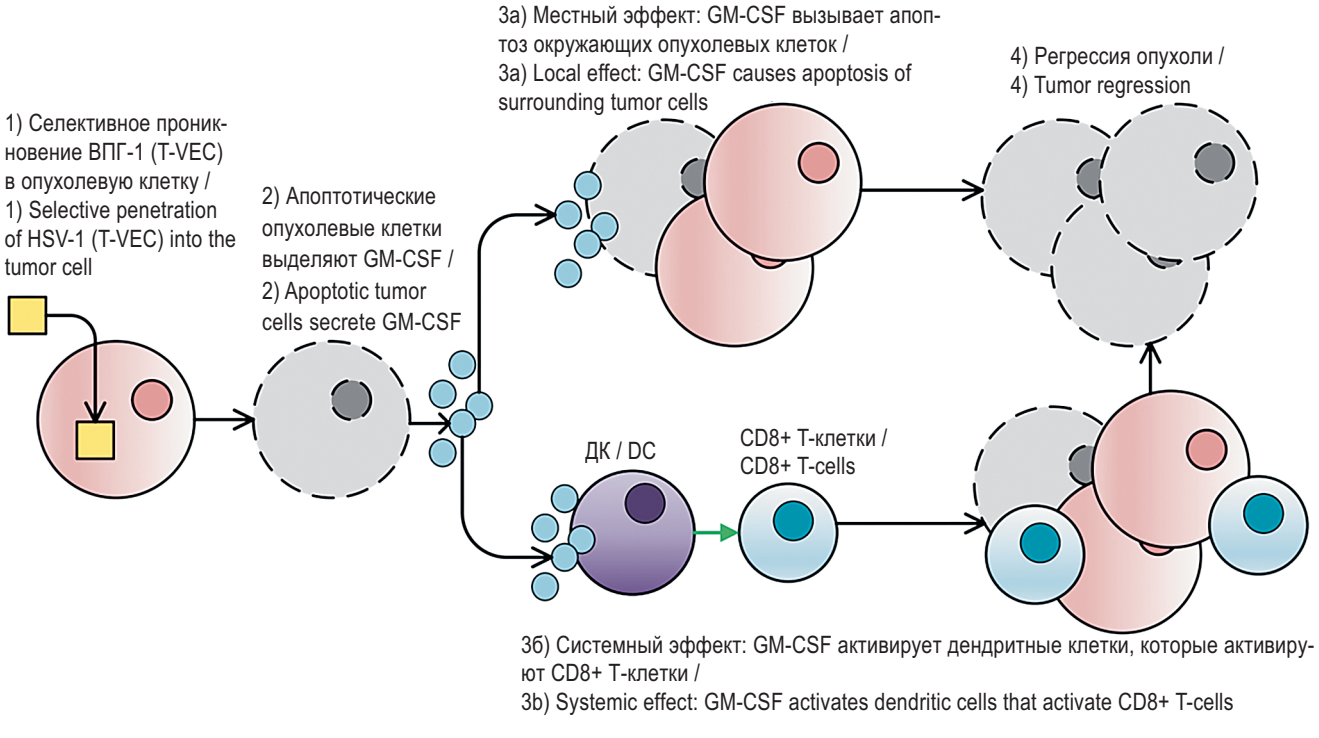


Рис. 4. Механизм действия препарата T-VEC. ВПГ-1 — вирус простого герпеса 1; T-VEC — талимоген лахерпарепвек; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ДК — дендритные клетки

Fig. 4. Mechanism of action of T-VEC. HSV-1 — herpes simplex virus 1; T-VEC — talimogene laherparepvec; GM-CSF — granulocyte–macrophage colony stimulating factor; DC — dendritic cells

Выделяют три поколения онколитических вирусов [15]:

1) нативные (генетически немодифицированные) вирусы;
2) модифицированные вирусы, обладающие повышенным онкотропизмом;
3) модифицированные вирусы, несущие трансгены, кодирующие цитокины или ферменты (трансген — фрагмент ДНК, переносимый при помощи генно-инженерных манипуляций в геном какого-либо организма с целью его модификации).

Необходимо отметить, однако, что представители первого поколения практически не использовались в клинической практике и представляют, скорее, исследовательский интерес [15].

Представителем третьего поколения является, к примеру, модифицированный ВПГ-1 с внедренным в него геном *GM-CSF*, а также уменьшенной нейротоксичностью (препарат T-VEC) [30]. Ген *GM-CSF* кодирует одноименный белок — гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующий фактор. Именно этот препарат на основе онколитических вирусов первым был одобрен для лечения меланомы в Евросоюзе, США и Австралии. Предлагается использовать его и при других видах опухолей. Кратко рассмотрим его механизм действия (рис. 4) [22].

Первым шагом является введение препарата и селективное проникновение вируса в опухолевую клетку (1) [22]. Затем пораженная клетка начинает синтезировать *GM-CSF* и выделять его при апоптозе (2) [22]. *GM-CSF* проявляет свое действие на двух уровнях. На местном уровне он вызывает апоптоз окружающих опухолевых клеток (3а) [22]. Системным эффектом является активация $CD8^+$ Т-клеток посредством стимулирования дендритных клеток, что усиливает противоопухолевый иммунитет с долговременной иммунологической памятью (3б) [22]. Все это приводит к апоптозу и лизису опухолевых клеток и, в конечном счете, к регрессу самой опухоли (4) [22].

Однако при разработке препаратов, основанных на отдельных онколитических вирусах, был выявлен ряд затруднений, среди которых можно выделить токсическое действие вирусов на макроорганизм, низкую биодоступность, трудности в мониторинге переносимых трансгенов, необходимость особого дизайна клинических испытаний, проблемы биобезопасности, связанные с персистенцией вируса, и т.д. Этим объясняется тот факт, что за 60 лет исследований лишь единичные препараты были одобрены для клинического применения [22, 23].

Итак, становится очевидным, что препараты как на основе онколитических вирусов, так и на основе рапамицина являются крайне перспективными в лечении злокачественных новообразований, однако и те и другие имеют ряд недостатков, ограничивающих их эффективность и клиническое применение. В связи с этим выдвигаются предложения по их сочетанному использованию, рациональность которого будет рассмотрена далее.

РАЦИОНАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ И АНАЛОГОВ РАПАМИЦИНА

В 2005 году исследователи обнаружили, что эверолимус повышает эффективность онколитических вирусов при терапии рака толстой кишки, однако как именно он повышал эффективность лечения, было не совсем понятно [20]. В 2007 году было выявлено, что рапамицин увеличивает тропизм вируса миксомы к раковым клеткам человека и, таким образом, усиливает онколитическую виротерапию [26, 39].

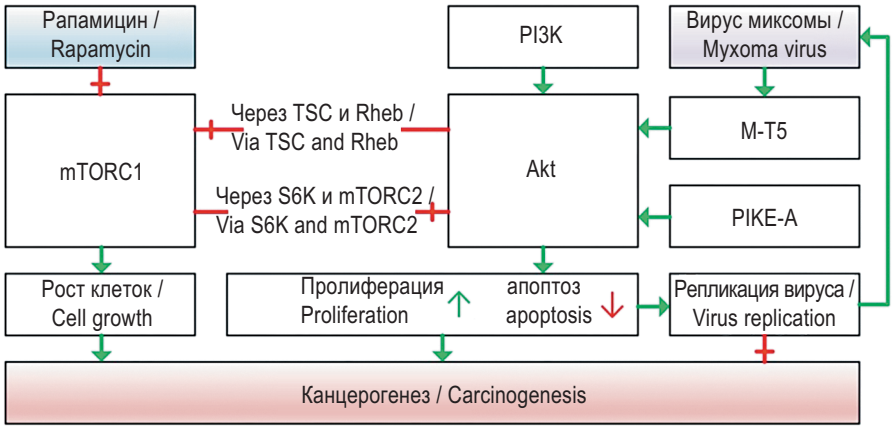


Рис. 5. Схема сочетанного применения рапамицина и онколитического вируса миксомы (составлено Барановым И.А.). TSC — комплекс туберозного склероза; Rheb — гомолог Ras, обогащенный в мозге; S6K — рибосомальная S6-киназа; Akt — RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа; PI3K — фосфоинозитид-3-киназы; M-T5 — анкириновый повтор M-T5; PIKE-A — PI3-киназный энхансер, активирующий AKT

Fig. 5. Scheme of combined use of rapamycin and oncolytic myxoma virus (compiled by Baranov I.A.). TSC — tuberous sclerosis complex; Rheb — Ras homolog enriched in brain; S6K — Ribosomal S6 kinase; Akt — RAC-alpha serine/threonine-protein kinase; PI3K — phosphoinositide 3-kinases; M-T5 — ankyrin repeat M-T5; PIKE-A — PI3-kinase enhancer activating AKT

Исследование показало, что дикий штамм вируса миксомы несет ген *M-T5*, кодирующий одноименный белок, который активирует Akt (киназу), что в свою очередь подавляет апоптоз и стимулирует пролиферацию клетки, способствуя репликации вируса. В организме человека был найден близкий аналог *M-T5* — белок PIKE-A, также активирующий Akt [26, 39, 42]. Известно, что в ряде злокачественных опухолей PIKE-A, и, следовательно, Akt, имеют повышенную активность. Искусственно были получены штаммы вируса миксомы, лишенные гена *M-T5*. Такие штаммы имеют повышенный онкотропизм и практически не поражают здоровые клетки. В то же время существуют опухоли с низкой активностью Akt, в отношении которых данные штаммы являются малоэффективными [29, 39, 43].

Выяснилось, что mTORC1 и Akt находятся в сложных антагонистических взаимоотношениях, опосредованных через ряд промежуточных звеньев. Таким образом, рапамицин, подавляя mTORC1, по принципу отрицательной обратной связи стимулирует активность Akt [12]. Это объясняет факт повышения эффективности терапии вирусом миксомы в сочетании с рапамицином и также согласуется с тем упомянутым выше фактом, что монотерапия рапамицином оказывает цитостатический эффект на опухоли. Так, рапамицин и вирус миксомы являются весьма перспективным синергидным сочетанием. Рапамицин стимулирует репликацию вируса в пораженных им клетках, а в непораженных проявляет свой обычный эффект, тормозя клеточный рост [26, 39]. Данная взаимосвязь наглядно представлена в виде схемы (рис. 5).

Позже эта комбинация была также применена к вирусу оспа-вакцины, ВПГ, вирусу везикулярного стоматита и аденовирусу [46].

Кроме того, рапамицин может стимулировать репликацию онколитических вирусов, нарушая mTORC1-зависимую продукцию интерферона (ИФН) I типа, обладающего противовирусными свойствами [9]. В то же время не следует забывать, что ИФН I типа имеет и противоопухолевый эффект, что делает крайне важным подбор рациональных дозировок препаратов. Показано также, что каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 (но не рапамицин) усиливают репликацию ВПГ в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP [45].

Необходимо отметить, что комбинации онколитических вирусов с рапамицином уже были опробованы и хорошо зарекомендовали себя в ряде исследований как *in vitro* (на культурах опухолевых клеток человека) [26, 28], так и *in vivo* (на лабораторных мышах) [26].

Однако необходимо помнить об иммуносупрессивной функции рапамицина. Неадекватные его дозы могут не только нивелировать противоопухолевый иммунитет, усиливаемый онколитическими вирусами, но и сделать макроорганизм уязвимым для самих вирусов [1]. Кроме того, показан ряд путей, через которые может быть реализовано противовирусное действие рапамицина. Среди них активация натуральных киллеров, стимуляция выработки интерферона-α и т.д. [34]. Это необходимо учитывать при комбинировании рапамицина с онколитическими вирусами и не допускать вступления их в антагонистические отношения друг с другом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как онколитические вирусы, так и рапамицин были открыты более полувека назад, однако клиническое их применение на данный момент является ограниченным. Это связано с рядом их побочных эффектов, трудностью дозирования препаратов, потребностью в особых дизайнах клинических исследований и т.д. В то же время возможность преодоления недостатков и повышения эффективности лечения может заключаться в сочетанном применении препаратов этих двух групп. Такие комбинированные схемы уже были опробованы и хорошо зарекомендовали себя в ряде исследований. Механизм синергидного эффекта комбинированной терапии связан, прежде всего, со способностью рапамицина повышать тропизм ряда онколитических вирусов к опухолевым клеткам и стимулировать их репликацию, нарушая mTORC1-зависимую продукцию ИФН I типа. Кроме этого, каталитические ингибиторы mTORC1 и mTORC2 усиливают репликацию вируса простого герпеса в раковых клетках по оси eIF4E/4EBP. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подбор конкретных сочетаний и эффективных дозировок препаратов на основе рапамицина или других ингибиторов mTOR и онколитических вирусов, что, возможно, поможет человечеству сделать еще один шаг в направлении окончательной победы над раком.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и пато-

генеза COVID-19 (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2023; 8(2): 64–77.
2. Баранов И.А., Мелиева З.Ю., Мелиева Ф.Ю. Патологическая анатомия туберозного склероза. Интернаука. 2022; 38-1(261): 15–20.
3. Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018; 1(36).
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
5. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. Педиатр. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2007.
7. Москалев А.А. 120 лет жизни — только начало. Как победить старение? 2-е издание. М.: Эксмо; 2018.
8. Селезнева А.А., Козлова Н.С. Микробиота и рак: союзники или враги? Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2022; 17(2): 774–81.
9. Alain T., Lun X., Martineau Y. et al. Vesicular stomatitis virus oncolysis is potentiated by impairing mTORC1-dependent type I IFN production. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(4): 1576–81. DOI: 10.1073/pnas.0912344107. Epub 2010 Jan 4.
10. Blagosklonny M.V. Cancer prevention with rapamycin. Oncotarget. 2023; 14: 342–50. DOI: 10.18632/oncotarget.28410.
11. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
12. Chen X.G., Liu F., Song X.F. et al. Rapamycin regulates Akt and ERK phosphorylation through mTORC1 and mTORC2 signaling pathways. Mol Carcinog. 2010; 49(6): 603–10. DOI: 10.1002/mc.20628.
13. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPA-KO mice. Aging Cell. 2017; 16(1): 52–60. DOI: 10.1111/acel.12525. Epub 2016 Sep 13.
14. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. Science. 2006; 314(5798): 467–71. DOI: 10.1126/science.1130276.
15. Fukuhara H., Ino Y., Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer Sci. 2016; 107(10): 1373–9. DOI: 10.1111/cas.13027. Epub 2016 Sep 9.
16. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). Biochem J. 2008; 416(3): 375–85. DOI: 10.1042/BJ20081668.
17. Grabiner B.C., Nardi V., Birsoy K. et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. Cancer Discov. 2014; 4(5): 554–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0929. Epub 2014 Mar 14.
18. Granville C.A., Warfel N., Tsurutani J. et al. Identification of a highly effective rapamycin schedule that markedly reduces the size, multiplicity, and phenotypic progression of tobacco carcinogen-induced murine lung tumors. Clin Cancer Res. 2007; 13(7): 2281–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2570.
19. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. Cell. 2005; 123(4): 569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024.
20. Homicsko K., Lukashev A., Iggo R.D. RAD001 (everolimus) improves the efficacy of replicating adenoviruses that target colon cancer. Cancer Res. 2005; 65(15): 6882–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0309.
21. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. Cells. 2020; 9(10): 2278. DOI: 10.3390/cells9102278.
22. Javanbakht M., Tahmasebzadeh S., Cegolon L. et al. Oncolytic viruses: A novel treatment strategy for breast cancer. Genes Dis. 2021; 10(2): 430–46. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.11.011.
23. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(9): 642–62. DOI: 10.1038/nrd4663. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(9): 660.
24. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol. 2011; 13(2): 132–41. DOI: 10.1038/ncb2152. Epub 2011 Jan 23.
25. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. MTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 2015; 17(8): 1049–61. DOI: 10.1038/ncb3195. Epub 2015 Jul 6. Erratum in: Nat Cell Biol. 2021; 23(5): 564–5.
26. Lun X.Q., Zhou H., Alain T. et al. Targeting human medulloblastoma: oncolytic virotherapy with myxoma virus is enhanced by rapamycin. Cancer Res. 2007; 67(18): 8818–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1214.
27. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. Cell. 2008; 133(2): 303–13. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.031.
28. Mafi S., Mansoori B., Taeb S. et al. mTOR-Mediated Regulation of Immune Responses in Cancer and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2022; 12: 774103. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774103.
29. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. Autophagy. 2012; 8(6): 903–14. DOI: 10.4161/auto.19653. Epub 2012 May 11.
30. Melcher A., Parato K., Rooney C.M., Bell J.C. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. Mol Ther. 2011; 19(6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65. Epub 2011 Apr 19.
31. Mukhopadhyay S., Frias M.A., Chatterjee A. et al. The Enigma of Rapamycin Dosage. Mol Cancer Ther. 2016; 15(3): 347–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0720. Epub 2016 Feb 25.
32. Popova N.V., Jücker M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1743. DOI: 10.3390/ijms22041743.
33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30:

39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
34. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
35. Rousseau A., Bertolotti A. An evolutionarily conserved pathway controls proteasome homeostasis. Nature. 2016; 536(7615): 184–9. DOI: 10.1038/nature18943. Epub 2016 Jul 27.
36. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. Science. 2005; 307(5712): 1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148.
37. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: Cell. 2017; 169(2): 361–71.
38. Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. Frontiers in Molecular Biosciences. 2018; 5(AUG.): 76. DOI 10.3389/fmolb.2018.00076.
39. Stanford M.M., Barrett J.W., Nazarian S.H. et al. Oncolytic virotherapy synergism with signaling inhibitors: Rapamycin increases myxoma virus tropism for human tumor cells. J Virol. 2007; 81(3): 1251–60. DOI: 10.1128/JVI.01408-06. Epub 2006 Nov 15.
40. Strong J.E., Coffey M.C., Tang D. et al. The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus. EMBO J. 1998; 17(12): 3351–62. DOI: 10.1093/emboj/17.12.3351.
41. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R. et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. Nature. 2012; 485(7396): 109–13. DOI: 10.1038/nature11083.
42. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1.
43. Werden S.J., Barrett J.W., Wang G. et al. M-T5, the ankyrin repeat, host range protein of myxoma virus, activates Akt and can be functionally replaced by cellular PIKE-A. J Virol. 2007; 81(5): 2340–8. DOI: 10.1128/JVI.01310-06. Epub 2006 Dec 6.
44. Yu Z., Chan M.K., O-charoenrat P. et al. Enhanced nectin-1 expression and herpes oncolytic sensitivity in highly migratory and invasive carcinoma. Clin Cancer Res. 2005; 11(13): 4889–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0309.
45. Zakaria C., Sean P., Hoang H.D. et al. Active-site mTOR inhibitors augment HSV1-dICP0 infection in cancer cells via dysregulated eIF4E/4E-BP axis. PLoS Pathog. 2018; 14(8): e1007264. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007264.
46. Zhu Z., McGray A.J.R., Jiang W. et al. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways. Mol Cancer. 2022; 21(1): 196. DOI: 10.1186/s12943-022-01664-z.

REFERENCES

1. Baranov I.A., Gladin D.P., Kozlova N.S. Vzaimosvyaz' giperaktivacii signal'nogo puti mTOR, processov stareniya i patogeneza COVID-19 (obzor literatury). [Relationship of hyperactivation of the mTOR signaling pathway, aging processes and COVID-19 pathogenesis (literature review)]. Rossijskie biomedicinskie issledovaniya. 2023; 8(2): 64–77. (in Russian).
2. Baranov I.A., Melieva Z.Yu., Melieva F.Yu. Patologicheskaya anatomiya tuberoznogo skleroza. [Pathological anatomy of tuberous sclerosis]. Internauka. 2022; 38-1(261): 15–20. (in Russian).
3. Borodkina A.V., Deryabin P.I., Gryukova A.A., Nikol`skij N.N. «Social`naya zhizn`» stareyushhix kletok: chto takoe SASP i zachem ego izuchat`? [«Social life» of senescent cells: what is SASP and why study it?] Acta Naturae (russkoyazy`chnaya versiya). 2018; 1(36). (in Russian).
4. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. Onkologiya. [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2010. (in Russian).
5. Dement'eva E.A., Gurina O.P. Immunologicheskie izmeneniya, soprovozhdayushchie razvitie eksperimental'nogo neoplasticheskogo processa. [Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process]. Pediatr. 2015; 6(2): 96–108. DOI: 10.17816/PED6296-108. (in Russian).
6. Imyanitov E.N., Hanson K.P. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty. [Molecular oncology: clinical aspects]. Sankt-Peterburg: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2007. (in Russian).
7. Moskalev A.A. 120 let zhizni — tol`ko nachalo. Kak pobedit` starenie? [120 years of life is just the beginning. How to beat aging? 2nd edition]. 2-e izdanie. Moskva: E`ksmo Publ.; 2018. (in Russian).
8. Selezneva A.A., Kozlova N.S. Mikrobiota i rak: soyuzniki ili vragi? [Microbiota and cancer: allies or enemies?]. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih resheniya. 2022; 17(2): 774–81. (in Russian).
9. Alain T., Lun X., Martineau Y. et al. Vesicular stomatitis virus oncolysis is potentiated by impairing mTORC1-dependent type I IFN production. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(4): 1576–81. DOI: 10.1073/pnas.0912344107. Epub 2010 Jan 4.
10. Blagosklonny M.V. Cancer prevention with rapamycin. Oncotarget. 2023; 14: 342–50. DOI: 10.18632/oncotarget.28410.
11. Blagosklonny M.V. From causes of aging to death from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10004–21. DOI: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12.
12. Chen X.G., Liu F., Song X.F. et al. Rapamycin regulates Akt and ERK phosphorylation through mTORC1 and mTORC2 signaling pathways. Mol Carcinog. 2010; 49(6): 603–10. DOI: 10.1002/mc.20628.
13. Dominick G., Bowman J., Li X. et al. mTOR regulates the expression of DNA damage response enzymes in long-lived Snell dwarf, GHRKO, and PAPPA-KO mice. Aging Cell. 2017; 16(1): 52–60. DOI: 10.1111/acel.12525. Epub 2016 Sep 13.
14. Dorrello N.V., Peschiaroli A., Guardavaccaro D. et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth. Science. 2006; 314(5798): 467–71. DOI: 10.1126/science.1130276.
15. Fukuhara H., Ino Y., Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. Cancer Sci. 2016; 107(10): 1373–9. DOI: 10.1111/cas.13027. Epub 2016 Sep 9.
16. García-Martínez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum-

and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). Biochem J. 2008; 416(3): 375–85. DOI: 10.1042/BJ20081668.
17. Grabiner B.C., Nardi V., Birsoy K. et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. Cancer Discov. 2014; 4(5): 554–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0929. Epub 2014 Mar 14.
18. Granville C.A., Warfel N., Tsurutani J. et al. Identification of a highly effective rapamycin schedule that markedly reduces the size, multiplicity, and phenotypic progression of tobacco carcinogen-induced murine lung tumors. Clin Cancer Res. 2007; 13(7): 2281–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2570.
19. Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. Cell. 2005; 123(4): 569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024.
20. Homicsko K., Lukashev A., Iggo R.D. RAD001 (everolimus) improves the efficacy of replicating adenoviruses that target colon cancer. Cancer Res. 2005; 65(15): 6882–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0309.
21. Huang S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer. Cells. 2020; 9(10): 2278. DOI: 10.3390/cells9102278.
22. Javanbakht M., Tahmasebzadeh S., Cegolon L. et al. Oncolytic viruses: A novel treatment strategy for breast cancer. Genes Dis. 2021; 10(2): 430–46. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.11.011.
23. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(9): 642–62. DOI: 10.1038/nrd4663. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(9): 660.
24. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol. 2011; 13(2): 132–41. DOI: 10.1038/ncb2152. Epub 2011 Jan 23.
25. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V. et al. MTOR regulates the protumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation. Nat Cell Biol. 2015; 17(8): 1049–61. DOI: 10.1038/ncb3195. Epub 2015 Jul 6. Erratum in: Nat Cell Biol. 2021; 23(5): 564–5.
26. Lun X.Q., Zhou H., Alain T. et al. Targeting human medulloblastoma: oncolytic virotherapy with myxoma virus is enhanced by rapamycin. Cancer Res. 2007; 67(18): 8818–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1214.
27. Ma X.M., Yoon S.O., Richardson C.J. et al. SKAR links pre-mRNA splicing to mTOR/S6K1-mediated enhanced translation efficiency of spliced mRNAs. Cell. 2008; 133(2): 303–13. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.031.
28. Mafi S., Mansoori B., Taeb S. et al. mTOR-Mediated Regulation of Immune Responses in Cancer and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2022; 12: 774103. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774103.
29. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB. Autophagy. 2012; 8(6): 903–14. DOI: 10.4161/auto.19653. Epub 2012 May 11.
30. Melcher A., Parato K., Rooney C.M., Bell J.C. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. Mol Ther. 2011; 19(6): 1008–16. DOI: 10.1038/mt.2011.65. Epub 2011 Apr 19.
31. Mukhopadhyay S., Frias M.A., Chatterjee A. et al. The Enigma of Rapamycin Dosage. Mol Cancer Ther. 2016; 15(3): 347–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0720. Epub 2016 Feb 25.
32. Popova N.V., Jücker M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1743. DOI: 10.3390/ijms22041743.
33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
34. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2012; 30: 39–68. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024. Epub 2011 Nov 29.
35. Rousseau A., Bertolotti A. An evolutionarily conserved pathway controls proteasome homeostasis. Nature. 2016; 536(7615): 184–9. DOI: 10.1038/nature18943. Epub 2016 Jul 27.
36. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. Science. 2005; 307(5712): 1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148.
37. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017; 168(6): 960–76. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004. Erratum in: Cell. 2017; 169(2): 361–71.
38. Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in clinical oncology. Frontiers in Molecular Biosciences. 2018; 5(AUG.): 76. DOI 10.3389/fmolb.2018.00076.
39. Stanford M.M., Barrett J.W., Nazarian S.H. et al. Oncolytic virotherapy synergism with signaling inhibitors: Rapamycin increases myxoma virus tropism for human tumor cells. J Virol. 2007; 81(3): 1251–60. DOI: 10.1128/JVI.01408-06. Epub 2006 Nov 15.
40. Strong J.E., Coffey M.C., Tang D. et al. The molecular basis of viral oncolysis: usurpation of the Ras signaling pathway by reovirus. EMBO J. 1998; 17(12): 3351–62. DOI: 10.1093/emboj/17.12.3351.
41. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R. et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. Nature. 2012; 485(7396): 109–13. DOI: 10.1038/nature11083.
42. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology. 2018; 64(2): 127–34. DOI: 10.1159/000484629. Epub 2017 Dec 1.
43. Werden S.J., Barrett J.W., Wang G. et al. M-T5, the ankyrin repeat, host range protein of myxoma virus, activates Akt and can be functionally replaced by cellular PIKE-A. J Virol. 2007; 81(5): 2340–8. DOI: 10.1128/JVI.01310-06. Epub 2006 Dec 6.
44. Yu Z., Chan M.K., O-charoenrat P. et al. Enhanced nectin-1 expression and herpes oncolytic sensitivity in highly migratory and invasive carcinoma. Clin Cancer Res. 2005; 11(13): 4889–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0309.
45. Zakaria C., Sean P., Hoang H.D. et al. Active-site mTOR inhibitors augment HSV1-dICP0 infection in cancer cells via dysregulated eIF4E/4E-BP axis. PLoS Pathog. 2018; 14(8): e1007264. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007264.
46. Zhu Z., McGray A.J.R., Jiang W. et al. Improving cancer immunotherapy by rationally combining oncolytic virus with modulators targeting key signaling pathways. Mol Cancer. 2022; 21(1): 196. DOI: 10.1186/s12943-022-01664-z.

DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009
УДК 616.981.21/.958.7+578.834.1-06+616-002.58+616.833

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

© Алёна Алексеевна Басина[1], Асия Ахметова[1], Наталия Юрьевна Гаврилова[1, 2], Лидия Александровна Сопрун[1, 2], Виктория Александровна Воловникова[1], Владимир Иосифович Утехин[1, 4], Леонид Павлович Чурилов[1, 3]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
[2] Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. 190020, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154
[3] Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Алёна Алексеевна Басина — студентка 6-го курса медицинского факультета. E-mail: a.a.lamova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0087-8807

Для цитирования: Басина А.А., Ахметова А., Гаврилова Н.Ю., Сопрун Л.А., Воловникова В.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Нейропатия малых волокон в патогенезе постковидного синдрома // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 78–87. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.47.88.009

Поступила: 10.01.2024 **Одобрена: 02.02.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. ***Введение.*** Нейропатия малых волокон (НМВ) — состояние, возникающее при наследственных, метаболических, аутоиммунных, инфекционных и других заболеваниях. Данные о возможной роли НМВ в патогенезе постковидного синдрома (ПКС) единичны. ***Цель*** — обзор литературы о нейропатии малых волокон в патогенезе постковидного синдрома и обобщение многолетнего опыта работы авторов с пациентами, имеющими поствирусные иммунологические осложнения. ***Результаты.*** Среди звеньев патогенеза ПКС выделяют антигенную мимикрию вирусных частиц с белками человека, активацию коагуляции и нейроглии, длительное присутствие резидуальных вирусных частиц в отдельных областях центральной нервной системы. Повышение выработки неспецифических антител позволяет рассматривать ПКС как иммунологический процесс. Отсутствие «золотого стандарта» инструментальной диагностики при разнообразии клинических проявлений ПКС затрудняет постановку диагноза. Нейропатическая боль и вегетативная дисфункция при ПКС на фоне нормальных показателей электронейромиографии (ЭНМГ) могут быть объяснены наличием НМВ в структуре патогенеза ПКС. Эта гипотеза подтверждается данными конфокальной микроскопии и биопсии кожи с определением плотности интрадермальных нервных окончаний у пациентов, страдающих ПКС, а также клиническими наблюдениями авторов статьи. ***Заключение.*** Рассмотрение нейропатии малых волокон в качестве важного звена патогенеза постковидного синдрома открывает новые горизонты для диагностики постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, нейропатия малых волокон, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2

SMALL FIBER NEUROPATHY IN THE PATHOGENESIS OF POST-COVID SYNDROME

© Alena A. Basina[1], Assiya Akhmetova[1], Natalia Yu. Gavrilova[1, 2], Lidia A. Soprun[1, 2], Victoriia A. Volovnikova[1], Vladimir I. Utekhin[1, 4], Leonid P. Churilov[1, 3]

[1] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7-9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034
[2] Saint Petersburg University's (SPU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies. Embankment Fontanka River, 154, Saint Petersburg, Russian Federation, 190020
[3] Ministry of Health of Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology". Ligovsky Ave., 2/4, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036
[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Alena A. Basina — 6th year student of the Faculty of Medicine. E-mail: a.a.lamova@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0087-8807

For citation: Basina AA, Akhmetova A, Gavrilova NYu, Soprun LA, Volovnikova VA, Utekhin VI, Churilov LP. Small fiber neuropathy in the pathogenesis of post-covid syndrome. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):78-87. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.47.88.009

Received: 10.01.2024 **Revised: 02.02.2024** **Accepted: 04.02.2024**

Abstract. ***Introduction.*** Small fiber neuropathy (SNF) is a condition that occurs due to hereditary, metabolic, autoimmune, infectious and other diseases. Data on the possible role of SNF in the pathogenesis of post-Covid syndrome (PCS) are rare. ***Aim:*** To review literature on small fiber neuropathy in the pathogenesis of post-Covid syndrome. Summarize the authors' many years of experience working with patients with post-viral immunological complications. ***Results.*** There are several stages in PCS pathogenesis including antigenic mimicry of viral particles with human proteins, activation of coagulation and neuroglia, and the long-term presence of residual viral particles in certain areas of the central nervous system. Increased production of nonspecific antibodies allows us to consider PCD as an immunological process. The lack of a gold standard for instrumental diagnostics, given the variety of clinical manifestations of PCS, makes diagnosis difficult. Neuropathic pain and autonomic dysfunction in PCS patients combined with normal electroneuromyography (ENMG) indicators can be explained by the presence of SNF in the structure of the pathogenesis of PCS. This hypothesis is confirmed by data from confocal microscopy and skin biopsy with determination of the density of intradermal nerve endings in patients suffering from PCS, as well as by the clinical observations of the authors of the article. ***Conclusion.*** Consideration of small fiber neuropathy as an important stage in the pathogenesis of post-Covid syndrome opens new horizons for the diagnosis of post-Covid syndrome.

Keywords: post-Covid syndrome, small fiber neuropathy, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

ВВЕДЕНИЕ

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об опасности распространения новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая в дальнейшем унесла жизни по меньшей мере 7 млн человек, а суммарное число заболевших составило более 771 млн [55]. 5 мая 2023 года было объявлено об официальном завершении пандемии, но врачи и по сей день борются с последствиями этого заболевания: иммунологическими, неврологическими, респираторными, сердечно-сосудистыми и когнитивными нарушениями, которые могут существенно влиять на качество жизни и ежедневную активность пациентов [40].

Согласно представлениям экспертов ВОЗ, у 10–20% пациентов, перенесших НКИ, может развиваться состояние, называемое постковидным синдромом (ПКС, post-COVID-19 condition, post-COVID-19 syndrome, long-COVID) [56]. Практикующие врачи испытывают немалые трудности в ведении подобных больных. Из-за особенностей течения новых штаммов НКИ (бессимптомное течение или течение по типу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в легкой форме, без потери обоняния) бывает сложно установить главный критерий ПКС — связь с перенесенным заболеванием. Клинические проявления этого синдрома неспецифичны и включают проявления, характерные для психиатрических, неврологических, эндокринных и некоторых других заболеваний, поэтому он нередко становится диагнозом исключения. По-прежнему ведется поиск «золотого стандарта» диагностики ПКС, поскольку не в полной мере изучены звенья патогенеза этого состояния. Одной из гипотез, которая могла бы объяснить возникновение большинства симптомов, является нейропатия малых волокон (НМВ). В данном обзоре суммирован наш опыт многолетней работы с пациентами, имеющими поствирусные, в том числе постковидные иммунологические осложнения, которые вначале исследовались на базе лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, а затем — в центре по изучению аутоиммунных заболеваний и последствий новой коронавирусной инфекции КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Согласно Дельфийскому консенсусу ВОЗ, ПКС развивается у пациентов с подтвержденной или предполагаемой НКИ, чаще всего в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания. Характерные симптомы, представленные в Консенсусе, должны сохраняться по меньшей мере 2 месяца и не могут быть объяснены другим диагнозом [16].

Распространенность постковидного синдрома не зависит от тяжести и продолжительности НКИ и встречается при бессимптомном течении, у молодых пациентов и даже у детей. Сложность диагностики ПКС очевидна в случае бессимптомного течения НКИ — невозможно подтвердить факт заболевания после элиминации вируса из организма и связать с ним симптомы, которые проявляются в течение 2–3 месяцев после заболевания [54]. Предположено, что от 10 до 60% пациентов, перенесших НКИ легкой или среднетяжелой степени, испытывают проявления, характерные для ПКС, на протяжении 12 недель или более [10]. Согласно нашему опыту, именно бессимптомное или малосимптомное течение НКИ ведет к развитию ПКС. Это можно объяснить тем, что пациенты, генетически склонные к тяжелому течению вирусных и бактериальных инфекций, развивают в случае НКИ

классическую вирусную пневмонию тяжелого течения. При благоприятном исходе этого процесса ПКС или иные иммунологические осложнения не формируются. Существует и иная группа пациентов, где имеется иммунологическая предрасположенность к выраженному иммунному ответу. Такие больные переносят НКИ легко, но могут сформировать ПКС, который затем длится недели, месяцы и даже годы. Среди больных, получающих иммунологическое лечение по поводу ПКС на базе постковидного центра КВМТ им. Н.И. Пирогова, более чем за два года работы не было выявлено ни одного пациента, который в остром периоде НКИ находился бы в реанимации или нуждался в активной респираторной поддержке, что может косвенно подтвердить данное представление.

Патогенез ПКС по-прежнему требует всестороннего изучения. Рассмотрим тезисно те звенья патогенеза ПКС, которые представляются нам наиболее существенными.

Некоторые специалисты связывают прогрессирование ПКС с непосредственным действием вируса, тогда как другие отмечают преимущественную роль иммунологических осложнений. Первая гипотеза может объяснять аносмию — в обонятельном эпителии возможно длительное присутствие резидуальных вирусных частиц, вызывая воспаление и потерю обоняния, что продемонстрировано в экспериментах *in vivo* [15]. Также на фоне персистенции вирусной инфекции возможно развитие менингита или энцефалита [26]. Вторая точка зрения предполагает активацию иммунного ответа, вероятнее всего, по механизму антигенной мимикрии с белками человека [13], или непосредственное поражение структур организма на фоне длительно протекающего системного действия медиаторов воспаления [11]. При этом формируются такие осложнения, как нейропатия малых волокон, острая и хроническая демиелинизирующие полинейропатии [36, 48]. Существуют данные об активации нейроглии, которая провоцирует персистирующее воспаление в нервной ткани даже после элиминации вируса [49]. Не менее важным аспектом являются развивающиеся на фоне НКИ активация коагуляции, микротромбоз и васкулиты [5, 37], которые могут способствовать развитию когнитивных и психических нарушений. Косвенно эти процессы подтверждаются снижением метаболической активности головного мозга и дисрегуляцией ГАМК-эргических цепей, обнаруживающихся у пациентов с жалобами на аносмию, мозговой туман и хроническую усталость [51].

В документе ВОЗ характерные для ПКС клинические проявления представлены списком, однако наш опыт позволяет выделить три основные группы симптомов: гриппоподобные симптомы, нейропатию малых волокон и симптомы со стороны ЦНС (рис. 1).

Первая группа клинических наблюдений включает такие иммунологические проявления, как колебания температуры в диапазоне от 34,0 до 37,5 °C, постоянное или волнообразно возникающее гриппоподобное состояние, артралгии и миалгии, тендиниты, озноб, слабость. Вторая группа клинических проявлений может быть обусловлена развивающимся на фоне системного действия медиаторов воспаления поражением малых нервных волокон и включает в себя сенсорные (болевые) и вегетативные проявления. Пациенты могут описывать классические жалобы, характерные для полинейропатии, — жжение или ползание мурашек в кистях и стопах, преимущественно в ночное время или после нагрузки. Вегетативные проявления многообразны и включают в себя ортостатические реакции, синкопальные состояния, одышку, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, сухость слизистых оболочек, гипергидроз [44]. Нельзя исключить, что аносмия и агевзия также могут быть проявлением нейропатии, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. Наконец, третью группу составляют нейропсихические нарушения — непреходящая усталость, депрессия, тревожность. Выделяется особый тип когнитивной дисфункции, описываемый как «мозговой туман», — снижение внимания, концентрации,

Рис. 1. Три основные группы клинических проявлений постковидного синдрома
Fig. 1. Three main groups of clinical manifestations of post-Covid syndrome

скорости обработки информации, нарушение исполнительных функций [1].

ВОЗ объявила пандемию НКИ 30 января 2020 года, т.е. длительность изучения постковидного синдрома составляет менее 4 лет на момент написания статьи, поэтому достоверных сведений о продолжительности этого состояния нет. Осложнения, напоминающие ПКС, наблюдались и у пациентов, перенесших такие инфекции, как MERS и SARS-CoV-1, которые также относятся к семейству высокопатогенных коронавирусов: миалгия, усталость, нейропсихические отклонения сохраняются у пациентов до настоящего времени. Авторы наблюдали постгерпетических больных с подобной симптоматикой, чья продолжительность заболевания составляла 8 лет и более. Эти наблюдения позволяют предположить, что ПКС может иметь продолжительность от нескольких месяцев до нескольких лет [54].

НЕЙРОПАТИЯ МАЛЫХ ВОЛОКОН КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Нейропатия малых волокон (НМВ) — это избирательное поражение миелинизированных А-дельта волокон и немиелинизированных С-волокон, которые в сумме составляют до 80–90% всех периферических нервов и отвечают за передачу болевых, температурных стимулов и функционирование вегетативной нервной системы.

Согласно проведенному в Нидерландах в 2013 году исследованию, частота встречаемости НМВ составляет 52 случая на 100 тыс., а частота новых случаев — 12 на 100 тыс. в год [35]. Предполагается, что с увеличением осведомленности об этом состоянии распространенность будет расти. Несколько чаще НМВ встречается у женщин [34]. Публикуются отдельные клинические наблюдения НМВ у детей [19, 29, 43]. Частота проявлений нейропатии малых волокон при ПКС неизвестна ввиду малой изученности обоих состояний.

В качестве частых причин НМВ можно обозначить метаболические нарушения, в особенности сахарный диабет [24], но также и дефицит витамина B_{12}, железодефицит [7, 14]. К этому состоянию могут приводить наследственные заболевания: болезнь Фабри [14, 23], болезнь Вильсона [47], семейный амилоидоз [3]. Выявлена также взаимосвязь НМВ с ВИЧ-инфекцией [17], гепатитом С [31], системным клещевым боррелиозом (болезнью Лайма) [32]. К токсическим факторам развития нейропатии относят алкоголь [25], нейротоксические лекарственные средства, химиотерапию [9, 50]. НМВ нередко обнаруживается при аутоиммунных заболеваниях и иммунологических состояниях, куда относятся фибромиалгия, системная красная волчанка, саркоидоз, иные системные заболевания соединительной ткани [20, 39]. Примерно в 50% случаев причина остается неустановленной, тогда говорят об идиопатической НМВ [21].

С ростом интереса к НМВ выявляются иные причины, способные привести к этому состоянию, и новая коронавирусная инфекция — одна из них. Существуют наблюдения, что перенесенная тяжелая или среднетяжелая НКИ может провоцировать нейропатию спустя месяц от начала заболевания [33]. Другие исследователи утверждают, что она может манифестировать во время болезни [2]. Нельзя исключить, что вакцинация от НКИ может провоцировать развитие краткосрочных аутоиммунных осложнений, а также НМВ [22, 53].

Патогенез НМВ до сих пор неясен, несмотря на то что известны отдельные его звенья. Так, у пациентов обнаруживаются антисульфатидные антитела, иммуноглобулины М против трисульфированного дисахарида гепарана, иммуноглобулины G против фактора роста фибробластов [27]. Прослеживается возможная связь между НМВ и повреждением ионных каналов [45]. Антитела против индуцируемого интерфероном гуанозинтрифосфата (ГТФ), связывающего белка MX1, могут взаимодействовать с определенным типом кальциевых каналов, которые находятся в мозге, астроцитах, пирамидных клетках, нейронах, мозговых артериях [12]. Установлено, что у пациентов с дегенерацией межпозвоночного диска и хронической болью в спине повышен уровень антител против индуцируемого интерфероном ГТФ связывающего белка MX1, которые и могут вызывать боль через взаимодействие с кальциевыми каналами, но этот вопрос требует дальнейшего изучения [41]. У пациентов, страдающих НМВ, также были найдены антитела против цитокератина 8 — звена в патогенезе хронической демиелинизирующей нейропатии — и дребрин-подобного белка, который играет важную роль в формировании синапсов, эндоцитозе и функционировании цитоскелета нейронов [12]. Предполагается, что аутоиммунное повреждение может опосредоваться через фактор некроза опухолей α (ФНОα) и интерлейкины (ИЛ) -2, -6 и -8 [6, 52]. Известно, что различные генетические варианты периферических потенциалзависимых ионных каналов играют роль в формировании нейропатической боли, и особенности их функционирования могут объяснять возникновение НМВ [45]. При аутопсии пациентов, страдавших постковидным синдромом, был выявлен неврит с периваскулярным макрофагальным инфильтратом, но вирусные частицы в тканях отсутствовали. Таким образом, воспалительный иммунный ответ сохранялся даже после полной элиминации вируса. Существуют также данные, что до четверти нейронов дорсального корешка, которые являются первыми нейронами в путях чувствительности, экспрессируют мРНК, кодирующую рецепторы к SARS-CoV-2 и АПФ2-белку. При развитии кросс-реактивного иммунного ответа активируется выработка антител, которые могут повреждать нервную ткань [42]. Резюмируя, следует отметить, что, несмотря на вероятный иммунологический патогенез НМВ как при ПКС, так и при других нозологиях, каких-либо уникальных и специфических аутоантител выявлено не было, что не позволяет назвать НМВ классическим аутоиммунным процессом. Более корректно было бы именовать его иммунологическим проявлением, а в случае ПКС — поствирусным иммунологическим синдромом.

В рамках клинических проявлений ПКС клинические проявления НМВ представляются как нарушение чувствительности

и как вегетативная дисфункция. Пациенты описывают покалывающую, жгучую или стреляющую боль, онемение, ощущение тактильных стимулов как болевых (аллодиния), парестезии, гипер- или гипоальгезию, нарушение температурной чувствительности и другие симптомы [38]. Характерны поражения дистальных отделов конечностей по типу «носков» и «перчаток», но описаны и проявления ганглиопатии в виде локализованных непротяженных нарушений чувствительности на различных участках тела [6]. Поражение вегетативной нервной системы при НМВ может вызывать ортостатическую гипотензию, сухость глаз и слизистых оболочек ротовой полости, нарушения со стороны мочеполовой системы (импотенция, сухость влагалища, дизурия, недержание), желудочно-кишечного тракта (недержание кала, диарея или констипация, псевдообструкция кишечника), «приливы», нарушения аккомодации, сердцебиение [34]. В новых исследованиях показано, что нейрогенная розацеа может быть одним из проявлений НМВ [28].

Диагностика НМВ затруднена по ряду причин. Во-первых, клинические проявления широко варьируют, т.к. нейропатия поражает как вегетативные, так и чувствительные волокна. Во-вторых, диагностические критерии разработаны только для нейропатии дистальных отделов конечностей по типу «носков» и «перчаток», но не для локализованных поражений [46]. В-третьих, достоверная диагностика возможна только в сочетании неинвазивных методов и биопсии кожи, которая является трудоемкой инвазивной процедурой, но считается «золотым стандартом» [18].

Диагностические мероприятия, возможные при НМВ [38, 46]:

1) количественная оценка малых волокон:
   - биопсия кожи;
   - конфокальная микроскопия;
2) функциональная оценка малых волокон:
   - количественное сенсорное тестирование;
   - микронейрография;
   - вызванные ноцицептивные потенциалы;
3) тестирование функций вегетативной нервной системы:
   - исследование терморегуляции;
   - количественное сенсорное тестирование;
   - количественное исследование аксональных рефлексов, отвечающих за потоотделение;
   - исследование кожных симпатических реакций;
   - исследование электрохимических потенциалов кожи;
   - тест-нейроиндикатор (Neuropad©);
   - вариабельность ритма сердца.

Существуют следующие диагностические критерии:

- *возможная* НМВ — симптомы и клинические проявления повреждения малых волокон;
- *вероятная* НМВ — нормальная проводимость икроножного нерва в сочетании с симптомами и клиническими проявлениями повреждения малых волокон;
- *подтвержденная* НМВ — нормальная проводимость икроножного нерва в сочетании с симптомами и клиническими проявлениями повреждения малых волокон, а также снижение интраэпителиальной плотности нервных волокон и/или аномальные температурные пороги количественного сенсорного тестирования (QST) [38].

Применение сразу нескольких диагностических тестов существенно повышает вероятность правильно установленного диагноза. Например, предложено использовать комбинацию 4 методов: количественного сенсорного тестирования, биопсии кожи, исследования электрохимических потенциалов кожи и вызванных лазерной стимуляцией потенциалов для наиболее достоверной диагностики [18].

Мы хотели бы сделать акцент на двух методах диагностики НМВ при ПКС, для которых существует международная стандартизация.

Первый — биопсия кожи с исследованием интраэпидермальной плотности нервных волокон, что принято считать «золотым стандартом» диагностики НМВ. К ее положительным сторонам относится хороший уровень доказательности, возможность проверки результатов несколькими специалистами-гистологами, простота подсчетов. К недостаткам — необходимость проведения инвазивной процедуры и наличия специализированной гистологической лаборатории. Также у пациента может не быть поражений нервных волокон в месте взятия биоптата, что приведет к ложноотрицательному результату. По неопубликованным данным авторов, анализ биопсии кожи у пациентов с ПКС показал, что более 60% больных имели снижение плотности малых нервных волокон ниже возрастных и гендерных норм.

Второй — конфокальная микроскопия роговицы (КМР) — возможность неинвазивной оценки НМВ. Показано, что при НКИ наблюдается снижение количества нервных волокон, а также рост числа зрелых и незрелых дендритных клеток по сравнению с контрольной группой. Нельзя исключить, что коронавирус имеет возможность активировать глиальные клетки, провоцируя атаку иммунной системы на нейрональные ткани [8].

Данные КМР согласуются с отдельными клиническими наблюдениями: при аутопсии пациента, умершего от НКИ, обнаружена гиперактивация нейроглии и нейрофагия в отдельных областях мозга [4]. В более крупном исследовании 184 пациентов активация микроглии наблюдалась в 42,9% случаев, с образованием микроглиальных узелков в 33,3%, астроглиоз был обнаружен в 27,7% случаев [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относительно недавнее появление постковидного синдрома многое оставляет неясным: распространенность, влияние течения НКИ на последующую тяжесть симптомов, оптимальные методы диагностики... Патогенез постковидного синдрома также остается не до конца изученным. Рассматриваются несколько возможных вариантов воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему человека, включая аутоиммунное повреждение, активацию микроглии, нарушение коагуляции, длительное присутствие резидуальных

вирусных частиц в отдельных областях ЦНС. Все упомянутые варианты воздействия вируса способны формировать нейропатию малых волокон, которая, по нашему мнению, лежит в основе таких симптомов постковидного синдрома, как дизавтономия и нейропатические боли. Понимание патогенеза патологических процессов, лежащих в основе постковидного синдрома, открывает возможности разработки новых методов диагностики и лечения, повышающих качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда РНФ № 22-15-00113 от 13.05.2022, https://rscf.ru/project/22-15-00113.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation RSF No. 22-15-00113 dated May 13, 2022, https://rscf.ru/project/22-15-00113.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams RMC., Simpson D.M., Navis A. et al. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. Muscle Nerve. 2022; 65(4): 440–3. DOI: 10.1002/mus.27458. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34766365; PMCID: PMC8661991.
2. Abrams RMC., Zhou L., Shin S.C. Persistent post-COVID-19 neuromuscular symptoms. Muscle Nerve. 2023; 68(4): 350–5. DOI: 10.1002/mus.27940. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466117.
3. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021; 268(6): 2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912.
4. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S. et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
5. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021; 113(1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
6. Basantsova N.Y., Starshinova A.A., Dori A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. Neurol Sci. 2019; 40: 1343–50. DOI: 10.1007/s10072-019-03871-x.
7. Baum P., Toyka K.V., Blüher M. et al. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 10835. DOI: 10.3390/ijms221910835. PMID: 34639176; PMCID: PMC8509236.
8. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. Br J Ophthalmol. 2022; 106(12): 1635–41. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312122; PMCID: PMC8359871.
9. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E., Fleming G.F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecol Oncol. 2016; 140(1): 176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556766; PMCID: PMC4698212.
10. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol. 2021; 72(11): 384–96. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
11. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022; 54(1): 1473–87. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
12. Chan ACY., Wong H.Y., Chong Y.F. et al. Novel Autoantibodies in Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Ann Neurol. 2022; 91(1): 66–77. DOI: 10.1002/ana.26268. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34761434; PMCID: PMC9300200.
13. Churilov L.P., Normatov M.G., Utekhin V.J. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? Pathophysiology. 2022; 29(3): 486–94. DOI: 10.3390/pathophysiology29030039. PMID: 36136066; PMCID: PMC9504401.
14. de Greef BTA., Hoeijmakers JGJ., Gorissen-Brouwers CML. et al. Associated conditions in small fiber neuropathy — a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018; 25(2): 348–55. DOI: 10.1111/ene.13508. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29112785; PMCID: PMC5814938.
15. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021; 13(596): eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3. PMID: 33941622; PMCID: PMC8158965.
16. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post covid-19 condition: a WHO protocol. Pro-

toc Exch. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.pex-1480/v1. published online June 25.
17. Evans S.R., Ellis R.J., Chen H. et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. AIDS. 2011; 25(7): 919–28. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345889d. PMID: 21330902; PMCID: PMC3196556.
18. Fabry V., Gerdelat A., Acket B. et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? Front Neurol. 2020; 11: 342. DOI: 10.3389/fneur.2020.00342. PMID: 32431663; PMCID: PMC7214721.
19. Faignart N., Nguyen K., Soroken C. et al. Acute monophasic erythromelalgia pain in five children diagnosed as small-fiber neuropathy. Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28: 198–204. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.06.004. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32723684; PMCID: PMC10021072.
20. Gavrilova N. Small Fiber Neuropathy as an Early Symptom of Systemic Lupus Erythematosus. Isr Med Assoc J. 2022; 24(8): 539–40. PMID: 35971999.
21. Geerts M., de Greef BTA., Sopacua M. et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Neurology. 2021; 96(20): e2534–45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011919. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33766992; PMCID: PMC8205474.
22. Jara L.J., Vera-Lastra O., Mahroum N. et al. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? Clin Rheumatol. 2022; 41(5): 1603–9. DOI: 10.1007/s10067-022-06149-4. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378658; PMCID: PMC8979721.
23. Johnson S.A., Shouman K., Shelly S. et al. Small Fiber Neuropathy Incidence, Prevalence, Longitudinal Impairments, and Disability. Neurology. 2021; 97(22): e2236–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012894. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706972; PMCID: PMC8641968.
24. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 63(3): 285–93. DOI: 10.1002/mus.27086. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098165.
25. Kokotis P., Papantoniou M., Schmelz M. et al. Pure small fiber neuropathy in alcohol dependency detected by skin biopsy. Alcohol. 2023; 111: 67–73. DOI: 10.1016/j.alcohol.2023.05.006. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37295567.
26. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020; 88(1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
27. Levine T.D., Kafaie J., Zeidman L.A. et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparan disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. Muscle Nerve. 2020; 61(4): 512–5. DOI: 10.1002/mus.26748. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31650561.
28. Li M., Tao M., Zhang Y. et al. Neurogenic rosacea could be a small fiber neuropathy. Front Pain Res (Lausanne). 2023; 4: 1122134. DOI: 10.3389/fpain.2023.1122134. PMID: 36890854; PMCID: PMC9986523.
29. Lieber S., Blankenburg M., Apel K. et al. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(3): 457–69. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.019. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29396168.
30. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D. et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. Free Neuropathol. 2021; 2: 2-2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993. PMID: 33554218; PMCID: PMC7861505.
31. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014; 13(5): 299–304. DOI: 10.2174/1871528113666140908113841. PMID: 25198705; PMCID: PMC4428084.
32. Novak P., Felsenstein D., Mao C. et al. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. PLoS One. 2019; 14(2): e0212222. DOI: 10.1371/journal.pone.0212222. PMID: 30753241; PMCID: PMC6372188.
33. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M. et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022; 9(3): e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146. PMID: 35232750; PMCID: PMC8889896.
34. Pál E., Fülöp K., Tóth P. et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. Behav Neurol. 2020; 2020: 8796519. DOI: 10.1155/2020/8796519. PMID: 32399084; PMCID: PMC7199601.
35. Peters M.J., Bakkers M., Merkies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. Neurology. 2013; 81(15): 1356–60. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e.
36. Pimentel V., Luchsinger V.W., Carvalho G.L. et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. Brain Behav Immun Health. 2023; 28: 100578. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100578. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36686624; PMCID: PMC9842533.
37. Qin Y., Wu J., Chen T. et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. J Clin Invest. 2021; 131(8): e147329. DOI: 10.1172/JCI147329. PMID: 33630760; PMCID: PMC8262559.
38. Raasing LRM., Vogels OJM., Veltkamp M. et al. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021; 8(2): 185–207. DOI: 10.3233/JND-200490. PMID: 33337383; PMCID: PMC8075405.
39. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? Int J Mol Sci. 2019; 20(20): 5164. DOI: 10.3390/ijms20205164. PMID: 31635218; PMCID: PMC6834318.
40. Ryabkova V., Bregovskaya A., Soprun L. et al. Autoimmune manifestations of the post-COVID-19 condition. Immunopathologia. Persa. 2022. DOI: 10.34172/ipp.2022.31339.
41. Sadowska A., Hitzl W., Karol A. et al. Differential regulation of TRP channel gene and protein expression by intervertebral disc degeneration and back pain. Sci Rep. 2019; 9(1): 18889. DOI: 10.1038/s41598-019-55212-9. PMID: 31827137; PMCID: PMC6906425.
42. Shiers S., Ray P.R., Wangzhou A. et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. Pain. 2020; 161(11): 2494–2501. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002051. PMID: 32826754; PMCID: PMC7572821.

43. Shinkarevsky Fleitman I., Nevo Y., Harel L. et al. Small-fiber neuropathy associated with autoinflammatory syndromes in children and adolescents. Muscle Nerve. 2020; 61(6): 791–6. DOI: 10.1002/mus.26857. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32133669.
44. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin Auton Res. 2021; 31(3): 385–94. DOI: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33860871; PMCID: PMC8050227.
45. Ślęczkowska M., Almomani R., Marchi M. et al. Peripheral Ion Channel Genes Screening in Painful Small Fiber Neuropathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 14095. DOI: 10.3390/ijms232214095. PMID: 36430572; PMCID: PMC9696564.
46. Sopacua M., Hoeijmakers JGJ., Merkies ISJ. et al. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. J Peripher Nerv Syst. 2019; 24(1): 19–33. DOI: 10.1111/jns.12298. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30569495.
47. Sturniolo G.C., Lazzarini D., Bartolo O. et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(2): 1390–5. DOI: 10.1167/iovs.14-15004. PMID: 25613947.
48. Taga A., Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. J Peripher Nerv Syst. 2022; 27(1): 4–30. DOI: 10.1111/jns.12482. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35137496; PMCID: PMC9115278.
49. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID. Cells. 2023; 12(5): 688. DOI: 10.3390/cells12050688. PMID: 36899824; PMCID: PMC10001285.
50. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients. J Pain. 2020; 21(1-2): 44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325646.
51. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. Clin Neurophysiol. 2021; 132(5): 1138–43. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.001. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33774378; PMCID: PMC7954785.
52. Voortman M., Fritz D., Vogels OJM. et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 447–57. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000413. PMID: 28639956.
53. Waheed W., Carey M.E., Tandan S.R., Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 64(1): E1–E2. DOI: 10.1002/mus.27251. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33851437; PMCID: PMC8250971.
54. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021; 53(10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
55. https://covid19.who.int/ (дата обращения 06.11.2023)
56. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition (дата обращения 06.11.2023)

REFERENCES

1. Abrams RMC., Simpson D.M., Navis A. et al. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. Muscle Nerve. 2022; 65(4): 440–3. DOI: 10.1002/mus.27458. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34766365; PMCID: PMC8661991.
2. Abrams RMC., Zhou L., Shin S.C. Persistent post-COVID-19 neuromuscular symptoms. Muscle Nerve. 2023; 68(4): 350–5. DOI: 10.1002/mus.27940. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466117.
3. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021; 268(6): 2109–22. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31907599; PMCID: PMC8179912.
4. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S. et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. Acta Neuropathol Commun. 2020; 8(1): 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2. PMID: 32847628; PMCID: PMC7447601.
5. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021; 113(1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
6. Basantsova N.Y., Starshinova A.A., Dori A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. Neurol Sci. 2019; 40: 1343–50. DOI: 10.1007/s10072-019-03871-x.
7. Baum P., Toyka K.V., Blüher M. et al. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. Int J Mol Sci. 2021; 22(19): 10835. DOI: 10.3390/ijms221910835. PMID: 34639176; PMCID: PMC8509236.
8. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. Br J Ophthalmol. 2022; 106(12): 1635–41. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312122; PMCID: PMC8359871.
9. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E., Fleming G.F. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecol Oncol. 2016; 140(1): 176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556766; PMCID: PMC4698212.
10. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol. 2021; 72(11): 384–96. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
11. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Ann Med. 2022; 54(1): 1473–87. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
12. Chan ACY., Wong H.Y., Chong Y.F. et al. Novel Autoantibodies in Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Ann Neurol. 2022; 91(1): 66–77. DOI: 10.1002/ana.26268. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34761434; PMCID: PMC9300200.
13. Churilov L.P., Normatov M.G., Utekhin V.J. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? Pathophysiology. 2022;

29(3): 486–94. DOI: 10.3390/pathophysiology29030039. PMID: 36136066; PMCID: PMC9504401.
14. de Greef BTA., Hoeijmakers JGJ., Gorissen-Brouwers CML. et al. Associated conditions in small fiber neuropathy — a large cohort study and review of the literature. Eur J Neurol. 2018; 25(2): 348–55. DOI: 10.1111/ene.13508. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29112785; PMCID: PMC5814938.
15. de Melo G.D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021; 13(596): eabf8396. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf8396. Epub 2021 May 3. PMID: 33941622; PMCID: PMC8158965.
16. Diaz J.V., Soriano J.B. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post covid-19 condition: a WHO protocol. Protoc Exch. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.pex-1480/v1. published online June 25.
17. Evans S.R., Ellis R.J., Chen H. et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. AIDS. 2011; 25(7): 919–28. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345889d. PMID: 21330902; PMCID: PMC3196556.
18. Fabry V., Gerdelat A., Acket B. et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? Front Neurol. 2020; 11: 342. DOI: 10.3389/fneur.2020.00342. PMID: 32431663; PMCID: PMC7214721.
19. Faignart N., Nguyen K., Soroken C. et al. Acute monophasic erythromelalgia pain in five children diagnosed as small-fiber neuropathy. Eur J Paediatr Neurol. 2020; 28: 198–204. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.06.004. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32723684; PMCID: PMC10021072.
20. Gavrilova N. Small Fiber Neuropathy as an Early Symptom of Systemic Lupus Erythematosus. Isr Med Assoc J. 2022; 24(8): 539–40. PMID: 35971999.
21. Geerts M., de Greef BTA., Sopacua M. et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. Neurology. 2021; 96(20): e2534–45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011919. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33766992; PMCID: PMC8205474.
22. Jara L.J., Vera-Lastra O., Mahroum N. et al. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? Clin Rheumatol. 2022; 41(5): 1603–9. DOI: 10.1007/s10067-022-06149-4. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378658; PMCID: PMC8979721.
23. Johnson S.A., Shouman K., Shelly S. et al. Small Fiber Neuropathy Incidence, Prevalence, Longitudinal Impairments, and Disability. Neurology. 2021; 97(22): e2236–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012894. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706972; PMCID: PMC8641968.
24. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 63(3): 285–93. DOI: 10.1002/mus.27086. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098165.
25. Kokotis P., Papantoniou M., Schmelz M. et al. Pure small fiber neuropathy in alcohol dependency detected by skin biopsy. Alcohol. 2023; 111: 67–73. DOI: 10.1016/j.alcohol.2023.05.006. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37295567.
26. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020; 88(1): 1–11. DOI: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
27. Levine T.D., Kafaie J., Zeidman L.A. et al. Cryptogenic small-fiber neuropathies: Serum autoantibody binding to trisulfated heparan disaccharide and fibroblast growth factor receptor-3. Muscle Nerve. 2020; 61(4): 512–5. DOI: 10.1002/mus.26748. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31650561.
28. Li M., Tao M., Zhang Y. et al. Neurogenic rosacea could be a small fiber neuropathy. Front Pain Res (Lausanne). 2023; 4: 1122134. DOI: 10.3389/fpain.2023.1122134. PMID: 36890854; PMCID: PMC9986523.
29. Lieber S., Blankenburg M., Apel K. et al. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Eur J Paediatr Neurol. 2018; 22(3): 457–69. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.019. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29396168.
30. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D. et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. Free Neuropathol. 2021; 2: 2-2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993. PMID: 33554218; PMCID: PMC7861505.
31. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014; 13(5): 299–304. DOI: 10.2174/1871528113666140908113841. PMID: 25198705; PMCID: PMC4428084.
32. Novak P., Felsenstein D., Mao C. et al. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. PLoS One. 2019; 14(2): e0212222. DOI: 10.1371/journal.pone.0212222. PMID: 30753241; PMCID: PMC6372188.
33. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M. et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022; 9(3): e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146. PMID: 35232750; PMCID: PMC8889896.
34. Pál E., Fülöp K., Tóth P. et al. Small Fiber Neuropathy: Clinicopathological Correlations. Behav Neurol. 2020; 2020: 8796519. DOI: 10.1155/2020/8796519. PMID: 32399084; PMCID: PMC7199601.
35. Peters M.J., Bakkers M., Merkies I.S. et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. Neurology. 2013; 81(15): 1356–60. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8236e.
36. Pimentel V., Luchsinger V.W., Carvalho G.L. et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. Brain Behav Immun Health. 2023; 28: 100578. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100578. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36686624; PMCID: PMC9842533.
37. Qin Y., Wu J., Chen T. et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. J Clin Invest. 2021; 131(8): e147329. DOI: 10.1172/JCI147329. PMID: 33630760; PMCID: PMC8262559.
38. Raasing LRM., Vogels OJM., Veltkamp M. et al. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy. J Neuromuscul Dis. 2021; 8(2): 185–207. DOI: 10.3233/JND-200490. PMID: 33337383; PMCID: PMC8075405.
39. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse

Events after Human Papillomavirus Vaccination? Int J Mol Sci. 2019; 20(20): 5164. DOI: 10.3390/ijms20205164. PMID: 31635218; PMCID: PMC6834318.
40. Ryabkova V., Bregovskaya A., Soprun L. et al. Autoimmune manifestations of the post-COVID-19 condition. Immunopathologia. Persa. 2022. DOI: 10.34172/ipp.2022.31339.
41. Sadowska A., Hitzl W., Karol A. et al. Differential regulation of TRP channel gene and protein expression by intervertebral disc degeneration and back pain. Sci Rep. 2019; 9(1): 18889. DOI: 10.1038/s41598-019-55212-9. PMID: 31827137; PMCID: PMC6906425.
42. Shiers S., Ray P.R., Wangzhou A. et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. Pain. 2020; 161(11): 2494–2501. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002051. PMID: 32826754; PMCID: PMC7572821.
43. Shinkarevsky Fleitman I., Nevo Y., Harel L. et al. Small-fiber neuropathy associated with autoinflammatory syndromes in children and adolescents. Muscle Nerve. 2020; 61(6): 791–6. DOI: 10.1002/mus.26857. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32133669.
44. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin Auton Res. 2021; 31(3): 385–94. DOI: 10.1007/s10286-021-00803-8. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33860871; PMCID: PMC8050227.
45. Ślęczkowska M., Almomani R., Marchi M. et al. Peripheral Ion Channel Genes Screening in Painful Small Fiber Neuropathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(22): 14095. DOI: 10.3390/ijms232214095. PMID: 36430572; PMCID: PMC9696564.
46. Sopacua M., Hoeijmakers JGJ., Merkies ISJ. et al. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. J Peripher Nerv Syst. 2019; 24(1): 19–33. DOI: 10.1111/jns.12298. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30569495.
47. Sturniolo G.C., Lazzarini D., Bartolo O. et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(2): 1390–5. DOI: 10.1167/iovs.14-15004. PMID: 25613947.
48. Taga A., Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. J Peripher Nerv Syst. 2022; 27(1): 4–30. DOI: 10.1111/jns.12482. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35137496; PMCID: PMC9115278.
49. Theoharides T.C., Kempuraj D. Role of SARS-CoV-2 Spike-Protein-Induced Activation of Microglia and Mast Cells in the Pathogenesis of Neuro-COVID. Cells. 2023; 12(5): 688. DOI: 10.3390/cells12050688. PMID: 36899824; PMCID: PMC10001285.
50. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of Small Fiber Neuropathy in Chemotherapy-Treated Patients. J Pain. 2020; 21(1-2): 44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325646.
51. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. Clin Neurophysiol. 2021; 132(5): 1138–43. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.001. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33774378; PMCID: PMC7954785.
52. Voortman M., Fritz D., Vogels OJM. et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5): 447–57. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000413. PMID: 28639956.
53. Waheed W., Carey M.E., Tandan S.R., Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2021; 64(1): E1–E2. DOI: 10.1002/mus.27251. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33851437; PMCID: PMC8250971.
54. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021; 53(10): 737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
55. https://covid19.who.int/ (data obrashcheniya 06.11.2023)
56. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition (data obrashcheniya 06.11.2023)

DOI 10.56871/RBR.2024.35.28.010
УДК 616.98+579.843.98+579.852.11-036.22-092-07-08-084+619+623.458

СИБИРСКАЯ ЯЗВА: ДАЛЕКАЯ И БЛИЗКАЯ

© Надежда Сергеевна Козлова[1], Дмитрий Павлович Гладин[2],
Александр Михайлович Королюк[2, 3], Илья Андреевич Баранов[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[3] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов. 198320, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, г. Красное Село, ул. Свободы, 52

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

Для цитирования: Козлова Н.С., Гладин Д.П., Королюк А.М., Баранов И.А. Сибирская язва: далекая и близкая // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 1. С. 88–99. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.35.28.010

Поступила: 20.12.2023 **Одобрена: 15.01.2024** **Принята к печати: 04.03.2024**

Резюме. Сибирская язва (антракс) относится к особо опасным инфекциям с высокой летальностью, достигающей при несвоевременной диагностике и отсутствии этиотропной терапии 90%, а при легочной форме — 100%. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от двух до двадцати тысяч случаев сибирской язвы у людей, в том числе с летальным исходом, чаще в развивающихся странах. В августе 2023 г. была выявлена вспышка сибирской язвы в Казахстане. В России за последние 15 лет ежегодно регистрируются около 10–30 случаев этого заболевания у людей, при этом последние два были зафиксированы в марте 2023 г. в Чувашии. Несмотря на низкую заболеваемость в целом, риск возникновения вспышек сибирской язвы в стране остается высоким из-за большого числа почвенных сибиреязвенных очагов как зарегистрированных, так и неучтенных, самопроизвольной санации которых ожидать не приходится. Вскрытию таких очагов могут способствовать возросшие в настоящее время риски техногенных и природных катастроф, а также устойчивые тенденции в отношении повышения температурного режима. Это подтверждает вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в июле 2016 г., провоцирующим фактором которой считается аномально высокая температура (более 34 °C в течение нескольких дней). Повышение актуальности данного заболевания связано также с резким возрастанием в современных условиях угрозы биотерроризма, потенциальным агентом которого является возбудитель сибирской язвы. Вследствие высокой устойчивости спор возбудителя во внешней среде, аэрозольного механизма передачи заболевания, возможности получения антибиотикорезистентных штаммов и штаммов, вызывающих заболевание в иммунном организме, возбудитель сибирской язвы является одним из наиболее вероятных инфекционных агентов, которые могут быть использованы для создания биологического оружия.

Ключевые слова: сибирская язва, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика, вакцины против сибирской язвы, биологическое оружие

ANTHRAX: NEAR AND FAR

© Nadezhda S. Kozlova[1], Dmitry P. Gladin[2], Aleksandr M. Korolyuk[2, 3], Ilya A. Baranov[1]

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy ave., 47, Saint Petersburg, 195067
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[3] Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and an enterprise for the production of bacterial preparations. Svobody str., 52, Saint Petersburg, Krasnoye Selo, Russian Federation, 198320

Contact information: Dmitry P. Gladin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4957-7110 SPIN: 8149-9885

For citation: Kozlova NS, Gladin DP, Korolyuk AM, Baranov IA. Anthrax: near and far. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):88-99. DOI: https://doi.org/10.56871/RBR.2024.35.28.010

Received: 20.12.2023 **Revised: 15.01.2024** **Accepted: 04.03.2024**

Abstract. Anthrax refers to particularly dangerous infections with high mortality, which, with untimely diagnosis and the absence of etiotropic therapy, can reach 90%, and with the pulmonary form — 100%. According to WHO, from two to twenty thousand cases of anthrax in humans are registered annually in the world, including fatal cases, more often in developing countries. In August 2023, an anthrax outbreak was identified in Kazakhstan. In Russia, over the past 15 years, only about 10–30 cases of this disease in humans have been registered annually, while the last two ones were recorded in March 2023 in Chuvashia. At the same time, the risk of anthrax outbreaks in the country exists due to the large number of soil anthrax foci, both registered and not accounted for, spontaneous sanitation of which cannot be expected. The exposure of such foci can be facilitated by the currently increased risks of man-made and natural disasters, as well as stable trends in increasing the temperature regime. This is confirmed by the outbreak of anthrax in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug in July 2016, the provoking factor of which is considered to be an abnormally high temperature (more than 34 °C for several days). The increased relevance of this disease is also associated with a sharp increase in the threat of bioterrorism in modern conditions, the potential agent of which is the causative agent of anthrax. Due to the high resistance of the pathogen spores in the environment, the aerosol mechanism of disease transmission, the possibility of obtaining antibiotic-resistant strains and strains that cause disease in the immune body, the anthrax causative agent is one of the most likely infectious agents that can be used to create biological weapons.

Keywords: anthrax, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention, anthrax vaccines, biological weapons

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Сибирская язва распространена повсеместно почти по всему земному шару и регистрируется везде, кроме Аляски, Гренландии и островов Северного Ледовитого океана. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мировой уровень заболеваемости людей оценивается от двух до двадцати тысяч случаев в год [7, 9]. В последние десятилетия сибирская язва остается актуальной для развитых стран, в том числе и Российской Федерации [13], где встречается в единичных случаях [14], потенциально возможных в пределах отдельных регионов страны. Так, в России в среднем в год регистрируется около 10–30 случаев сибирской язвы у человека, при этом последние два были зафиксированы в марте 2023 года в Чувашии. В 2023 году случаи сибирской язвы у животных зарегистрированы в пяти субъектах Российской Федерации: в Чувашской Республике, Тамбовской, Рязанской, Воронежской областях и в Республике Тыва. По данным ВОЗ, ежегодно в мире наблюдается 250–300 вспышек сибирской язвы среди животных и около одного миллиона животных погибают. К сибирской язве восприимчивы многие животные, прежде всего травоядные — крупный и мелкий рогатый скот, верблюды, олени (особенно северные), лошади, ослы и др. Заражение животных чаще всего происходит оральным механизмом двумя путями: алиментарным, при поедании инфицированных кормов, в том числе костной муки, травы или почвы, или водным — при водопое из водоемов, загрязненных стоками предприятий, перерабатывающих сырье животного происхождения, или грунтовыми водами, сообщающимися с почвенными очагами сибирской язвы. Обязательным условием при оральном механизме является повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что наблюдается при употреблении грубой пищи или при воспалительных заболеваниях. Реже осуществляется трансмиссивный механизм передачи. Переносчиками могут быть слепни, мухи-жигалки, в ротовом аппарате которых возбудитель сохраняет жизнеспособность до 5–7 дней, комары, мошки, а также различные виды клещей. Для сибирской язвы характерна сезонность, наибольшее число вспышек регистрируется в теплое время года, с мая по сентябрь, при выпасе животных на пастбищах, однако единичные вспышки сибирской язвы возможны и в зимнее время при использовании инфицированных кормов. Больные животные выделяют возбудитель со слюной, мочой, калом, все органы и ткани погибшего от сибирской язвы животного содержат огромное количество бацилл. Так, 1 мл крови таких животных содержит 10^9 микробных клеток. От больных животных и людей, при захоронении трупов погибших животных возбудитель сибирской язвы попадает в окружающую среду, прежде всего в почву. Там он образует споры и может сохраняться на протяжении очень длительного времени, оставаясь высоковирулентным, что определяет стационарность сибирской язвы. В Российской Федерации практически каждый пятый населенный пункт имеет территориальную связь со стационарно неблагополучными по сибирской язве пунктами, на территории которых имеются захоронения трупов животных, павших от сибирской язвы [10].

По показателям эпизоотического процесса сибирской язвы территорию России разделяют на три зоны:

1) зона спорадического проявления — территория севернее 56° широты (Мурманская, Ленинградская, Псковская,

Новгородская и другие области) и восточные районы Забайкалья;

2) зона периодического появления — территория между 56 и 52° широты (Московская, Смоленская, Нижегородская, Иркутская и Кемеровская области, Татарстан и др.);
3) зона устойчивого появления — от 53° широты до южных границ (Курская, Воронежская, Ростовская, Волгоградская и другие области).

В общей структуре заболеваемости сибирской язвы заболевания среди людей составляют 1–2%. Механизмы заражения человека разнообразны: могут осуществляться контактный, оральный, аэрогенный и трансмиссивный механизмы передачи, при этом основным является контактный механизм, который составляет 90–99% всех случаев инфицирования [4, 5]. Как правило, *B. anthracis* попадает на кожные покровы человека при прямом контакте при уходе за больными животными, их убое, разделке туши, а также при соприкосновении с почвой, водой, сырьем животного происхождения и готовыми изделиями из меха, кожи, шерсти, щетины. Описаны случаи заражения при прогулке босиком по зараженной почве, при ударе киркой, загрязненной инфицированной землей, при использовании кисточек для бритья из зараженной щетины, при введении лечебного препарата иглами, загрязненными спорами возбудителя, при ношении меховых, кожаных и шерстяных изделий, инфицированных спорами. Так, во время русско-японской войны (1904–1905 гг.) среди солдат русской армии на Дальнем Востоке была описана вспышка сибирской язвы (около тысячи заболевших), связанная с поставкой овчинных полушубков и папах, зараженных спорами *B. anthracis*. Как уже говорилось, обязательным условием для заражения является нарушение целостности кожных покровов, наличие на коже макро- или микроповреждений. Оральный механизм (алиментарный путь) передачи возможен при употреблении инфицированных мяса и мясопродуктов, молока без достаточной термической обработки. Трансмиссивный механизм передачи осуществляется при укусе кровососущих насекомых. Для аэрогенного механизма передачи, реализуемого воздушно-пылевым путем, необходимо наличие в воздухе аэрозоля спор *B. anthracis*, который создается на предприятиях по обработке сырья животного происхождения, использовании органических удобрений, сборе утильсырья и т.д. Заболеваемость сибирской язвой среди людей носит спорадический характер с отдельными групповыми вспышками, при этом человек является эпидемиологическим тупиком. Как правило, заражение человека от человека не наблюдается, человек не является источником инфекции. Это может быть связано с несколькими причинами: кратковременностью и слабой интенсивностью выделения возбудителя из организма больного, изменением его свойств, отсутствием характерных для заболевания механизмов передачи между людьми. У людей в связи с особенностями их трудовой деятельности и быта можно выделить три типа заболеваний сибирской язвой: профессионально-сельскохозяйственные, которые составляют более 60%, профессионально-индустриальные — около 20% и непрофессиональные (случайно-бытовые) — около 15% [6]. При этом для профессионально-сельскохозяйственного и непрофессионального типов заболевания характерна сезонность: они чаще встречаются в летне-осенний период и совпадают с соответствующими эпизоотиями у домашних животных. Профессионально-индустриальный тип не зависит от времени года. Профессионально-сельскохозяйственный тип сибирской язвы характерен для людей, работающих в общественном животноводстве, из механизмов передачи осуществляется чаще контактный, возможен оральный (алиментарный) путь, редко трансмиссивный. Заражение происходит, как правило, вегетативными формами *B. anthracis*. Последняя вспышка сибирской язвы на Ямале в июле 2016 г. [6, 15] относится к профессионально-сельскохозяйственному типу, так как источником инфекции были олени, и заболели оленеводы и члены их семей.

Профессионально-индустриальный тип характерен для людей, работающих на производствах по переработке сырья животного происхождения. Для этого типа сибирской язвы характерны контактный и аэрогенный механизмы передачи, заражение происходит споровыми формами возбудителя. Впервые этот тип сибирской язвы был описан в середине XIX века в Англии на предприятиях текстильной промышленности, известен также под названиями «болезнь сортировщиков шерсти», «болезнь тряпичников». Последняя была распространена в России у сборщиков свалочного тряпья, загрязненного выделениями и навозом животных. Непрофессиональный тип наблюдается: у людей, имевших контакт с больным животным в частном секторе или случайно; при употреблении в пищу инфицированного мяса или продуктов, загрязненных почвой, содержащей споры; при использовании меховых и других изделий.

В Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.7.2629-10 «Профилактика сибирской язвы» даются определения следующих понятий, важных для проведения эпидемиологического надзора и проведения противосибиреязвенных мероприятий: эпизоотический очаг, эпидемический очаг, стационарно неблагополучный пункт, почвенный очаг и угрожаемая территория:

«**Эпизоотический очаг** — место нахождения источника или факторов передачи возбудителя инфекции в тех границах, в которых возможна передача возбудителя восприимчивым животным или людям (участок пастбища, водопой, животноводческое помещение, предприятие по переработке продукции животноводства и другие).

Эпидемический очаг — территория, на которой зарегистрирован случай или случаи заболевания людей.

Стационарно неблагополучный пункт — населенный пункт, животноводческая ферма, пастбище, урочище, на территории которого обнаружен эпизоотический очаг независимо от срока давности его возникновения.

Почвенный очаг — скотомогильник, биотермическая яма и другие места захоронения трупов животных, павших от сибирской язвы.

Угрожаемая территория — животноводческие хозяйства, населенные пункты, административные районы, где имеется угроза возникновения случаев заболевания животных или людей сибирской язвой».

В настоящее время в России зарегистрировано 8 тысяч сибиреязвенных скотомогильников, на самом же деле цифры официальной статистики сильно занижены, так как во многих районах существует большое количество неучтенных скотомогильников. В РФ насчитывается более 35 тысяч стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов [4, 8] с почвенными ее очагами, большинство из них расположено в Сибири и на юге России. Населенный пункт, в котором однажды возникло заболевание человека или животного, считается постоянно неблагополучным по сибирской язве. Таким образом, основными источниками инфекции для человека являются организм больного животного и почвенные очаги сибирской язвы. В настоящее время проводится массовая вакцинация животных, поэтому роль почвенных очагов сибирской язвы в поддержании *B. anthracis* как вида в природе играет решающую роль. В естественных условиях они санируются крайне медленно, факторами, способствующими санации, являются инсоляция, антагонизм микроорганизмов, бактерицидное действие некоторых растений. В связи с этим очень важными представляются изучение и анализ сибиреязвенных почвенных очагов в зависимости от почвенно-биоклиматических и географических факторов и проблема их деконтаминации.

Для деконтаминации почвенных очагов используют различные химические препараты, наиболее эффективными оказались сухая хлорная известь, смешанная с почвой в соотношении 1:10 и смоченная затем водой, и 5% формальдегид при двукратной обработке (остров Грюинард — Gruinard). Имеются перспективы применения биологических методов обеззараживания почвенных очагов. Для этого могут использоваться микробы — антагонисты возбудителя сибирской язвы. К ним относятся актиномицеты, *B. subtilis, B. mesentericus, B. mycoides*. Возможно использование специфических сибиреязвенных бактериофагов, однако в природе встречаются устойчивые к ним штаммы *B. anthracis*. Во Всероссийском НИИ ветеринарной санитарии, гигиены и экологии разработан метод деконтаминации сибиреязвенных скотомогильников путем выжигания, который широко применяется в Канаде [6, 8].

ПАТОГЕНЕЗ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Входными воротами при сибирской язве чаще всего являются микроповреждения кожи, реже возбудитель может попадать в организм через поврежденную слизистую ЖКТ или через эпителий верхних дыхательных путей (рис. 1). Важным фактором в развитии инфекции является форма возбудителя, попавшая в организм (споровая или вегетативная). Некоторое время после проникновения в организм споры ведут себя как инертные тела (в частности, не способны к адгезии), при этом они захватываются макрофагами и доставляются ими в регионарные лимфатические узлы, где споры могут выявляться уже через 4–5 часов после заражения. Далее начинается процесс прорастания спор в вегетативные клетки, который может происходить как в месте внедрения, так и в региональных лимфоузлах. В макрофагах вегетативные клетки делятся, у них образуются капсулы, что способствует их быстрому выходу из фагоцитов с последующим размножением в лимфатической системе, при этом капсула препятствует фагоцитозу вегетативных форм. Размножение возбудителя в области входных ворот и региональных лимфоузлов и выработка им экзотоксина являются причиной нарушения проницаемости сосудов, нарушения микроциркуляции, местного серозно-геморрагического отека, воспаления, некроза и потери чувствительности в воротах инфекции.

При наиболее часто встречающейся кожной форме в глубоких слоях дермы образуется очаг геморрагически-некротического воспаления с бурым пигментом (гемосидерином) и развивается региональный лимфаденит. При алиментарном пути заражения внедрение *B. anthracis* возможно на всем протяжении ЖКТ, чаще это происходит в тонком кишечнике, при этом важным фактором является наличие микроповреждений эпителия кишечника в результате воспалительных заболеваний. При аэрогенном механизме заражения споры захватываются альвеолярными макрофагами, которые переносят их в трахеобронхиальные и медиастинальные лимфатические узлы, где они прорастают в течение 1–3 дней (или сохраняются в альвеолах или лимфоузлах до 60 дней), нарушают их барьерную функцию и проникают в кровеносное русло. В результате продукции экзотоксина развиваются отек и некротические изменения, геморрагический медиастинит и плеврит с последующей генерализацией процесса и возникновением вторичной геморрагической сибиреязвенной пневмонии с дальнейшим смертельным исходом. При всех формах заражения при генерализации процесса возможно развитие сибиреязвенного сепсиса, который может быть первичным и вторичным. Характерно формирование септических очагов в разных органах и тканях с острым серозно-геморрагическим, геморрагическим, реже — фибринозно-геморрагическим воспалением, замещением лимфоидной ткани в селезенке и лимфоузлах макрофагами и незавершенным фагоцитозом возбудителя. Нарастающая токсинемия приводит к синтезу большого количества провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и других, и вызывает повышение проницаемости сосудов, развитие геморрагических проявлений, отека и гемостаза в органах и тканях. Все это в итоге может привести к развитию инфекционно-токсического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и к гибели больного.

Таким образом, в патогенезе сибирской язвы наибольшая роль принадлежит действию токсина *B. anthracis*, при этом септическое течение может возникнуть или как результат первичной генерализации, или как осложнение локальной формы с развитием вторичной генерализации.

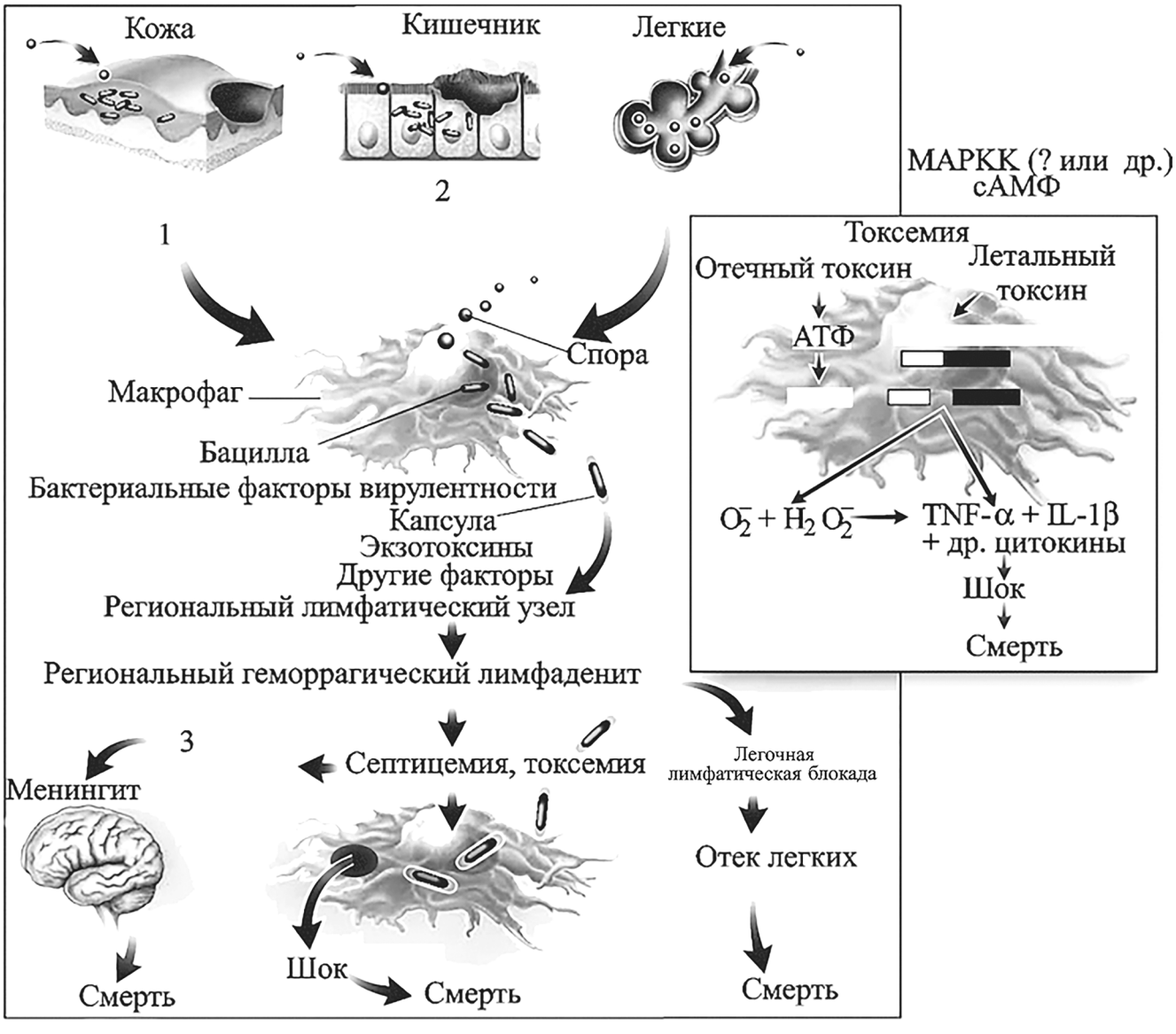


Рис. 1. Патогенез сибиреязвенной инфекции у млекопитающих (Супотницкий, http://supotnitskiy.ru/book/book4-2-2.htm): 1 — низкоуровневое прорастание и рост в участке инфицирования ведут к локальному отеку и некротическому поражению кожи; 2 — низкоуровневое прорастание и рост в участке инфицирования ведут к массивному выпоту, отеку слизистой и некротическому поражению кишечника; 3 — лимфогенное и гематогенное распространение *B. anthracis*. MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) — митоген-активированный белок киназы киназы; TNF — фактор некроза опухолей; IL — интерлейкин (Dixon T.D. et al., 1999)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Продолжительность инкубационного периода при сибирской язве может составлять от нескольких часов до 14 дней (чаще 2–3 дня). При заражении вегетативными формами инкубационный период обычно короткий, при заражении споровыми формами — более продолжительный. При контактном пути передачи и кожной форме заболевания инкубационный период составляет 2–14 дней, при аэрогенном и алиментарном заражении может сокращаться до нескольких часов. Выделяют кожную, ингаляционную (легочную), гастроинтестинальную (кишечную) и септическую формы сибирской язвы, последняя может быть первичной и вторичной (рис. 2). В международную классификацию болезней (МКБ-10) включены кожная форма (A22.0), легочная форма (A22.1), желудочно-кишечная форма (A22.2), сибиреязвенная септицемия (A22.7), другие формы сибирской язвы (A22.8) и сибирская язва неуточненная (A22.9).

Чаще всего встречается кожная форма, которая составляет 95–99% всех случаев сибирской язвы. В большинстве случаев поражается кожа верхних конечностей (около 50% всех случаев) и головы (20–30%), реже — туловища (3–6%)

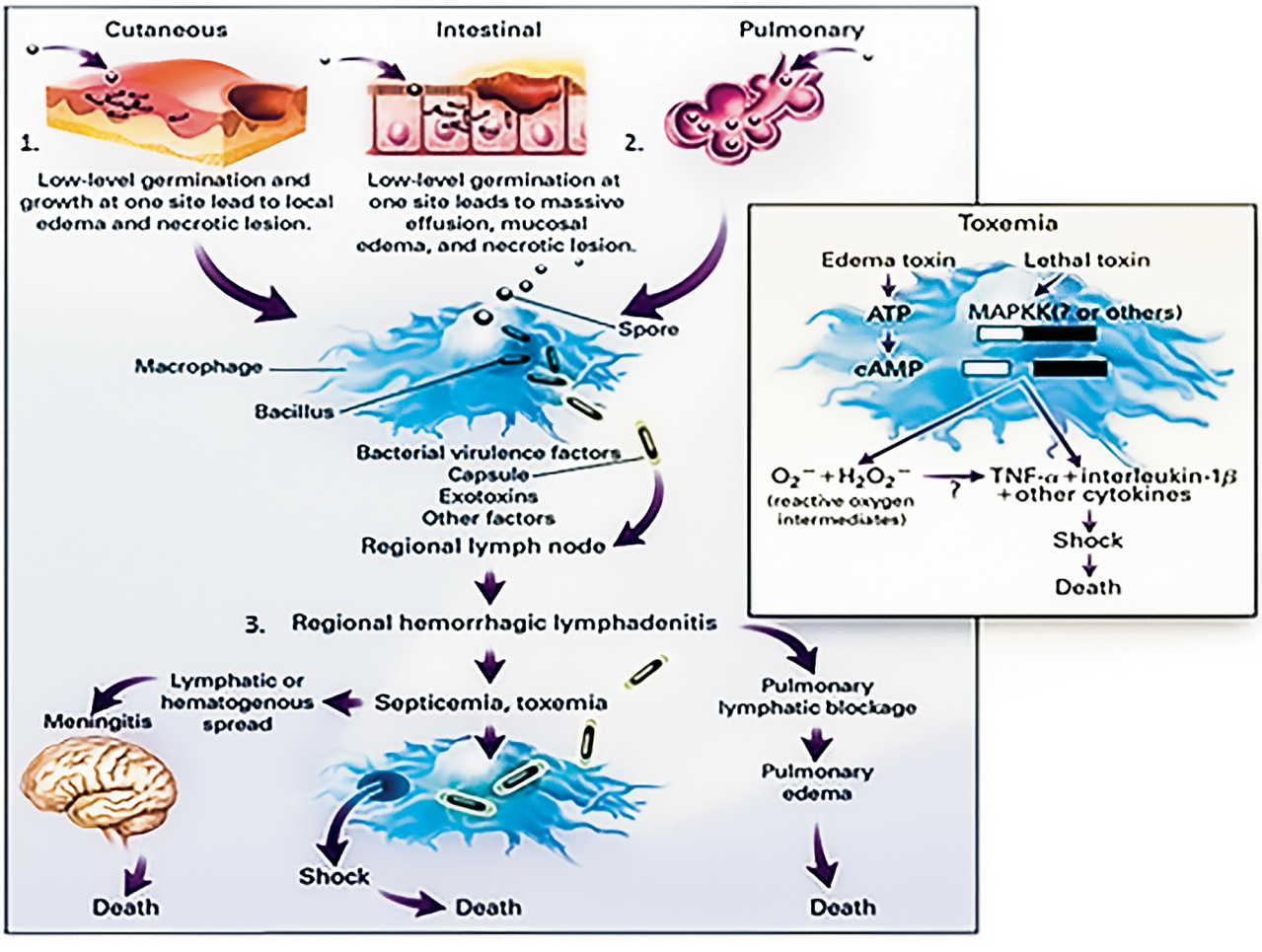


Fig. 1. **Pathogenesis of anthrax infection in mammals (Supotnitskiy, http://supotnitskiy.ru/book/book4-2-2.htm): 1 — low-level germination and growth at the site of infection lead to local swelling and necrotic skin lesions; 2 — low-level germination and growth in the site of infection lead to massive effusion, swelling of the mucous membrane and necrotic lesions of the intestine; 3 — lymphogenous and hematogenous spread of *B. anthracis*. MAPKK — mitogen-activated protein kinase kinase; TNF — tumor necrosis factor; IL — interleukin (Dixon T.D., et al., 1999)**

и ног (1–2%), при этом страдают в основном открытые участки кожи. Кожную форму принято подразделять на карбункулезную (составляет 99,1% случаев кожных проявлений), эдематозную (0,4%), буллезную (0,4%), эризипелоидную или рожистоподобную (0,1%). Уже к концу первых суток развивается выраженный интоксикационный синдром, продолжающийся 5–7 дней: лихорадка с повышением температуры до 38–40 °C, озноб, головная боль, слабость, расстройство сна, снижение аппетита. Сначала в месте внедрения возбудителя образуется красноватое зудящее пятно, похожее на укус насекомого (рис. 3). Пятно через несколько часов переходит в папулу, далее в везикулу диаметром 2–3 мм, содержащую серозную, затем кровянистую жидкость. Везикула либо при расчесывании, либо самопроизвольно вскрывается, при этом образуется язвочка с темно-коричневым или черным дном и приподнятыми краями, окруженная венчиком вторичных пустул, за счет которых она увеличивается. Кожа вокруг язвы отечна и гиперемирована.

Рис. 2. **Формы сибирской язвы (составлено авторами)**

Fig. 2. **Forms of the anthrax (compiled by the authors)**

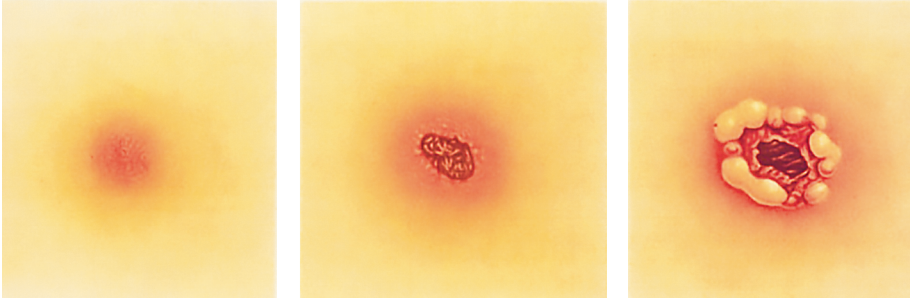


Рис. 3. Образование сибиреязвенного карбункула. (URL: redkie-bolezni.com)

Fig. 3. Anthrax carbuncle formation. (URL: redkie-bolezni.com)

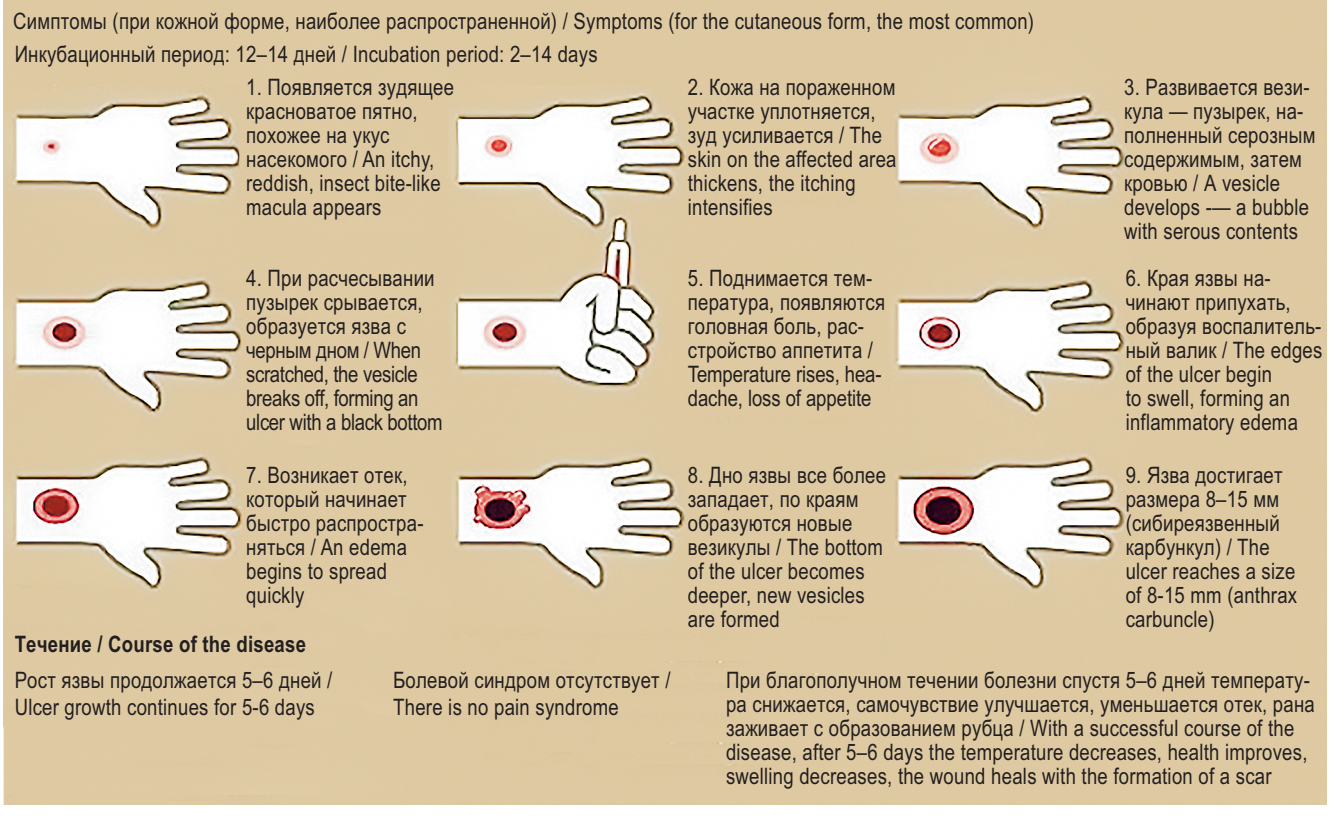


Рис. 4. Развитие симптомов при кожной форме сибирской язвы

Fig. 4. Development of clinical manifestations in cutaneous anthrax

Через сутки язва достигает размера 8–15 мм. Одновременно с увеличением размеров язвочки происходит увеличение и уплотнение региональных лимфатических узлов, которые сохраняют подвижность и безболезненность. Через 2–3 недели вследствие некроза центральная часть язвы превращается в безболезненный плотный струп, который быстро чернеет и увеличивается в размерах (рис. 4). Струп возвышается над поверхностью кожи, окружен выраженной зоной гиперемии и выглядит как черный уголек на красном фоне («уголь в огне»), что и послужило основанием для названия заболевания — антракс (уголь). Между черным струпом и красной зоной имеется желтоватая кайма, что делает язву трехцветной (рис. 5). К четвертой неделе происходит отторжение струпа и образование кратерообразной язвы с гранулирующим дном и гнойным отделяемым; в дальнейшем происходит ее вторичное рубцевание.

Обычно образуется один карбункул, но их может быть несколько, иногда количество их может достигать 10–20 и более, размеры карбункулов могут колебаться от нескольких миллиметров до десяти сантиметров в диаметре. Главным отличительным признаком сибиреязвенного карбункула является отсутствие болезненности в зоне некроза, практически безболезненна также зона отека. Для эдематозной формы характерно развитие обширного отека без видимого карбункула, при буллезной сразу образуются пузыри с геморрагическим содержимым, при эризипелоидной развивается эритема

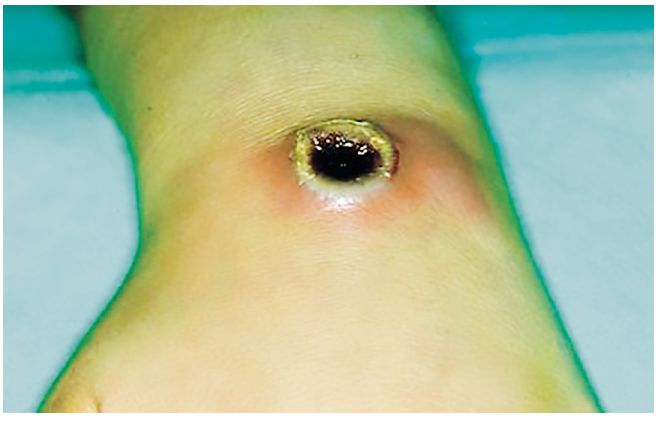


Рис. 5. Сибиреязвенный карбункул. (URL: www.sibmedport.ru)
Fig. 5. Anthrax carbuncle. (URL: www.sibmedport.ru)

с беловатыми пузырями, после вскрытия которых образуются неглубокие быстро подсыхающие язвы. Летальность при кожной форме при отсутствии лечения может доходить до 20%, при лечении же снижается до 2–3%. Для кишечной формы сибирской язвы характерна общая интоксикация, острая режущая боль в эпигастральной области, рвота и понос с примесью крови. Язык сухой и обложен белым налетом. Легочная форма сибирской язвы протекает очень тяжело. На фоне высокой температуры появляются боли при дыхании, цианоз, одышка, хрипы, кашель с пенистой кровавой мокротой. Увеличение перибронхиальных лимфатических узлов препятствует оттоку лимфы и провоцирует отек легких. Характерным является очень быстрое ухудшение состояния больного и нарастание изменений в легких. Смертность даже при лечении составляет до 90% случаев. Септическая или генерализованная форма встречается редко. Для нее характерно снижение температуры тела, развитие инфекционно-токсического шока, гипоксии, ацидоза, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома, смерть наступает на 2–3-й день при явлениях острого коллапса.

ВОЗБУДИТЕЛЬ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОРУЖИЕ

Терроризм в настоящее время является одной из самых острых и актуальных проблем, приобретая в современном мире глобальный, международный характер [6, 17]. Весьма заманчивым для многочисленных террористов является использование биологического оружия, которое представляет собой не меньшую опасность, чем другие виды оружия массового поражения. Появилось понятие биотерроризма, то есть угрозы применения средств массового поражения биологической (бактериологической) природы в террористических целях. В настоящее время насчитывается не менее 40 инфекционных агентов, которые могут быть использованы в качестве биологического оружия. Среди них наибольшую угрозу представляют несколько возбудителей, в том числе возбудитель сибирской язвы.

Последний отвечает большинству требований, предъявляемых к потенциальному агенту биологического оружия: он поражает человека и животных, оказывает быстрое действие, обладает высокой вирулентностью, крайне устойчив во внешней среде, проникает в организм различными путями, легко культивируется в лабораториях, возможна селекция устойчивых к антибиотикам штаммов. Наиболее вероятным способом применения такого оружия является распыление аэрозоля, содержащего споры, что приведет к преобладанию легочной формы заболевания с высокой летальностью. Согласно определенным расчетам, при распылении сибиреязвенных спор на площади 20 км² в течение 2 часов над городом с пятимиллионным населением риску заражения будет подвергнуто 500 тысяч человек, при этом прогнозируемое число заболевших может составить 250 тысяч человек, из них со смертельными исходами — 125 тысяч [6].

Первое серьезное использование *B. anthracis* в качестве биологического оружия было проведено националистами против аборигенов ЮАР и Родезии (Зимбабве) для подавления освободительного движения в 1978–1980 годах. Произошедшая в апреле 1979 года крупная вспышка сибирской язвы в Свердловской области была связана, по основной версии, с аварийным выбросом спор возбудителя из лаборатории военного городка (Свердловск-19) через поврежденные фильтры, по другой версии — с вражеской диверсией. В пользу последней говорит тот факт, что зарубежные радиостанции сообщили об эпидемии именно сибирской язвы 5 апреля, в то время как первый диагноз был поставлен 10 апреля [16]. По официальным данным, за все время эпидемии погибли 64 человека, по неофициальным — более тысячи.

В 1993 году японской сектой Аум Синрике была предпринята попытка биотеррора распространением *B. anthracis* в офисах, которая, к счастью, оказалась безуспешной. По состоянию на 2001 год как минимум 17 стран уже располагали готовым бактериологическим оружием. Постоянно ведутся разработки новых генетически модифицированных штаммов *B. anthracis* с повышенной вирулентностью, полиантибиотикорезистентностью, способностью вызывать заболевание в иммунном организме (такие культуры называются вакцинорезистентными); проводятся работы по встраиванию генов, кодирующих синтез сибиреязвенного токсина, в геном других микроорганизмов, например *B. cereus* и *B. thuringiensis*, эффективные вакцины против которых отсутствуют.

В сентябре 2001 года в США был предпринят акт биотерроризма рассылкой почтовых отправлений, содержащих споры возбудителя сибирской язвы, в результате чего 22 человека заболели (11 из них — кожной формой сибирской язвы и 11 — легочной), 5 человек погибли. Это сделало очевидной потенциальную опасность применения *B. anthracis* в качестве агента биотерроризма и привлекло повышенное внимание к проблеме, в результате чего были разработаны эффективные методы лечения, профилактики и экспресс-диагностики сибирской язвы. В 2001 году только на изучение генома *B. anthracis* одним из научных центров

США было выделено 200 тысяч долларов. Однако опасными являются не только акты биотерроризма, но и халатное отношение при работе с особо опасными возбудителями в специализированных лабораториях. После событий 2001 года под предлогом борьбы с биотерроризмом в США и других странах были созданы многочисленные центры биологических исследований — лаборатории по предотвращению биотерроризма. По состоянию на 2006 год только в США официально насчитывалось более 400 таких учреждений, осуществляющих секретные программы Пентагона. В июне 2014 года в государственной лаборатории по предотвращению биотерроризма в Атланте (США) с *B. antrhacis* работали в обычной, не предназначенной для работы с особо опасными возбудителями, лаборатории, при этом исследуемые образцы не были нейтрализованы, что подвергло угрозе заражения 75 человек, находящихся в лаборатории. В мае 2015 года из военной лаборатории при полигоне в штате Юта, США, в результате преступной халатности **обычной почтой** в 24 лаборатории 11 штатов, а также в 5 стран (Южная Корея, Австралия, Канада, Великобритания, Япония) были отправлены живые споры *B. antrhacis* (всего 68 посылок).

Таким образом, подобные лаборатории сами могут становиться источником новых угроз распространения возбудителя, причем в мировом масштабе.

ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Для эффективной терапии сибирской язвы необходима постановка диагноза в кратчайшие сроки, однако врачам редко приходится сталкиваться с этой инфекцией, что снижает их настороженность в ее отношении. При кожной форме инфекции в 10–40% случаев больным ставят диагнозы «карбункул», «фурункул», «укус насекомого» и другие похожие и отправляют на хирургическое лечение. Значительную сложность представляет распознавание генерализованных форм сибирской язвы. При малейшем подозрении на сибирскую язву необходимо проведение лабораторной диагностики [1, 3, 12], которая осуществляется в строгом соответствии с действующими инструкциями и правилами (методические указания МУК 4.2.2413-08, МУК 4.2.2941-11). Для нее используются микроскопический, бактериологический, биологический методы, серодиагностика, аллергодиагностика и молекулярно-биологические методы [11], в частности методы молекулярного типирования [2, 5]. Данные микробиологические методы позволяют подтвердить этиологию заболевания, в то время как биохимические дают возможность оценить степень ее тяжести. Для прямых методов диагностики сибирской язвы (микроскопического, бактериологического, биологического методов и экспресс-диагностики) исследуемым материалом являются содержимое везикул, карбункула, отторгнутый струп, мокрота, фекалии, кровь, спинномозговая жидкость, секционный материал. Материалы от трупов следует брать и исследовать как можно раньше после смерти, так как там быстро развивается посторонняя микрофлора, что затрудняет выделение чистой культуры. Забор клинического материала производят в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в защитной одежде при поступлении больного до начала антибиотикотерапии согласно МУК 4.2.2941-11, для этого используют специальный комплект — «укладку универсальную для забора материала от людей и из объектов окружающей среды для исследования на особо опасные инфекционные болезни». Персонал лабораторий должен быть обеспечен спецодеждой и средствами индивидуальной защиты для проведения работ с микроорганизмами II группы патогенности.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Комплексная терапия больных сибирской язвой включает два основных направления: этиотропную антимикробную и специфическую антитоксическую терапию и неспецифическую симптоматическую и противошоковую терапию. Для лечения сибирской язвы в России используются следующие антибактериальные препараты: бета-лактамы (бензилпенициллин, ампициллин), тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин), рифампицин. До недавнего времени основным препаратом для лечения сибирской язвы являлся пенициллин, однако в настоящее время в связи с появлением штаммов, продуцирующих бета-лактамазы, его следует использовать только при подтвержденной к нему чувствительности. К препаратам резерва относятся аминогликозиды (гентамицин, амикацин, сизомицин), так как резистентность к антибиотикам этой группы развивается медленно. Возможно применение как отдельных препаратов, так и их комбинаций, например пенициллина и тетрациклина, ципрофлоксацина и рифампицина. Использование антибиотиков наиболее эффективно при кожной форме сибирской язвы, при септической форме рекомендуется применять комбинации препаратов. Во всех случаях лечение следует начинать как можно раньше от появления первых клинических симптомов заболевания. При развитии сепсиса и токсинемии применение антимикробных препаратов может быть неэффективным и даже ухудшить состояние больного из-за гибели микробов и освобождения большого количества еще не успевшего выйти из клеток экзотоксина. Для нейтрализации токсина при среднетяжелом и тяжелом течении сибирской язвы требуется введение больших доз противосибиреязвенного лошадиного иммуноглобулина, который содержит активные гамма- и бета-глобулиновые фракции, выделенные из сыворотки крови гипериммунизированных лошадей. Помимо нейтрализации токсина, препарат ингибирует прорастание спор и образование капсул (угнетение синтеза глутаминполипептида). В последнее время использование сибиреязвенного иммуноглобулина прекращено в связи с часто развивающимися аллергическими реакциями. Разрабатываются противосибиреязвенный человеческий иммуноглобулин, иммуноглобулин на основе Fab-фрагментов, препараты на основе моноклональных антител к протектив-

ному антигену, летальному фактору и полиглутаминовой капсуле *B. anthracis*, ингибиторов клеточных рецепторов протективного антигена и другие.

Неспецифическая профилактика сибирской язвы у людей включает комплекс ветеринарных и медико-санитарных мероприятий (Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.2629-10). В них входит:

- вакцинация восприимчивых животных, которая является эффективной, но не обеспечивает полной элиминации возбудителя из-за его длительного сохранения в почве;
- выявление, учет и ликвидация сибиреязвенных очагов;
- санитарно-эпидемиологический контроль в неблагополучных по сибирской язве пунктах, а также при заготовке, обработке, транспортировке и хранении сырья животного происхождения;
- профилактическая, текущая и заключительная дезинфекция, сжигание, а не захоронение трупов зараженных животных и сырья,
- санитарно-просветительная работа с населением и т.п.

Экстренная профилактика проводится при появлении случаев сибирской язвы среди животных или людей, а также при угрозе аэрозольного заражения при биотерроризме. Ее проводят в зоне возникновения активного очага сибирской язвы при помощи антибиотиков разных групп не позднее пяти дней после возможного заражения — контакта с инфицированными животными или продуктами животноводства. К применению рекомендованы рифампицин, доксициклин, ампициллин, оксациллин, ципрофлоксацин перорально; гентамицин внутримышечно в максимальных дозах в течение пяти дней. Может использоваться также лошадиный иммуноглобулин противосибиреязвенный: взрослым в дозе 20–25 мл, подросткам от 14 до 17 лет — 12 мл, детям — 5 мл (методические рекомендации МР 0100/3556-04-34).

Оптимальная продолжительность экстренной профилактики при подозрении на аэрогенное инфицирование сибирской язвой точно не определена. В 2001 году в США людям, подвергнувшимся риску такого заражения, была проведена экстренная профилактика курсом антимикробного препарата (ципрофлоксацина, доксициклина или амоксициллина) в течение 60 дней, для чего было использовано 3,75 млн таблеток. Необходимость длительной превентивной антибиотикотерапии связана с эффектом отсроченного прорастания спор в легких. Споры могут длительно, на протяжении нескольких недель (до 8 недель и более) персистировать в альвеолах, в то время как антибиотики активны только в отношении вегетативных клеток и прорастающих спор.

Для заблаговременной профилактики сибирской язвы используются вакцины (формируют иммунитет продолжительностью до одного года). В настоящее время в России зарегистрированы и используются две вакцины:

1) вакцина сибиреязвенная живая сухая для подкожного и скарификационного применения, содержит живые споры вакцинного штамма СТИ (по названию Санитарно-технического института, в котором была разработана вакцина);
2) вакцина сибиреязвенная комбинированная жидкая для подкожного применения, содержит смесь живых спор вакцинного штамма СТИ-1 и очищенного концентрированного протективного сибиреязвенного антигена, адсорбированного на гидроокиси алюминия.

Разработана также вакцина для аэрозольного применения.

К контингентам риска, подлежащим профилактическим прививкам, относятся:

- зооветработники и другие лица, профессионально занятые предубойным содержанием скота, а также убоем, снятием шкур и разделкой туш;
- лица, занятые сбором, хранением, транспортировкой и первичной переработкой сырья животного происхождения;
- сотрудники лабораторий, работающие с материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем сибирской язвы;
- лица, выполняющие определенные работы на энзоотичных по сибирской язве территориях (сельскохозяйственные, агро- и гидромелиоративные, строительные и другие работы, связанные с выемкой и перемещением грунта; заготовительные, промысловые, геологические, изыскательные, экспедиционные);
- военнослужащие при наличии эпидемиологических показаний.

За рубежом используются химические вакцины на основе протективного антигена, вырабатываемого бескапсульным непротеолитическим авирулентным штаммом *B. anthracis*, адсорбированного на гидроокиси алюминия или квасцах. Наиболее известными вакцинами из этой группы являются американская вакцина AVA — Anthrax Vaccine Adsorbed (бескапсульный штамм V770-NP1-R) и английская AVP — Anthrax Vaccine Precipitated (авирулентный штамм Sterne 34F2) с увеличенным на 30% количеством летального фактора.

Существующие вакцины, несмотря на эффективность, имеют ряд недостатков, что вызывает необходимость проведения дополнительных работ по их совершенствованию, направленных на повышение иммуногенности и снижение реактогенности. Для повышения иммуногенности рекомбинантных вакцин предлагается использовать для их создания *B. subtilis*, *B. brevis* и другие, синтезирующие капсульные полипептиды *B. anthracis*. Разрабатываются вакцины на основе рекомбинантной ДНК, поливалентные вакцины, в том числе и от сибирской язвы, и др. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в полноценной химической вакцине должны быть антигены, направленные на выработку в организме антиспорового, антикапсульного и антитоксического иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях сибирская язва сохраняет глобальный нозоареал и продолжает оставаться актуальной проблемой для многих стран, в том числе и Российской Федерации. Вакцинация восприимчивых животных не обеспечивает элиминации

возбудителя из объектов окружающей среды. Непредсказуемое по длительности выживание спор *B. anthracis* в почве позволяет возбудителю сохранять не только жизнеспособность, но и вирулентность. На территории страны сохраняются гиперэндемичные очаги, активация которых может произойти как в результате стихийных бедствий и климатических изменений, так и антропогенного воздействия и техногенных катастроф. Не следует забывать и об угрозе завоза инфицированного сырья животного происхождения на территорию страны из стран ближнего зарубежья, а также возрастании угрозы биотерроризма. Тревогу вызывает появление в природе не только антибиотикорезистентных, но и вакцинорезистентных штаммов *B. anthracis*. Все это свидетельствует о необходимости создания комплексной программы по борьбе с сибирской язвой, направленной на совершенствование методов ее диагностики, лечения и профилактики, а также выявление и санацию почвенных очагов сибирской язвы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Гончарова Ю.О., Бахтеева И.В., Миронова Р.И. и др. Мультилокусное сиквенс-типирование штаммов сибиреязвенного микроба, выделенных на территории России и сопредельных государств. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 1: 95-102.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
4. Дугаржапова З.Ф., Чеснокова М.В., Иванова Т.А. и др. Совершенствование методических подходов к обследованию сибиреязвенных захоронений и скотомогильников. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 4: 41–7.
5. Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Писаренко С.В. и др. Новые генетические маркеры для молекулярного типирования штаммов Bacillus anthracis. Проблемы особо опасных инфекции. 2019; 3: 43–50.
6. Козлова Н.С. Зоонозы: сибирская язва. СПб.; 2017.
7. Козлова Н.С., Гладин Д.П., Королюк А.М., Баранов И.А. Сибирская язва: биологические особенности возбудителя. Russian Biomedical Research. 2023; 8(2): 112–8.
8. Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Кравченко Т.Б. и др. Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика, лечение. Оболенск; 2008.
9. Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А., Водяницкая С.Ю. Сибирская язва в мире, странах СНГ и Российской Федерации. Медицинский вестник юга России. 2017; 8(3): 17–22.
10. Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А, Водяницкая С.Ю. и др. Результаты комплексной оценки территории Ростовской области по сибирской язве по степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности. Медицинский вестник юга России. 2017; 8(4): 93–8.
11. Низкородова А.С., Мальцева Э.Р., Бердыгулова Ж.А. и др. Детекция Bacillus anthracis по генам профага lambda_Ba03 посредством ПЦР в реальном времени. Проблемы особо опасных инфекции. 2022; 3: 170–2.
12. Порядок организации и проведения лабораторной диагностики сибирской язвы для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней. МУК 4.2.2941—11. М.; 2011.
13. Раичич С.Р., Сабурова С.А., Шабейкин А.А. и др. Оценка ситуации по сибирской язве на основе ранжирования территорий по степени риска. Проблемы особо опасных инфекции. 2020; 4: 125–32.
14. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К. и др. Эпидемиологическая и эпизоотологическая обстановка по сибирской язве в мире в 2021 г., прогноз на 2022 г. в Российской федерации. Проблемы особо опасных инфекции. 2022; 1: 64–70.
15. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Милова И.В. и др. Сибирская язва в республике Татарстан (1920–2020 гг.). Проблемы особо опасных инфекции. 2022; 3: 129–36.
16. Супотницкий М.В. Биологическая война. М.: Русская панорама, Кафедра; 2013.
17. Wagar E. Bioterrorism and the Role of the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(1): 175–89. doi:10.1128/CMR.00033-15.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A. N., Andreev V. A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Goncharova Yu.O., Bahteeva I.V., Mironova R.I. i dr. Mul'tilokusnoe sikvens-tipirovanie shtammov sibiriyazvennogo mikroba, vydelennyh na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv. [Multilocus sequence typing of anthrax microbe strains isolated on the territory

of Russia and neighboring countries]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2021; 1: 95–102. (in Russian).
3. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ.; 2003. (in Russian).
4. Dugarzhapova Z.F., Chesnokova M.V., Ivanova T.A. i dr. Sovershenstvovanie metodicheskih podhodov k obsledovaniyu sibireyazvennyh zahoronenij i skotomogil'nikov. [Improving methodological approaches to the examination of anthrax burials and cattle burial grounds]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2019; 4: 41–7. (in Russian).
5. Eremenko E.I., Ryazanova A.G., Pisarenko S.V. i dr. Novye geneticheskie markery dlya molekulyarnogo tipirovaniya shtammov Vacillus anthracis. [New genetic markers for molecular typing of Bacillus anthracis strains]. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2019; 3: 43–50. (in Russian).
6. Kozlova N.S. Zoonozy: sibirskaya yazva. [Zoonoses: anthrax]. Sankt-Peterburg; 2017. (in Russian).
7. Kozlova N.S., Gladin D.P., Korolyuk A.M., Baranov I.A. Sibirskaya yazva: biologicheskie osobennosti vozbuditelya. [Anthrax: biological features of the pathogen]. Russian Biomedical Research. 2023; 8(2): 112–8. (in Russian).
8. Marinin L.I., Onishchenko G.G., Kravchenko T.B. i dr. Sibirskaya yazva cheloveka: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika, lechenie. [Human anthrax: epidemiology, prevention, diagnosis, treatment]. Obolensk; 2008. (in Russian).
9. Logvin F.V., Kondratenko T.A., Vodyanickaya S.Yu. Sibirskaya yazva v mire, stranah SNG i Rossijskoj Federacii. [Anthrax in the world, CIS countries and the Russian Federation]. Medicinskij vestnik yuga Rossii. 2017; 8(3): 17–22. (in Russian).
10. Logvin F.V., Kondratenko T.A, Vodyanickaya S.Yu. i dr. Rezul'taty kompleksnoj ocenki territorii Rostovskoj oblasti po sibirskoj yazve po stepeni epizootologo-epidemiologicheskoj opasnosti. [Results of a comprehensive assessment of the territory of the Rostov region for anthrax according to the degree of epizootological and epidemiological danger]. Medicinskij vestnik yuga Rossii. 2017; 8(4): 93–8. (in Russian).
11. Nizkorodova A.S., Mal'ceva E.R., Berdygulova Zh.A. i dr. Detekciya Vacillus anthracis po genam profaga lambda_Ba03 posredstvom PCR v real'nom vremeni. [Detection of Bacillus anthracis by the genes of the lambda_Ba03 prophage using real-time PCR]. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2022; 3: 170–2. (in Russian).
12. Poryadok organizacii i provedeniya laboratornoj diagnostiki sibirskoj yazvy dlya laboratorij territorial'nogo, regional'nogo i federal'nogo urovnej. [The procedure for organizing and conducting laboratory diagnostics of anthrax for laboratories at the territorial, regional and federal levels]. MUK 4.2.2941—11. Moskva; 2011. (in Russian).
13. Raichich S.R., Saburova S.A., Shabejkin A.A. i dr. Ocenka situacii po sibirskoj yazve na osnove ranzhirovaniya territorij po stepeni riska. [Assessment of the anthrax situation based on ranking territories by risk level]. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2020; 4: 125–32. (in Russian).
14. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K. i dr. Epidemiologicheskaya i epizootologicheskaya obstanovka po sibirskoj yazve v mire v 2021 g., prognoz na 2022 g. v Rossijskoj federacii. [Epidemiological and epizootological situation regarding anthrax in the world in 2021, forecast for 2022 in the Russian Federation]. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2022; 1: 64–70. (in Russian).
15. Savickaya T.A., Trifonov V.A., Milova I.V. i dr. Sibirskaya yazva v respublike Tatarstan (1920–2020 gg.). [Anthrax in the Republic of Tatarstan (1920–2020)]. Problemy osobo opasnyh infekcii. 2022; 3: 129–36. (in Russian).
16. Supotnickij M.V. Biologicheskaya vojna. [Biological warfare]. Moskva: Russkaya panorama, Kafedra Publ.; 2013. (in Russian).
17. Wagar E. Bioterrorism and the Role of the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(1): 175–89. DOI:10.1128/CMR.00033.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research»** (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометкой «для Russian Biomedical Research» или через сайт https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research.

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках.

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с прописных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — Имя Отчество Фамилия (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, ORCID, SPIN-код, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки. Резюме, ключевые слова и название статьи также заполняются онлайн.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» бланк ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно скачать (https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, Бланк экспертного заключения).

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный

адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать
НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID, SPIN-код. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт http://www.translit.ru.
- Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.
  Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.
  Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. **Объем текста авторского резюме** определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.
- Ключевые слова (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки, все надписи, а также текст таблиц должны иметь перевод).
  В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.
  Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «…как показано на рисунке 1…») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени (r=0,41) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов, переводов заго-

ловков таблиц, подрисуночных подписей, надписей на рисунках, текста таблиц и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Редакция оставляет за собой право осуществления литературного и технического редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обусловливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: http://www.biomedcentral. com/1471–2393/10/47/ (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY:Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; l06(2,pt l): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS

AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте http://www.translit.ru можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.;1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s»ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен

по: http://www.dnatechnology.ru/ files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICh i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d-4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
Etc.

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии. Пример:

Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. (In Russian) EDN: CXRCMN DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru
Сайты журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research