

ISSN 2658-6584
eISSN 2658-6576

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2024
Volume 9
2

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2024, VOLUME 9, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Глебович Васильев, д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наталья Рафаиловна Карелина, д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Мария Александровна Пахомова
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Галина Александровна Афанасьева, д. м. н., профессор,
Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Власова, д. м. н., профессор, Национальный
исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева (г. Саранск, Российская Федерация)

Ирина Анатольевна Виноградова, д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Людмила Ивановна Герасимова-Мейгал, д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Евгений Владимирович Зиновьев, д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой
помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Михайлович Иванов, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Евгений Наумович Имянитов, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

HEAD EDITOR

Andrey G. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

HEAD EDITOR-IN-CHIEF

Natalia R. Karelina, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

TECHNICAL EDITOR

Maria A. Pahomova
Saint Petersburg State Pediatric
Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Galina A. Afanasyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical
University named after V.I. Razumovsky
(Saratov, Russian Federation)

Tatyana I. Vlasova, Dr. Sci. (Med.), Professor,
National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev
(Saransk, Russian Federation)

Irina A. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Lyudmila I. Gerasimova-Meigal, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Yevgeniy V. Zinoviev, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Research Institute of Emergency help
named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey M. Ivanov, corr. member. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Yevgeniy N. Imianitov, corr. member. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor,
National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

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-п 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. 16. Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 16. 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 54. Дата выхода 05.07.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation.

Order 54. Release date 05.07.2024.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения
редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские
исследования / Russian Biomedical Research»
обязательна.

2024, ТОМ 9, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Кирилл Ленарович Козлов**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Алексей Сергеевич Колбин**, д. м. н. профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Михайлович Королёв**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Сергей Александрович Лытаев**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Наталья Евгеньевна Максимович**, д. м. н., профессор, Гродненский государственный медицинский университет (г. Гродно, Республика Беларусь)
- Александр Тимурович Марьянович**, д. б. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Дмитрий Станиславович Медведев**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Галина Львовна Микиртичан**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Александрович Миронов**, д. б. н., профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (г. Милан, Италия)
- Татьяна Ивановна Оконенко**, д. м. н., профессор, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (г. Великий Новгород, Российская Федерация)
- Игорь Борисович Михайлов**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Валентин Иванович Николаев**, д. м. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Виктория Олеговна Полякова**, д. б. н., профессор, профессор РАН, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Татьяна Геннадьевна Рукша**, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация)
- Алевтина Михайловна Савичева**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Алла Борисовна Салмина**, д. м. н., профессор, Научный центр неврологии (г. Москва, Российская Федерация)
- Акмаль Абдикахарович Сыдиқов**, д. м. н., профессор, ректор, Ферганский медицинский институт общественного здравоохранения (г. Фергана, Республика Узбекистан)
- Мухиддин Сафарович Табаров**, д. м. н., профессор, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино (г. Душанбе, Республика Таджикистан)
- Леонид Павлович Чурилов**, к. м. н., доцент, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Петр Дмитриевич Шабанов**, д. м. н., профессор, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Kirill L. Kozlov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Institute bioregulation and gerontology (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexei S. Kolbin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexander M. Koroljuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Sergey A. Lytaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Natalia E. Maksimovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus)
- Alexander T. Maryanovich**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Dmitriy S. Medvedev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology and Human Ecology Federal Medical and Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Galina L. Mikirtichan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexander A. Mironov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Institute of Molecular Oncology at the FIRK Foundation (Milan, Italy)
- Tatyana I. Okonenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yaroslav the Wise Novgorod State University (Velikiy Novgorod, Russian Federation)
- Igor B. Mihailov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Valentine I. Nikolaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Victoria O. Polyakova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Professor RAS, Saint Petersburg Research Institute phthysiolpulmonology (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Tatyana G. Ruksha**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation)
- Alevtina M. Savicheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alla B. Salmina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Neuroscience Research Center (Moscow, Russian Federation)
- Akmal A. Sydikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rektor, Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Republic of Uzbekistan)
- Mukhiddin S. Tabarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino (Dushanbe, Republic of Tajikistan)
- Leonid P. Churilov**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.Т. Марьянович, Д.Ю. Кормилец*
Структурные белки дельта-варианта SARS CoV-2:
гомология с оппортунистическими бактериями 5
- Е.В. Колодкина, С.А. Лытаев, М.М. Галагудза*
Различия активности амилазы, пепсиногена и липазы
в биологических жидкостях у беременных женщин
в зависимости от сроков родоразрешения..... 18
- Н.С. Кононенко, П.В. Ткаченко*
Половые особенности межкорковых связей в дельта-
диапазоне спектра мощности при выполнении произвольных
бимануальных целенаправленных движений..... 25
- Е.Ю. Соловейчик, И.И. Лutfаракhманов,
П.И. Миронов, А.Г. Какаулин, И.И. Галимов*
Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19
пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии
с коморбидными заболеваниями 31
- А.А. Никитина, В.А. Майстренко, Т.В. Тютюнник,
С.Г. Белокошкова, М.Н. Карпенко, С.Г. Цикунов*
Вовлечение норадреналина, серотонина
и нейротрофического фактора мозга в анальгетические
эффекты вазопрессина в тесте тепловой иммерсии хвоста
у крыс..... 42
- А.А. Кучай, А.Н. Липин, Н.Н. Груздев, А.Г. Борисов,
И.С. Кашапов, К.А. Атмадзас, А.Г. Орлов,
Х.А. Мухамедов*
Сравнение клинических результатов шунтирования
по сравнению с ангиопластикой и стентированием ниже
колена при поражении инфраоплтеальной артерии,
приводящем к язве или гангрене стопы 50

ОБЗОРЫ

- Ю.В. Быков*
Нарушение выработки нейромедиаторов в патофизиологии
диабетической энцефалопатии (обзор литературы)..... 57

ORIGINAL PAPERS

- A.T. Maryanovich, D.Yu. Kormilets*
SARS CoV-2 Delta variant structural proteins: homology
with opportunistic bacteria 5
- E.V. Kolodkina, S.A. Lytaev, M.M. Galagudza*
Differences in the activity of amylase, pepsinogen
and lipase in biological fluids in pregnant women,
depending on the timing of delivery..... 18
- N.S. Kononenko, P.V. Tkachenko*
Sexual characteristics of intercortical relationships
in the delta range of the power spectrum when performing
arbitrary bimanual purposeful movements 25
- E.Yu. Soloveychik, I.I. Lutfarakhmanov,
P.I. Mironov, A.G. Kakaulin, I.I. Galimov*
Risk factors for adverse outcomes of COVID-19
pneumonia in patients intensive care
unit with comorbid diseases 31
- A.A. Nikitina, V.A. Maistrenko, T.V. Tiutiunnik,
S.G. Belokoskova, M.N. Karpenko, S.G. Tsikunov*
Involvement of noradrenaline, serotonin
and brain neurotrophic factor in the analgetic
effects of vasopressin in the thermal tail immersion
test in rats 42
- A.A. Kuchay, A.N. Lipin, N.N. Gruzdev, A.G. Borisov,
I.S. Kashapov, K.A. Atmadzas, A.G. Orlov,
H.A. Muhamedov*
Comparison of clinical outcome of bypass surgery
versus below-the-knee angioplasty and stenting
in infrapopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene..... 50

REVIEWS

- Yu.V. Bykov*
Disrupted synthesis of neurotransmitters in the pathophysiology
of diabetic encephalopathy (literature review) 57

<i>Дж.И. Карабаев, Ю.С. Александрович, О.В. Рязанова, И.В. Александрович, И.В. Боронина, П.В. Арбеков</i>	<i>J.I. Karabaev, Yu.S. Aleksandrovich, O.V. Ryazanova, I.V. Aleksandrovich, I.V. Boronina, P.V. Arbekov</i>
Выбор оптимального метода конверсии эпидуральной аналгезии в анестезии при кесаревом сечении. Обзор литературы 64	Choosing an optimal method for converting epidural analgesia into anesthesia during cesarean section. Literature review 64
<i>А.А. Стадников, Д.В. Олейник</i>	<i>A.A. Stadnikov, D.V. Oleynik</i>
Молекулярно-генетические аспекты репарации тканей роговицы..... 80	Molecular genetic aspects of corneal tissue repair 80
 ЛЕКЦИИ	 LECTURES
<i>Н.В. Скребцова</i>	<i>N.V. Skrebtsova</i>
Физиологическая роль глутатиона в организме (лекция) 86	Physiological role of glutathione in the human body (lecture) 86
<i>М.М. Забежинский, Л.Д. Балашов, С.С. Пурвеев, А.Н. Косова</i>	<i>M.M. Zabezhinsky, L.D. Balashov, S.S. Purveev, A.N. Kosova</i>
Патофизиология системы гемостаза (лекция) 96	Pathophysiology of hemostasis (lecture) 96
 ПЕРСОНАЛИИ	 PERSONALITIES
<i>А.Н. Зубрицкий</i>	<i>A.N. Zubritsky</i>
Памяти Александра Павловича Авцына 109	In memory of Alexander Pavlovich Avtsyn 109
<i>А.М. Королюк, И.В. Дробот, И.Д. Анненкова, Н.С. Мовчан</i>	<i>A.M. Korolyuk, I.V. Drobot, I.D. Annenkova, N.S. Movchan</i>
К 100-летию со дня рождения профессора Авенира Михайловича Яковлева 117	To the 100 th anniversary of Avenir Mikhailovich Yakovlev 117
 ИНФОРМАЦИЯ	 INFORMATION
Правила для авторов 122	Rules for authors 122

DOI: 10.56871/RBR.2024.63.31.001

УДК [616.2+616.34]-036.21+578.834.1+579.8+577.112+547.96

СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ ДЕЛЬТА-ВАРИАНТА SARS COV-2: ГОМОЛОГИЯ С ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИЯМИ

© Александр Тимурович Марьянович¹, Дмитрий Юрьевич Кормилец²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, 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. Структурные белки дельта-варианта SARS CoV-2: гомология с оппортунистическими бактериями // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.63.31.001>

Поступила: 15.02.2024

Одобрена: 04.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Способность SARS CoV-2 уклоняться от иммунного ответа можно считать общепризнанной. Гомология белков коронавируса и человека может быть одним из механизмов иммунного уклонения. Дельта-вариант обязательно имеет структурные особенности, которые объясняют его специфические свойства. Целью нашего исследования было выяснить, изменяют ли мутации, произошедшие в структурных белках дельта-варианта, его гомологию с белками, присутствующими в организме человека, то есть собственно человеческими, бактериальными и пищевыми. Используя инструменты биоинформатики, мы обнаружили гомологию на уровне гептамеров между структурными белками дельта-варианта и белками человека, а также белками некоторых условно-патогенных бактерий верхних дыхательных путей, легких и кишечника. Белки шиповый (S) и мембранный (M) дельта-варианта имеют большое количество сходств (гомологических соответствий) с перечисленными белками, причем наибольшее количество — в случае мутации S:Δ156,157;R158G. Причина, по которой дельта-вариант SARS CoV-2 обладает специфическими характеристиками, и прежде всего повышенной летальностью, скорее всего, кроется в мутации в положениях 156–158 шипового белка.

Ключевые слова: SARS CoV-2, дельта-вариант, шиповидный белок, оппортунистические бактерии, гомология

SARS COV-2 DELTA VARIANT STRUCTURAL PROTEINS: HOMOLOGY WITH OPPORTUNISTIC BACTERIA

© Alexander T. Maryanovich¹, Dmitry Yu. Kormilets²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 47 Piskarevskiy ave., Saint Petersburg 195067 Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., 194044 Saint Petersburg Russian Federation

Contact information: Alexander T. Maryanovich — Ph.D., D.Sc. (Biology), Professor, Head of Department of Normal 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 Delta variant structural proteins: homology with opportunistic bacteria. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):5–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.63.31.001>

Received: 15.02.2024

Revised: 04.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The capacity of SARS CoV-2 for immune evasion can be considered universally recognized. Coronavirus and human protein homology may be one of the mechanisms of immune evasion. Delta variant necessarily has structural features that explain its specific qualities. The aim of our study is to find out whether mutations in the structural proteins of Delta variant change its homology with proteins present in the human body, i.e. human, bacterial and dietary. Using

bioinformatics tools we detected homology on the heptamer level between Delta variant structural proteins and human proteins as well as some opportunistic bacteria proteins of the upper respiratory tract, lung and gut. Delta variant spike (S) and membrane (M) proteins have a large number of similarities (homologous correspondences) with the listed proteins, with the S:Δ156,157;R158G mutation having the greatest amount. The reason why SARS CoV-2 Delta variant has specific characteristics, most importantly increased lethality, is most likely to be found in a mutation at positions 156–158 of spike protein.

Keywords: SARS CoV-2, Delta variant, spike protein, opportunistic bacteria, homology

INTRODUCTION

After a series of brilliant discoveries from Pasteur to Fleming and Waxman, mankind has learned to control most *bacterial infections*. Humans were able to create megalopolises with huge population densities. In response, nature had to put forward other limiting mechanisms less humanly controllable. The COVID-19 pandemic has become and will remain one of humanity's major concerns for the near future. The very important question is why and how this CoV could cause a pandemic [1]. Some mutation-induced structural substitutions in the N-terminal domain (NTD) of the SARS-CoV-2 S-protein lead to more efficient first contact and interaction with the upper airway epithelium [2].

The extraordinary virulence of Omicron variant (B.1.1.529) is now the main focus of researchers [3]. Nevertheless, it seems to us that in order to understand the causes of SARS CoV-2 *lethality*, the peculiarities of *Delta* variant (B.1.617.2) must be studied.

Using 3D models, the researchers can determine how the spike (S) protein binds to the ACE2 receptor [4]. The peculiarity of our approach is that we seek an explanation for the properties of coronavirus in the homology (commonality of short motifs) of virus proteins with human proteins. Recently we described dozens of homologous motifs in the primary structure of SARS CoV-2 and human proteins including proteins of olfactory and taste receptors [5]. Through mutations, the virus finds a way to avoid an immune response [6].

Molecular mimicry is considered a strategy used by many viruses to subvert and regulate antiviral immunity. For example, human cytomegalovirus has hijacked or developed a number of homologous sites that mimic immunomodulatory proteins encoded by the human body. These homologues encoded by the virus can contribute to the virus' evasion of immune clearance [7].

Following Joshua Lederberg's principle [8], we took into account not only proteins synthesized by the human body, but also those that originate from other genotypes and are constantly present in the macroorganism. These are the proteins of *commensal and opportunistic bacteria* of the upper respiratory tract, lung, oral cavity, and GI tract. We also analyzed the most common dietary proteins that are almost constantly present in the gut, namely those of the six world's most important cereal crops, i.e., Asian *rice Oryza sativa*, common wheat *Triticum aestivum*, maize *Zea mays*, common bean *Phaseolus vulgaris*, barley *Hordeum vulgare*, and sorghum *Sorghum bicolor*. We believed that the homology of the virus proteins with those of the named bacteria and

cereals helps coronavirus to avoid or reduce the primary immune response.

THE AIM OF OUR STUDY

The aim of our study is to find out whether mutations in the structural proteins of SARS CoV-2 Delta variant change its homology with proteins present in the human body, i.e. human, bacterial and dietary.

RESULTS

Spike glycoprotein

Wuhan-Hu spike glycoprotein (S protein) molecule consists of 1273 amino acid residues. In Delta variant, as a result of two deletions (E₁₅₆Δ and F₁₅₇Δ), S protein consists of 1271 amino acid residues and contains seven substitutions in nine positions, namely T₁₉R, G₁₄₂D, R₁₅₈G, L₄₅₂R, T₄₇₈K, P₆₈₁H, and D₉₅₀N, numeration as in Wuhan-Hu variant [9].

S protein Delta variant, 1271 aa

MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYP
 DKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGT
 KRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTKQ
 SLLIVNNAATNVVIVKVECFQFCNDPFLDVYHKNKSWMES
 GYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREF
 VFKNIDGYFKIYKHTPINLVRDLPPQGSFALEPLVDLPIGINI
 TRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYVGYLQPR
 LLKYENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSN
 FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRIS
 NCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF
 VIRGDEVQRQIAPGGTQGIADYNYKLPDDFTGCVIWNNSNLLD
 SKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSKPCNG
 VEGFNCYFPLQSYGFGPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPAT
 VCGPKKSTNLVKNKCVNFFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQF
 GRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ
 VAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVVFQTRAGC
 LIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTNRRRARSVAS
 QSIIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTK
 TSVDCTMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQD
 KNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRS
 FIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIARDLCAQKFN
 GLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA
 LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNQSAIG
 KIQDSLSSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSS



NFGAISSV**LN**DIL**SRL****DKVEAEVQIDRLITGRLQSL**
QTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF
CGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTAPAI
CHDGKAHFPREGVFSVNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNT
FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKN
HTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
LIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCC
MTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

Hereinafter, motifs homologous with human proteins [5] are highlighted in red font. Amino acid residues substituted as a result of mutations are highlighted in large letters. The N-

terminal domain (NTD₁₄₋₃₀₃) is highlighted in green. Receptor-binding domain (RBD₃₁₇₋₅₃₉) is in gray italics. Receptor-binding motif RBM₄₃₆₋₅₀₆ is underlined. Heptapeptide repeat sequence 1 (HR1₉₁₀₋₉₈₂) is highlighted in blue. As a result of the double deletion $\Delta_{156,157}$, starting from G₁₅₆, the numbering of positions in Delta variant does not correspond to the numbering in Wuhan-Hu.

Delta variant, as mentioned above, has a mutation S:P₆₈₁H. The S protein motif **S**PRRARS₆₈₀₋₆₈₆ homologous with a human protein has been replaced by a heptamer **S**HRRARS₆₇₈₋₆₈₄, which has no homologues in mammals (Table 1).

Table 1

Homology of a SARS CoV-2 S protein to a human protein

Mutation	Wuhan-Hu			Delta		
	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer
P ₆₈₁ H	S PRRARS ₆₈₀₋₆₈₆ *	<i>Homo sapiens</i>	Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein ₂₅₈₋₂₆₄	S HRRARS ₆₇₈₋₆₈₄	No homological heptamers in commensal	

*In Wuhan-Hu and Delta variants, the position numbering differs after position 156 as a result of the $\Delta_{156,157}$ deletions.

The heptamers of S protein that are homologous with the proteins of some commensal and opportunistic bacteria are listed in Table 2.

Table 2

The heptamers of S protein homologous with the proteins of some commensal and opportunistic bacteria

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
T ₁₉ R	VNL T TRT ₁₆₋₂₂	<i>Escherichia coli BCE011_MS-01</i>	Uncharacterized protein ₂₃₋₂₉	gut	VNL R TRT ₁₆₋₂₂	<i>Streptococcus mitis SK597 TnpX</i> ; <i>Streptococcus salivarius (strain CCHSS3)</i>	Site-specific recombinase ₂₇₅₋₂₈₁	nasopharynx, oral cavity, throat
	NL T TRTQ ₁₇₋₂₃	<i>Enterococcus faecalis</i>	Helicase, RecD/TraA family ₇₅₅₋₇₆₁	gut	NL R TRTQ ₁₇₋₂₃	<i>Subdoligranulum variabile</i>	Putative hydrolase ₃₄₋₄₀	gut
G ₁₄₂ D	NDPFL G V ₁₃₇₋₁₄₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			NDPFL D V ₁₃₇₋₁₄₃	<i>Pasteurella multocida subsp. multocida str</i>	Release factor glutamine methyltransferase ₂₀₋₂₆	lung
$\Delta_{156,157}$; R158G	EF R VYSS ₁₅₆₋₁₆₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			ES G VYSS ₁₅₄₋₁₆₀	<i>Lachnospiraceae bacterium 7_1_58FAA</i>	Uncharacterized protein ₁₂₆₋₁₃₂	gut
	F R VYSSA ₁₅₇₋₁₆₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			S G VYSSA ₁₅₅₋₁₆₁	<i>Fusobacterium sp. oral taxon 370 str. F0437</i>	Hep/Hag repeat protein (Fragment) ₄₇₋₅₃	oral cavity
	R V YSSAN ₁₅₈₋₁₆₄	<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis CNCM I-2494</i>	Fibronectin-binding protein ₁₉₁₋₁₉₇	gut	G V YSSAN ₁₅₆₋₁₆₂	<i>Bacillus sp. NRRL B-14911</i>	Methylmalonyl-CoA mutase ₅₆₅₋₅₇₁	?

End of the table 2

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
						<i>Lactobacillus faraginis</i> JCM 14108	D-alanyl-D-alanine carboxypeptidase ₁₄₉₋₁₅₅	gut
						<i>Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum</i> F0401	Uncharacterized protein ₂₃₄₋₂₄₀	oral cavity
						<i>Prevotella saccharolytica</i> F0055	Carbohydrate binding domain protein ₇₁₅₋₇₂₁	oral cavity, upper respiratory tract, gut
						human gut metagenome	Glycoside hydrolase, family 25 (Fragment) ₃₉₅₋₄₀₁	gut
L ₄₅₂ R	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria							
T ₄₇₈ K	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria							
P ₆₈₁ H*	NSPRRAR ₆₇₉₋₆₈₅	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			NSHRRAR ₆₇₇₋₆₈₃	<i>Clostridium clostridioforme</i>	Uncharacterized protein ₁₁₆₋₁₂₂	gut
D ₉₅₀ N*	KLQD ₉₄₇₋₉₅₃	<i>Prevotella salivae</i> F0493	Peptidase M16 inactive domain protein ₉₁₈₋₉₂₄	oral cavity, gut	KLQNV ₉₄₅₋₉₅₁	<i>Leptotrichia buccalis</i> (strain ATCC 14201 / DSM 1135 / JCM 12969 / NCTC 10249)	GCN5-related N-acetyltransferase ₁₁₅₋₁₂₁	oral cavity
	D ₉₅₀ VVNQNA ₉₅₀₋₉₅₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			N ₉₄₈₋₉₅₄ VVNQNA	<i>Prevotella multisaccharivorax</i> DSM 17128	Anaerobic ribonucleoside-triphosphate reductase ₁₁₄₋₁₂₀	oral cavity, gut

*The same mutation has occurred in Omicron variant.

The heptamers of S protein that are homologous with the most common cereal proteins are listed in Table 3.

Table 3

The heptamers of S protein homologous with the most common cereal proteins

Mutation	Wuhan-Hu			Delta		
	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer
T ₁₉ R	SQCVNLT ₁₃₋₁₉	<i>Oryza sativa</i>	Leucine Rich Repeat family protein, expressed ₅₂₀₋₅₂₆	SQCVNLR ₁₃₋₁₉	No most common cereal sample	
	VNLTRTRT ₁₆₋₂₂	<i>Oryza sativa</i> BCE011_MS-01	Uncharacterized protein ₂₃₋₂₉	VNLTRTRT ₁₆₋₂₂	No most common cereal sample	
	LTTRTQL ₁₈₋₂₄	<i>Triticum aestivum</i>	Uncharacterized protein ₈₈₈₋₈₉₄	LRTRTQL ₁₈₋₂₄	No most common cereal sample	
L ₄₅₂ R	LYRLFRK ₄₅₂₋₄₅₈	<i>Oryza sativa</i> subsp. indica	Putative uncharacterized protein ₁₅₇₋₁₆₃	RYRLFRK ₄₅₀₋₄₅₆	No most common cereal sample	
		<i>Zea mays</i>	Putative NAC domain transcription factor superfamily protein (Fragment) ₁₀₀₋₁₀₆			

End of the table 3

Mutation	Wuhan-Hu			Delta		
	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	S protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer
T ₄₇₆ K*	S ^T PCNGV ₄₇₇₋₄₈₃	No most common cereal sample		S ^K PCNGV ₄₇₅₋₄₈₁	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Uncharacterized protein ₅₉₋₆₅
	S ^P RRARS ₆₈₀₋₆₈₆	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Os02g0817400 protein (Fragment) ₁₋₇	S ^H RRARS ₆₇₈₋₆₈₄	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Expressed protein ₂₉₆₋₃₀₂
		<i>Zea mays</i>	Uncharacterized protein ₅₈₋₆₄		<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Uncharacterized protein ₆₁₆₋₆₂₂
	P ^R RRARSV ₆₈₁₋₆₈₇	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Putative uncharacterized protein ₁₁₈₋₁₂₄	H ^R RRARSV ₆₇₉₋₆₈₅	No most common cereal sample	
<i>Zea mays</i>		Uncharacterized protein ₉₄₋₁₀₀				
D ₉₅₀ N*	ALGKLQD ₈₄₄₋₉₅₀	<i>Hordeum vulgare</i> var. <i>distichum</i>	Uncharacterized protein ₁₂₃₋₁₂₉	ALGKLQN ₈₄₂₋₈₄₈	No most common cereal sample	
	LGKLQDV ₉₄₅₋₉₅₁	<i>Hordeum vulgare</i> var. <i>distichum</i>	Uncharacterized protein ₉₆₋₁₀₂	LGKLQNV ₈₄₃₋₈₄₉	No most common cereal sample	
		<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>indica</i>	Uncharacterized protein ₂₄₈₋₂₅₄			
		<i>Zea mays</i>	Protein lap4 ₂₃₃₋₂₃₉ Golgi SNAP receptor complex member 1 ₇₅₋₈₁			
GKLQDVV ₉₄₆₋₉₅₂	<i>Zea mays</i>	Uncharacterized protein ₃₈₈₋₃₉₄	GKLQNVV ₈₄₄₋₈₅₀	No most common cereal sample		

*The same mutation has occurred in Omicron variant.

The heptamers of S protein that are homologous with some virus proteins are listed in Table 4.

Table 4

The heptamers of S protein homologous with some virus proteins

Mutation	Wuhan-Hu			Delta			Comment
	S protein heptamer	Other virus	Homologous protein heptamer	S protein heptamer	Other viruses	Homologous protein heptamer	
P ₆₈₁ H	QTQTNSP ₆₇₅₋₆₈₁	<i>Human immunodeficiency virus 1</i>	Protease (Fragment) ₂₋₇	QTQTNSH ₆₇₃₋₆₇₉	No virus proteins homology		Homology with HIV-1 has disappeared
D ₉₅₀ N*	LQDVVNQ ₉₄₈₋₉₅₄	No virus proteins homology		LQNVVNQ ₉₄₆₋₉₅₂	<i>Human immunodeficiency virus 1</i>	Envelope glycoprotein (Fragment) ₇₁₋₇₇	Homology with HIV-1 has appeared

* The same mutation has occurred in Omicron variant.

Membrane protein

There are four mutations known in the membrane (M) protein Delta variant, namely A₂S, F₂₈L, V₇₀L, and I₈₂T [10].

M protein Delta variant, 222 aa

M^SDSNGTIT**VEELK**LL**EQ**WNLVIGFLLLTWICLLQFAYANR
NRFLYIIKLI~~FL~~WLLWPVTLACFVLAALYRINWITGGIATAMACLV

GLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGILTRP
 LLESELVIGAVILRGLHRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSY
 YKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLNTHSSSSDNIALLVQ

The heptamers of M protein that are homologous with the proteins of the commensal and opportunistic bacteria are listed in Table 5.

Table 5

The heptamers of M protein homologous with the proteins of the commensal and opportunistic bacteria

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
A ₂ S	M ^A DSNGT ₁₋₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			M ^S DSNGT ₁₋₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	A ^A DSNGT ₁₋₈	<i>Lachnospiraceae bacterium 7_1_58FAA</i>	Uncharacterized protein ₂₅₂₋₂₅₈	gut	S ^S DSNGT ₁₋₈			
F ₂₈ L	LVIGFLF ₂₂₋₂₈	<i>Enterococcus faecalis R508</i>	Putative ferrichrome transport system permease protein FhuG ₂₀₃₋₂₀₆	gut	LVIGFLL ₂₂₋₂₈	<i>Eubacterium ventriosum</i> ATCC 27560	Putative K(+)-stimulated pyrophosphate-energized sodium pump ₅₇₃₋₅₇₉	gut
						<i>Enterococcus caccae</i> ATCC BAA-1240	Uncharacterized protein ₁₀₄₋₁₁₀	gut
						<i>Faecalibacterium</i> sp. CAG:74	Binding-protein-dependent transport systems inner membrane component ₉₆₋₉₂	gut
						<i>Prevotella histicola</i> F0411	Uncharacterized protein ₁₅₋₂₁	gut
						<i>Lachnospiraceae bacterium 2_1_58FAA</i>	Uncharacterized protein ₆₅₋₇₁	gut
						<i>Escherichia coli</i> ISC11	Putative cell envelope opacity-associated protein A ₄₂₋₄₈	gut
	VIGFLF _{L23-29}	<i>Enterococcus flavescens</i> ATCC 49996	Uncharacterized protein ₁₂₈₋₁₃₄	gut	VIGFLLL ₂₃₋₂₉	<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 472 str: F0295	Uncharacterized protein ₁₇₈₋₁₈₄	gut
						<i>Lactobacillus brevis</i> ATCC 14869 = DSM 20054	Potassium uptake protein, TrkH family ₂₃₉₋₂₄₅	gut
						<i>Lactobacillus antri</i> DSM 16041	Transporter, major facilitator family protein ₄₂₂₋₄₂₈	gut
						<i>Enterobacter cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i> (strain ATCC 13047 / DSM 30054 / NBRC 13535 / NCDC 279-56)	Putative multidrug resistance protein MdtD ₁₈₃₋₁₈₉	gut
						<i>Lachnospiraceae bacterium 28-4</i>	Uncharacterized protein ₁₈₋₂₄	gut
						IGFLFLT ₂₄₋₃₀	<i>Lachnospiraceae bacterium CAG:215</i>	Transporter ₄₆₈₋₄₇₄
<i>Eubacterium nodatum</i> ATCC 33099	TIGR02185 family protein ₄₃₋₄₉	oral cavity						
<i>Bacteroides uniformis</i> dnLKV2	Uncharacterized protein ₇₃₇₋₇₄₃	gut						
<i>Escherichia coli</i> 2845650	Uncharacterized protein ₁₃₋₁₉	gut						
<i>Prevotella</i> sp. CAG:1320	Putative thiol:disulfide interchange protein DsbD ₈₋₁₄	gut						
<i>Enterococcus faecalis</i> 06-MB-DW-09	Putative transmembrane permease MsmF ₁₆₋₂₂	gut						
GFLFLTW ₂₅₋₃₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			GFLLLTW ₂₅₋₃₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			

End of the table 5

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
	FLFLTWI ₂₆₋₃₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria						
	LFLTWIC ₂₇₋₃₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			LLLTWIC ₂₇₋₃₃	<i>Peptoniphilus sp. oral taxon 375 str. F0436</i>	Na ⁺ /H ⁺ antiporter family protein ₁₀₅₋₁₁₁	gut
	FLTWICL ₂₈₋₃₄	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria						
V ₇₀ L	CFVLAAV ₆₄₋₇₀	<i>Enterobacter sp. Ag1</i>	Formate dehydrogenase-O subunit gamma ₂₄₋₃₀	gut	CFVLAAL ₆₄₋₇₀	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	FVLAAY ₆₅₋₇₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			FVLAALY ₆₅₋₇₁	<i>Bacteroides dorei CL03T12C01</i>	HAD hydrolase, family IA ₃₄₄₋₃₅₀	gut
	VLAAY ₆₆₋₇₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			VLAALY ₆₆₋₇₂	<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis (strain ATCC 15697 / DSM 20088 / JCM 1222 / NCTC 11817 / S12)</i>	Putative ABC transporter permease component ₁₁₀₋₁₁₆	gut
						<i>Haemophilus parainfluenzae ATCC 33392</i>	ABC transporter, permease protein ₁₂₁₋₁₂₇	upper respiratory tract, lung
	LAAVYRI ₆₇₋₇₃	<i>Lachnospiraceae bacterium 3_1_57FAA_CT1</i>	Uncharacterized protein ₁₃₀₋₁₃₆	gut	LAALYRI ₆₇₋₇₃	<i>Acinetobacter sp. CIP 101966</i>	Uncharacterized protein ₁₈₋₂₄	oral cavity
	AAVYRIN ₆₈₋₇₄	<i>Lautropia mirabilis ATCC 51599</i>	Selenide, water dikinase ₆₆₋₆₂	oral cavity, upper respiratory tract	AALYRIN ₆₈₋₇₄	<i>Prevotella melaninogenica (strain ATCC 25845 / DSM 7089 / JCM 6325 / VPI 2381 / B282) GN=HMPREF0659_A647</i>	Hydrolase, NUDIX family ₅₄₋₆₀	upper respiratory tract
		<i>Lachnospiraceae bacterium JC7</i>	Diguanylate cyclase (GGDEF) domain-containing protein (Precursor) ₁₁₄₋₁₂₀	gut		<i>Lactobacillus ruminis (strain ATCC 27782 / RF3)</i>	Conserved hypothetical YitT family protein	gut
						<i>Bacteroides nordii CL02T12C05</i>	Uncharacterized protein ₇₀₀₋₇₀₆	gut
	AVYRINW ₆₉₋₇₅	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria						
VYRINWI ₇₀₋₇₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria							
I ₈₂ T	ITGGIAI ₇₆₋₈₂	<i>Ruminococcus obeum ATCC 29174</i>	Ion channel ₁₄₃₋₁₄₉	gut	ITGGIAT ₇₆₋₈₂	<i>Enterococcus faecalis</i>	Dephospho-CoA kinase ₇₋₁₃	gut
		<i>Bacteroides sp. 3_1_19</i>	Putative uncharacterized protein ₁₅₈₋₁₆₄	gut		<i>Clostridium asparagiforme DSM 15981</i>	ABC transporter, permease protein ₂₆₈₋₂₇₄	gut
	TGGIAIA ₇₇₋₈₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			TGGIATA ₇₇₋₈₃	<i>Veillonella sp. oral taxon 780 str. F0422</i>	PrpF protein ₃₁₂₋₃₁₈	oral cavity
	GGIAIAM ₇₈₋₈₄	<i>Enterobacteriaceae bacterium 9_2_54FAA</i>	Uncharacterized protein ₂₇₀₋₂₇₆	gut	GGIATAM ₇₈₋₈₄	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
			<i>Eubacterium sulci ATCC 35585</i>	Peptidase, M20/M25/M40 family ₁₃₆₋₁₄₂		gut		
			<i>Lactobacillus brevis subsp. gravesensis ATCC 27305</i>	Transporter, major facilitator family protein ₄₂₁₋₄₂₇		gut		
	GIAIAMA ₇₉₋₈₅	<i>Lachnospiraceae bacterium 10-1</i>	Uncharacterized protein ₁₄₈₋₁₅₄	gut	GIAIAMA ₇₉₋₈₅	<i>Enterobacter aerogenes UCI 48</i>	Uncharacterized protein ₃₂₀₋₃₂₆	gut
	IAIAMAC ₈₀₋₈₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria						
	AIAMACL ₈₁₋₈₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			AIAMACL ₈₁₋₈₇	<i>Lactobacillus paracasei subsp. paracasei CNCM I-4649</i>	Class II aldolase/adducin family protein ₁₀₁₋₁₀₇	oral cavity, gut
	IAMACLV ₈₂₋₈₈	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria						

*The same mutation has occurred in Omicron variant.

Membrane protein

There are four mutations known in the membrane (M) protein Delta variant, namely A₂S, F₂₈L, V₇₀L, and I₈₂T [10].

M protein Delta variant, 222 aa
MSDSNGTIT**VEELK**KLLE**Q**WNLVIGFLLLTWICLLQFAYANRN
 RFLYIKLIFLWLLWPVTLACFVLAALYRINWITGGIATAMACL
 VGLMWLSYFIASFRLFARTSRMWSFNPETNILLNVPLHGILT

RPLLESELVIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSR
LSYYKLGASQRVAGDSGFAYSRYRIGNYKLNLDHSSSSD
 NIALLVQ

The heptamers of M protein that are homologous with the proteins of the commensal and opportunistic bacteria are listed in Table 6.

Table 6

The heptamers of M protein homologous with the proteins of the commensal and opportunistic bacteria.

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
A ₂ S	M A DSNGT ₁₋₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			M S DSNGT ₁₋₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	A DSNGTI ₂₋₈	<i>Lachnospiraceae bacterium 7_1_58FAA</i>	Uncharacterized protein ₂₅₂₋₂₅₈	gut	S DSNGTI ₂₋₈			
F ₂₈ L	LVIGFL F ₂₂₋₂₈	<i>Enterococcus faecalis R508</i>	Putative ferrichrome transport system permease protein FhuG ₂₀₃₋₂₀₆	gut	LVIGFL L ₂₂₋₂₈	<i>Eubacterium ventriosum ATCC 27560</i>	Putative K(+)-stimulated pyrophosphate-energized sodium pump ₅₇₃₋₅₇₉	gut
						<i>Enterococcus caccae ATCC BAA-1240</i>	Uncharacterized protein ₁₀₄₋₁₁₀	gut
						<i>Faecalibacterium sp. CAG:74</i>	Binding-protein-dependent transport systems inner membrane component ₈₆₋₉₂	gut
						<i>Prevotella histicola F0411</i>	Uncharacterized protein ₁₅₋₂₁	gut
						<i>Lachnospiraceae bacterium 2_1_58FAA</i>	Uncharacterized protein ₆₅₋₇₁	gut
						<i>Escherichia coli ISC11</i>	Putative cell envelope opacity-associated protein A ₄₂₋₄₈	gut
	VIGFL F ₂₃₋₂₉	<i>Enterococcus flavescens ATCC 49996</i> <i>Lachnospiraceae bacterium COE1</i>	Uncharacterized protein ₁₂₈₋₁₃₄ MATE efflux family protein ₁₁₂₋₁₁₈	gut gut	VIGFL L ₂₃₋₂₉	<i>Prevotella sp. oral taxon 472 str. F0295</i>	Uncharacterized protein ₁₇₈₋₁₈₄	gut
						<i>Lactobacillus brevis ATCC 14869 = DSM 20054</i>	Potassium uptake protein, TrkH family ₂₃₉₋₂₄₅	gut
						<i>Lactobacillus antri DSM 16041</i>	Transporter, major facilitator family protein ₄₂₂₋₄₂₈	gut
						<i>Enterobacter cloacae subsp. cloacae (strain ATCC 13047 / DSM 30054 / NBRC 13535 / NCDC 279-56)</i>	Putative multidrug resistance protein MdtD ₁₈₃₋₁₈₉	gut
						<i>Lachnospiraceae bacterium 28-4</i>	Uncharacterized protein ₁₈₋₂₄	gut
	IGFL F LT ₂₄₋₃₀	<i>Lachnospiraceae bacterium CAG:215</i>	Transporter ₄₆₈₋₄₇₄	gut ⁹	IGFL L LT ₂₄₋₃₀	<i>Lactobacillus paracasei subsp. paracasei Lpp126</i>	Oligopeptide transport system permease protein oppB ₉₋₁₅	oral cavity
						<i>Eubacterium nodatum ATCC 33099</i>	TIGR02185 family protein ₄₃₋₄₉	oral cavity
						<i>Bacteroides uniformis dnLKV2</i>	Uncharacterized protein ₇₃₇₋₇₄₃	gut
						<i>Escherichia coli 2845650</i>	Uncharacterized protein ₁₃₋₁₉	gut
						<i>Prevotella sp. CAG:1320</i>	Putative thiol:disulfide interchange protein DsbD ₈₋₁₄	gut
		<i>Enterococcus faecalis 06-MB-DW-09</i>	Putative transmembrane permease MsmF ₆₋₂₂	gut				
	GFL L LTW ₂₅₋₃₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			GFL L LTW ₂₅₋₃₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		

End of the table 6

Mutation	Wuhan-Hu				Delta			
	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	M protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body
	FLFLTWI ₂₆₋₃₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			FLLLTWI ₂₆₋₃₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	LFLTWIC ₂₇₋₃₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			LLLTWIC ₂₇₋₃₃	<i>Peptoniphilus sp. oral taxon 375 str. F0436</i>	Na ⁺ /H ⁺ antiporter family protein ₁₀₅₋₁₁₁	gut
	FLTWICL ₂₈₋₃₄	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			LLTWICL ₂₈₋₃₄	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
V ₇₀ L	CFVLAAV ₆₄₋₇₀	<i>Enterobacter sp. Ag1</i>	Formate dehydrogenase-O subunit gamma ₂₄₋₃₀	gut	CFVLAAL ₆₄₋₇₀	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	FVLAAY ₆₅₋₇₁	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			FVLAALY ₆₅₋₇₁	<i>Bacteroides dorei</i> CL03T12C01	HAD hydrolase, family IA ₃₄₄₋₃₅₀	gut
	VLAAVYR ₆₆₋₇₂	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			VLAALYR ₆₆₋₇₂	<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> (strain ATCC 15697 / DSM 20088 / JCM 1222 / NCTC 11817 / S12)	Putative ABC transporter permease component ₁₁₀₋₁₁₆	gut
							<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ATCC 33392	ABC transporter, permease protein ₁₂₁₋₁₂₇
	LAAVYRI ₆₇₋₇₃	<i>Lachnospiraceae bacterium 3_1_57FAA_CT1</i>	Uncharacterized protein ₁₃₀₋₁₃₆	gut	LAALYRI ₆₇₋₇₃	<i>Acinetobacter sp. CIP 101966</i>	Uncharacterized protein ₁₈₋₂₄	oral cavity
	AAVYRIN ₆₈₋₇₄	<i>Lautropia mirabilis</i> ATCC 51599	Selenide, water dikinase ₅₆₋₆₂	oral cavity, upper respiratory tract	AALYRIN ₆₈₋₇₄	<i>Prevotella melaninogenica</i> (strain ATCC 25845 / DSM 7089 / JCM 6325 / VPI 2381 / B282) GN=HMPREF0659_A647	Hydrolase, NUDIX family ₅₄₋₆₀	upper respiratory tract
			<i>Lachnospiraceae bacterium JC7</i>	Diguanylate cyclase (GGDEF) domain-containing protein (Precursor) ₁₁₄₋₁₂₀			gut	<i>Lactobacillus ruminis</i> (strain ATCC 27782 / RF3)
					<i>Bacteroides nordii</i> CL02T12C05		Uncharacterized protein ₇₀₀₋₇₀₆	gut
	AVYRINW ₆₉₋₇₅	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			ALYRINW ₆₉₋₇₅	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	VYRINWI ₇₀₋₇₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			LYRINWI ₇₀₋₇₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
I ₈₂ T	ITGGIAT ₇₆₋₈₂	<i>Ruminococcus obeum</i> ATCC 29174	Ion channel ₁₄₃₋₁₄₉	gut	ITGGIAT ₇₆₋₈₂	<i>Enterococcus faecalis</i>	Dephospho-CoA kinase ₇₋₁₃	gut
		<i>Bacteroides sp. 3_1_19</i>	Putative uncharacterized protein ₁₅₈₋₁₆₄	gut		<i>Clostridium asparagiforme</i> DSM 15981	ABC transporter, permease protein ₂₆₈₋₂₇₄	gut
	TGGIAIA ₇₇₋₈₃	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			TGGIATA ₇₇₋₈₃	<i>Veillonella sp. oral taxon 780 str. F0422</i>	PrpF protein ₃₁₂₋₃₁₈	oral cavity
	GGIAIAM ₇₈₋₈₄	<i>Enterobacteriaceae bacterium 9_2_54FAA</i>	Uncharacterized protein ₂₇₀₋₂₇₆	gut	GGIATAM ₇₈₋₈₄	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
		<i>Eubacterium sulci</i> ATCC 35585	Peptidase, M20/M25/M40 family ₁₃₆₋₁₄₂	gut				
		<i>Lactobacillus brevis subsp. gravesensis</i> ATCC 27305	Transporter, major facilitator family protein ₄₂₁₋₄₂₇	gut				
	GIAIAMA ₇₉₋₈₅	<i>Lachnospiraceae bacterium 10-1</i>	Uncharacterized protein ₁₄₈₋₁₅₄	gut	GIAIATA ₇₉₋₈₅	<i>Enterobacter aerogenes</i> UCI 48	Uncharacterized protein ₃₂₀₋₃₂₆	gut
	IAIAMAC ₈₀₋₈₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			IAIATAMAC ₈₀₋₈₆	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		
	AIAMACL ₈₁₋₈₇	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			AIAMACL ₈₁₋₈₇	<i>Lactobacillus paracasei subsp. paracasei</i> CNCM I-4649	Class II aldolase/adducin family protein ₁₀₁₋₁₀₇	oral cavity, gut
	IAMACLV ₈₂₋₈₈	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria			IAMACLV ₈₂₋₈₈	No homological heptamers in commensal or opportunistic bacteria		

Nucleocapsid protein

Two mutations are known in the Delta variant nucleocapsid (N) protein, namely R₂₀₃M and D₃₇₇Y [11].
N protein Delta variant 419 aa

MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPDSTGSNQNGERSGARSKQR
RPQGLPNNATSWFTALTQHGKEDLKFRGQGVPIINTSSPDD
QIGYYRRATRRIRGGDGKMKDLSRWYFYLLGTGPEAGLPYG
ANKDGIWVATEGALNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQLPQGTTLPK

GFYAEGSRGGSQASSRSSRSRNSRNSTPGSSMGTSPARM
AGNGGDAALALLLDRLNQLESKMSGKGGQQQQGQTVTKKSAA
EASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQELIRQ
GTDYKHWPIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAI
KLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKAYETQA
LPQRQKKQQTVTLPAADLDDFSKQLQQSMSSADSTQA

The heptamers of N protein homologous with the proteins of some opportunistic bacteria and the most common cereals are listed in Table 7.

Table 7

The heptamers of N protein homologous with the proteins of some opportunistic bacteria and the most common cereals

Mutation	Wuhan-Hu				Delta				
	N protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	N protein heptamer	Species	Homologous protein heptamer	Localization in the human body	
R ₂₀₃ M	STPGSSR ₁₉₇₋₂₀₃	<i>Prevotella buccalis</i> ATCC 35310	NHL repeat protein ₃₀₆₋₃₁₂	oral cavity	STPGSSM ₁₉₇₋₂₀₃	No bacterial or cereal sample			
	TPGSSRG ₁₉₈₋₂₀₄	No bacterial or cereal sample				TPGSSMG ₁₉₈₋₂₀₄	<i>Bacteroides uniformis</i> CAG:3	Uncharacterized protein ₁₂₈₋₁₃₄	gut
	PGSSRGT ₁₉₉₋₂₀₅	<i>Zea mays</i>	Putative WRKY DNA-binding domain superfamily protein ₇₈₋₈₄	gut	PGSSMGT ₁₉₉₋₂₀₅	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>indica</i>	Putative uncharacterized protein ₅₅₈₋₅₆₄	gut	
		<i>Sorghum bicolor</i>	Putative uncharacterized protein Sb07g002490 ₂₇₋₃₃	gut					
	GSSRGTS ₂₀₀₋₂₀₆	<i>Sorghum bicolor</i>	Putative uncharacterized protein Sb08g014350 ₁₇₆₋₁₈₂	gut	GSSMGT ₂₀₀₋₂₀₆	<i>Fusobacterium</i> sp. <i>CM21</i>	Permease family protein ₂₉₄₋₃₀₀	oral cavity	
	SSRGTSP ₂₀₁₋₂₀₇	<i>Hordeum vulgare</i> var. <i>distichum</i>	Uncharacterized protein ₂₆₇₋₂₇₃	gut	SSMGTSP ₂₀₁₋₂₀₇	No bacterial or cereal sample			
		<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Expressed protein ₂₁₆₋₂₂₂	gut					
	sRGTSPA ₂₀₂₋₂₀₈	No bacterial or cereal sample				sMGTSPA ₂₀₂₋₂₀₈	No bacterial or cereal sample		
RGTSRPA ₂₀₃₋₂₀₉	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>japonica</i>	Os06g0523800 protein ₁₁₈₋₁₂₄	gut	MGTSRPA ₂₀₃₋₂₀₉	No bacterial or cereal sample				
D ₃₇₇ Y	DKKKKA ₃₇₁₋₃₇₇	<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 473 str. <i>F0040</i>	Pseudouridine synthase, RluA family ₂₉₅₋₃₀₁	oral cavity	DKKKKAY ₃₇₁₋₃₇₇	<i>Lachnospiraceae</i> bacterium 3-1	Oligoendopeptidase F ₄₃₉₋₄₄₅	gut	
	KKKKADE ₃₇₂₋₃₇₇	<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 473 str. <i>F0040</i>	Pseudouridine synthase, RluA family ₂₉₆₋₃₀₂	oral cavity	KKKKAYE ₃₇₂₋₃₇₇	<i>Oryza sativa</i> subsp. <i>indica</i>	Putative uncharacterized protein ₁₀₉₀₋₁₀₉₆	gut	
		<i>Enterococcus faecalis</i>	Uncharacterized protein ₃₉₆₋₄₀₂	gut					
	KKKAD ₃₇₃₋₃₇₉	No significant sample				KKKAYE ₃₇₃₋₃₇₉	<i>Bacillus infantis</i> NRRL B-14911	GntR family transcriptional regulator ₂₋₈	?
	KKADE ₃₇₄₋₃₈₀	No bacterial or cereal sample				KKAYE ₃₇₄₋₃₈₀	No bacterial or cereal sample		
	KADE ₃₇₅₋₃₈₁	<i>Homo sapiens</i>	Myopalladin ₉₀₋₉₆	?	KAYE ₃₇₅₋₃₈₁	No bacterial or cereal sample			
	ADE ₃₇₆₋₃₈₂	<i>Oryza glaberrima</i>	Uncharacterized protein (Fragment) ₄₇₄₋₄₈₀	gut	AYE ₃₇₆₋₃₈₂	<i>Lachnospiraceae</i> bacterium M18-1	Uncharacterized protein ₂₄₄₋₂₅₀	gut	
	DE ₃₇₇₋₃₈₃	No bacterial or cereal sample				YE ₃₇₇₋₃₈₃	<i>Lachnospiraceae</i> bacterium M18-1	Uncharacterized protein ₂₄₅₋₂₅₁	gut

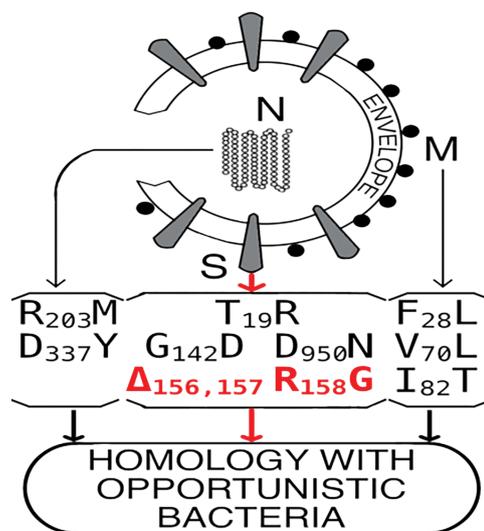
As shown above, some of the mutations that occurred in the Delta variant increased the homology of its structural proteins with those of the opportunistic and some other bacteria. These data are summarized in Table 8.

Information about the effects that mutations in SARS CoV-2 Delta variant have on the homology between its structural proteins and human opportunistic bacteria proteins are summarized in Figure 1.

DISCUSSION

In Wunan-Hu variant, the S protein molecule contains dozens of heptamers homologous to human proteins. Their total length is 169 amino acid residues, or 13.3% of the S protein molecule total length [5]. For the sake of brevity, we suggest calling homologous motifs *homots*. For example, a SARS CoV-2 S protein human homot means a motif common for the S protein and any human protein. The same way “in SARS CoV-2 S protein, the motif SPRRARS is a human homot” means that motif SPRRARS is present in the S protein of coronavirus as well as in some human protein. The term *mimics*, proposed by Damoiseaux et al. [12], is close in meaning but less specific.

We assumed that the reason for the special qualities of SARS CoV-2 Delta variant should be sought in the greater homology of its proteins with those of the human body. However, we did not find any significant differences between Wuhan-Hu variant and Delta variant in their homology to human proteins.



Bypassing the immunity?

Fig. 1. The effect of mutations in SARS CoV-2 Delta variant structural proteins S, M, and N on their homology with human opportunistic bacteria. The most important mutation, in our opinion, is highlighted in red font

Delta variant stays on the nasal mucosal surface significantly longer than Wuhan-Hu variant (14 vs. 8 days) [13].

As has been already mentioned, we considered the human proteome in general as a set of proteins synthesized by the

Table 8

Mutational changes of homology SARS CoV-2 structural proteins with proteins of opportunistic bacteria and some other functionally significant proteins

Protein	Mutation	Increases homology with proteins of commensal or opportunistic bacteria, inhabitants of the oral cavity, upper respiratory tract or lung	Increases homology with proteins of gut commensal or opportunistic bacteria and/or the most common cereals	Increases homology with some other proteins
S (Table 2)	T ₁₉ R	+	+	
	G ₁₄₂ D*	+	-	
	Δ _{156,157} , R ₁₅₈ G	+++	+++	Homology with a protein of <i>Bacillus</i> sp. <i>NRRL B-14911</i> that can provoke autoimmune damage to the heart
	L ₄₅₂ R	-	-	
	T ₄₇₈ K*	-	-	
	P ₆₈₁ H	-	-	
	D ₉₅₀ N*	+	+	Homology with a protein of <i>Human immunodeficiency virus 1</i> (Table 4)
M (Table 6)	A ₂ S	-	-	
	F ₂₈ L	+	++	
	V ₇₀ L	++	++	
	I ₈₂ T	+	-	
N (Table 7)	R ₂₀₃ M	-	-	
	D ₃₇₇ Y	-	+	

*The same mutation has occurred in Omicron variant.

macroorganism itself, proteins of commensal and opportunistic bacteria, and the most common digestive proteins, therefore studying the homology of SARS CoV-2 Delta variant with all the listed types of proteins.

In S protein, mutations at the positions 19, 142, 156-158, and 950 created a number of heptamers homologous to proteins of bacteria, that are always present in the human nasopharynx, mouth, throat, upper respiratory tract, and lung (Table 2). It is possible that the presence of such homologous motifs allows Delta to bypass the innate immunity protection more successfully.

Mutations S:G₁₄₂D and S:D₉₅₀N are also found in Omicron variant, while the mutations S:T₁₉R and S:Δ_{156,157};R₁₅₈G are only present in Delta variant. These exclusive Delta variant mutations especially the ones at the positions 156-158 may be the reason for its specific qualities.

The L₄₅₂R and T₄₇₈K mutations did not affect the homology of S protein with proteins of opportunistic bacteria (Table 2).

In Delta variant, the positions where the most significant increase in homology occurred — S:Δ_{156,157};R₁₅₈G — are located in the N-terminus domain (NTD₁₄₋₃₀₃). So far, researchers have paid less attention to this domain than to the Receptor-binding domain (RBD₃₁₇₋₅₃₉). It is logically consistent to assume that in the S protein molecule one domain is responsible for binding to the receptor and other for structural mimicry and evasion.

The delta variant differs from the other SARS COV-2 variants in 14 positions. According to our data (Fig. 1), six of these alterations involved in the increase in the homology of coronavirus proteins with those of opportunistic bacteria. None of these six alterations are common to the Delta and non-VOC variants. This suggests that the increase in homology with proteins of opportunistic infections is specific to the Delta variant.

We are not yet able to analyze homology data for SARS CoV-2 S protein and the HIV-1 C protein (Table 4).

In M protein, the F₂₈L, V₇₀L, and I₈₂T mutations resulted in the emergence of heptamers homologous to proteins of numerous commensal and opportunistic upper respiratory and gut bacteria (Table 6). M protein is located on the outer side of the virion envelope [5], and these heptamers can participate in immune evasion.

In N protein (Table 7), the mutation N:R₂₀₃M resulted in the motif GSSMGTS₂₀₀₋₂₀₆ which is homologous to the Permease family protein₂₉₄₋₃₀₀ of *Fusobacterium nucleatum*, an opportunistic periodontal pathogen of the oral cavity [14]. The mutation M:D₃₇₇Y caused the following effects: (a) disappearance of the heptamer KADETQA₃₇₅₋₃₈₁, homologous to the human protein Myopalladin (MYPN₉₀₋₉₆), which is involved in communication between the sarcomere and the nucleus in cardiac and skeletal muscles [15]; and (b) emergence of KKKAYET₃₇₃₋₃₇₉, homologous to the heptamer GntR family transcriptional regulator₂₋₈ *Bacillus infantis*, which is involved in the provocation of immune myocardial disorder [16].

A recent review of the available evidence for immune mechanisms of cardiovascular damage COVID-19 has been presented [17]. N protein, located inside of the virion, should act at the later stages of the infectious process, for example, provoking an autoimmune response.

Of all the Delta variant mutations we studied, none caused an increase in the homology of the SARS CoV-2 S protein with proteins with the most common cereals (Table 3).

Natural selection fixes some substitutions in the primary structure of the protein molecules of viruses and eliminates others. One of the “aims” of selection might be immune evasion. A virus can achieve this by making the most functionally important parts of the protein molecule as similar as possible to the proteins permanently present in the host. Microorganisms, due to their genetic diversity and the huge size of their combined genome, provide more opportunities for viral mimicry than the macroorganism itself. Delta variant has increased homology of S and M proteins with proteins already familiar to human immunity, namely with opportunistic bacteria proteins.

The capacity of SARS CoV-2 for immune evasion can be considered universally acknowledged [3]. Coronavirus and human protein homology may be one of the mechanisms of immune evasion [5]. Delta variant necessarily has structural features that explain its specific qualities. Perhaps the reason is the homology of its proteins with those of commensal bacteria and opportunistic infections of the upper respiratory tract and lung. In this case, the S:Δ_{156,157};R₁₅₈G mutation deserves special attention. The reason why SARS CoV-2 Delta variant has these specific qualities, most importantly increased lethality, is most likely to be found in a mutation at positions 156-158 of spike protein. It has not yet been concluded whether the homology of Delta variant proteins with gut bacteria proteins and dietary protein is of any significance.

We hope that this preliminary study will open the door to further research into the immunology and bioinformatics.

METHODS

We used our original way of presenting the text search. The data were obtained from the Uniprot open-access protein database, in which the amino acid sequences of proteins are encoded by a one-letter code. We cut the primary structures of the coronavirus proteins into heptamers using the frameshift method and searched a separate database of 75777 molecules of human proteins [18]. This number is about three times the real number of all human proteins because of repetition and minor differences in the records. We looked for a full match of the 7-mer amino acid sequences in SARS CoV-2 proteins [19] with proteins of other organisms throughout the taxonomic range of evolution from bacteria and plants to humans. Heptamers were chosen as a criterion for homology because of the lack of matches in octamers and tens of thousands of matches in hexamers. In the case of matching heptamers, an alignment was performed on the matching site.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Т. Марьянович и Д.К. Кормилец написали основной текст рукописи. А.Т. Марьянович и Д.К. Кормилец подготовили анализ данных. Авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Данное исследование представляет собой инициативный проект авторов, финансируемый исключительно из их личных источников.

Заявление о доступности данных. Источником базы данных по 75 777 строкам белков человека является [18]. Источником базы данных объемом ок. 33 млн нитей всех видов белков [19].

Иллюстрации. Для создания наших иллюстраций мы использовали GIMP (версия 2.10.22). Рисунок полностью оригинальный и нигде не публиковался.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. A.T. Maryanovich and D.Yu. Kormilets wrote the main manuscript text. A.T. Maryanovich and D.Yu. Kormilets prepared data analysis. The authors read and approved the final version before publication.

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

Funding: This research is an authors' initiative project funded exclusively from their personal sources.

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

Data Availability Statement: The source of database of 75777 strings of human proteins is [18]. The source of database of approx. 33 mln strings of all species proteins is [19].

Artwork. We used GIMP (Version 2.10.22) to create our artwork. The figure is completely original and have not been published anywhere.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elrashdy F., Redwan E.M. & Uversky V.N. Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? *Biomolecules*. 2020;10:1312. DOI: 10.3390/biom10091312.
2. Seyran M. et al. The structural basis of accelerated host cell entry by SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2021;288:5010–5020. DOI: 10.1111/febs.15651.
3. Fang F.F. & Shi P.Y. Omicron a drug developer's perspective. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11:208–211. DOI: 10.1080/22221751.2021.2023330.
4. Beaudoin C.A. et al. Predicted structural mimicry of spike receptor-binding motifs from highly pathogenic human coronaviruses. *Comput Struct Biotechnol. J*. 2021;19:3938–3953. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.06.041.
5. Khavinson V. et al. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. *Sci Rep*. 2021;11:17199. DOI: 10.1038/s41598-021-96233-7.
6. Kwarteng 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.
7. McSharry B.P., Avdic S. & Slobodman B. Human cytomegalovirus encoded homologs of cytokines, chemokines and their receptors, roles in immunomodulation. *Viruses*. 2012;4:2448–2470. DOI: 10.3390/v4112448.
8. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000;288:287–293.
9. Planas D. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276–280. DOI: 10.1038/s41586-021-03777-9.
10. Shen L. et al. Emerging variants of concern in SARS-CoV-2 membrane protein, a highly conserved target with potential pathological and therapeutic implications. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10:885–893. DOI: 10.1080/22221751.2021.1922097.
11. Perez-Gomez R. The Development of SARS-CoV-2 Variants, The Gene Makes the Disease. *J Dev Biol*. 2021;9:58. DOI: 10.3390/jdb9040058.
12. Damoiseaux J. et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection, The spectrum from association to clinical implication, Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2021;21:103012. DOI: j.autrev.2021.103012.
13. Wang Y. et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou. *China Eclinical Medicine*. 2021;40:101129. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101129.
14. Dessi A., Bosco A., Pintus R., Orrù G. & Fanos V. Fusobacterium nucleatum and alteration of the oral microbiome, from pregnancy to SARS-COV-2 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:4579–4596. DOI: 10.26355/eurrev_202107_26251.
15. Filomena M. C. et al. Myopalladin knockout mice develop cardiac dilation and show a maladaptive response to mechanical pressure overload. *Elife*. 2021;24:e58313. DOI: 10.7554/eLife.58313.
16. Massilamany C. et al. Whole genomic sequence analysis of, defining the genetic blueprint of strain NRRL B-14911, an emerging cardiopathogenic microbe. *BMC Genomics*. 2016;17(Suppl 7):511. DOI: 10.1186/s12864-016-2900-2.
17. Laino M. E. et al. Advanced Imaging Supports the Mechanistic Role of Autoimmunity and Plaque Rupture in COVID-19 Heart Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;28:1–15. DOI: 10.1007/s12016-022-08925-1.
18. Proteomes — Homo sapiens (Human). URL: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000005640> Homo sapiens, last change, 03 Sept 2020. (access: 24.04.2024)
19. Proteomes — Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (2019-nCoV) (SARS-CoV-2). URL: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000464024> SARS-COV-2, last change, 20 Aug 2020. (access: 24.04.2024)

DOI: 10.56871/RBR.2024.77.65.002

УДК 612.64+618.2/.3+616-053.3+612.394.2+613.953.1+577.151

РАЗЛИЧИЯ АКТИВНОСТИ АМИЛАЗЫ, ПЕПСИНОГЕНА И ЛИПАЗЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ РОДРАЗРЕШЕНИЯ

© Елена Витальевна Колодкина^{1, 2}, Сергей Александрович Лытаев¹, Михаил Михайлович Галагудза²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Елена Витальевна Колодкина — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ; доцент кафедры патологической физиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова. E-mail: 922-666-2045@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6304-8680>
SPIN: 9082-3341

Для цитирования: Колодкина Е.В., Лытаев С.А., Галагудза М.М. Различия активности амилазы, пепсиногена и липазы в биологических жидкостях у беременных женщин в зависимости от сроков родоразрешения // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.77.65.002>

Поступила: 02.02.2024

Одобрена: 25.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Введение. Вопросы инкреции ферментов пищеварительных желез изучались с шестидесятих годов прошлого столетия и по настоящее время. Ферменты индуцируют функциональную активность секреторных желез и подготавливают пищеварительный тракт грудного ребенка к дефинитивному питанию через период смешанного питания. **Цель исследования** — изучить источники ферментного обеспечения гематрофного, амниотрофного и лактотрофного питания плода, происхождение ферментов амниотической жидкости, молока и грудного молока и их участие в аутолизе нутриентов плода и новорожденного. **Материалы и методы.** Материал для исследования брался у небеременных и беременных женщин. Изучалась динамика изменения активности гидролаз в биологических жидкостях. **Результаты.** Показано участие инкретируемых в организме матери ферментов в трофосистемах при беременности и в постнатальный период. **Выводы.** Во время беременности выделяются три системы: гематрофная, амниотрофная и лактотрофная с аутолитическим пищеварением инкретируемыми энзимами.

Ключевые слова: ферменты, инкреция, рекреция, беременность, трофосистема

DIFFERENCES IN THE ACTIVITY OF AMYLASE, PEPSINOGEN AND LIPASE IN BIOLOGICAL FLUIDS IN PREGNANT WOMEN, DEPENDING ON THE TIMING OF DELIVERY

© Elena V. Kolodkina^{1, 2}, Sergey A. Lytaev¹, Michael M. Galagudza²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation² Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratova str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Elena V. Kolodkina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology SPbSPMU, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: 922-666-2045@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6304-8680> SPIN: 9082-3341

For citation: Kolodkina EV, Lytaev SA, Galagudza MM. Differences in the activity of amylase, pepsinogen and lipase in biological fluids in pregnant women, depending on the timing of delivery. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):18–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.77.65.002>

Received: 02.02.2024

Revised: 25.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Introduction. The issues of enzyme increment of digestive glands have been studied since the sixties of the last century to the present. Enzymes induce the functional activity of secretory glands and prepare the digestive tract of



an infant for definitive nutrition through a period of mixed nutrition. **The purpose of the work** — to study the sources of enzyme supply of hematrophic, amniotrophic and lactotrophic nutrition of the fetus, the origin of enzymes of amniotic fluid, colostrum and breast milk and their participation in the autolysis of fetal and newborn nutrients. **Materials and methods.** The material for the study was taken from non-pregnant and pregnant women. The dynamics of changes in the activity of hydrolases in biological fluids was studied. **Results.** The participation of enzymes secreted in the mother's body in trophosystems during pregnancy and in the postnatal period has been shown. **Conclusions.** During pregnancy, three systems are distinguished: hematrophic, amniotrophic and lactotrophic with autolytic digestion by increated enzymes.

Keywords: enzymes, incretion, recreation, pregnancy, trophosystem

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы инкреции ферментов пищеварительных желез изучались в лаборатории профессора Г.Ф. Коротко с шестидесятых годов прошлого столетия и по настоящее время [6–8]. Решалась проблема о биологической значимости гомеостаза гидролаз (зимогенов и ферментов) в крови. Была раскрыта их многообразная роль в организме, включая анаболическую, регуляторную, информационную, транспортную и другие функции пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы [6, 11, 15].

В проведенных экспериментах на животных установлен характер распределения парентерально введенных радиоактивно меченых ферментов J^{125} в средах материнского организма и плода, изучена маточно-плацентарная проницаемость в отношении пепсиногена и амилазы, гидролитическая активность амниотической жидкости [3, 13, 14].

В исследованиях биожидкостей у беременных женщин в разные сроки беременности изучалась активность ферментов пищеварительных желез в плазме крови, моче, амниотической жидкости [1, 6, 7], а после родов — в молозиве и молоке на протяжении грудного вскармливания, до отказа от него [1, 8, 12, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить источники ферментного обеспечения амниотрофного и лактотрофного питания плода, доказать, что в молозиве и грудное молоко ферменты рекретируются, а в желудочно-кишечном тракте плода и новорожденного они используются для аутолиза нутриентов и индукции собственного пищеварения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал для исследования брался у небеременных ($n=45$) и беременных ($n=151$) женщин — рожениц с различными сроками родов (срочные роды — 86, преждевременные роды — 34, запоздалые роды — 31).

Изучалась динамика изменения активности ферментов (пепсиногена, амилазы и липазы) в биожидкостях (кровь, слю-

на, моча и копрофильтрат, пуповинная кровь и амниотическая жидкость) в конце беременности, а в послеродовой период исследовались молозиво и грудное молоко матери.

Определение протеолитической, амилолитической и липолитической активностей осуществлялось в сыворотке крови, слюне, моче и копрофильтрате у небеременных женщин и у беременных в конце беременности.

Определение общей протеолитической активности проводилось при низких значениях pH 1,5–2,0 спектрофотометрическим (тирозиновым) методом Кунитца–Норттропа в модификации, амилолитической — амилокластическим методом по Караеву, липолитической — унифицированным методом с использованием в качестве субстрата оливкового масла [12].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде электронных таблиц Microsoft Excel 2003, а также программ Primer of biostatistics 4.03 и SPSS 11.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отражением процесса инкреции ферментов пищеварительными железами являются показатели их активности в крови и моче, а также соотношения между ними [14, 15].

Амилолитическая активность в сыворотке крови беременных закономерно выше, чем у небеременных женщин, независимо от сроков родоразрешения (табл. 1).

При срочных родах активность амилазы в моче практически одинакова с контрольными показателями, при преждевременных и запоздалых родах она снижена, что свидетельствует о ретенции фермента в организме беременных женщин.

Показатели активности пепсиногена в плазме крови стабильнее показателей амилазы, но выделение его в составе мочи у беременных в 2,1 раза ($p < 0,001$) больше, чем у небеременных, что указывает на выраженность инкреции протеолитического фермента.

Липолитическая активность крови и мочи при беременности увеличена по сравнению с контролем, особенно при родах в срок.

Примером рекреторного происхождения протеолитических ферментов в слюне является обнаружение в ней активности пепсиногена (табл. 2).

Таблица 1

Показатели активности пищеварительных ферментов в крови и моче у лиц контрольной группы и женщин в конце беременности с различными сроками родоразрешения

Table 1

Indicators of the activity of digestive enzymes in the blood and urine of control group individuals and women at the end of pregnancy with different delivery dates

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group (n=45)	Срочные роды / Urgent delivery (n=86)	Преждевременные роды / Premature birth (n=34)	Запоздалые роды / Delayed delivery (n=31)
Кровь / Blood				
1. Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	13,5±0,8	25,0±1,3*	22,4±1,3**	20,1±1,4**
2. Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	58,1±1,1	48,2±2,6**	62,3±4,2	60,3±4,4
3. Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	18,1±0,7	32,1±1,8*	37,1±1,8*	24,1±1,4
Моча / Urine				
1. Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	64,1±1,6	67,2±2,1	36,2±1,1*	44,3±2,1**
2. Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	4520,3±212,0	9650,1±211,5*	10422,1±231,5*	9309,3±211,5*
3. Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	20,6±0,8	41,2±1,9*	30,8±1,9**	31,1±1,7*

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

Note: the reliability of differences with the indicators of the control group: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели активности пищеварительных ферментов в слюне и копрофильtrate у лиц контрольной группы и женщин в конце беременности с различными сроками родоразрешения

Table 2

Indicators of the activity of digestive enzymes in saliva and coprofiltrate of control group individuals and women at the end of pregnancy with different delivery dates

Показатели / Indicators	Контрольная группа / Control group (n=45)	Срочные роды / Urgent delivery (n=86)	Преждевременные роды / Premature birth (n=34)	Запоздалые роды / Delayed delivery (n=31)
Слюна / Saliva				
1. Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	2385,3±264,7	4781,6±423,8*	3717,3±223,8**	4702,9±323,8*
2. Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	1520,9±247,6	2612,9±218,1*	2443,5±218,1**	2253,7±118,1**
3. Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	64,8±7,0	124,1±11,6*	176,5±11,6*	74,5±3,4**
Копрофильтрат / Coprofiltrate				
1. Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	19,5±0,8	44,4±3,9*	35,2±2,1*	36,2±1,8*
2. Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	442,2±20,5	153,8±10,9*	174,7±16,2*	122,4±8,2*
3. Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	320,8±12,6	344,4±17,2	475,3±21,8**	375,3±20,8**

Примечание: достоверность различий с показателями контрольной группы: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

Note: the reliability of differences with the indicators of the control group: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

В слюну инкретируемый в желудке пепсиноген выделяется из крови, при этом у беременных женщин его в 1,5 раза ($p < 0,001$) больше, чем у небеременных, за счет чего обеспечивается участие слюнных желез в рекреции фермента.

Экскреторно-рекреторное происхождение гидролитической активности копрофильтрата объясняется фактом обнаружения в фекалиях амилазы, пепсиногена и липазы [3, 6, 11].

При беременности амилолитическая и липолитическая активности увеличиваются, а активность пепсиногена почти в 3 раза ($p < 0,001$) уменьшается. Эти отношения обратно зависят от уровня выделения пепсиногена с мочой, что в целом отражается на содержании пепсиногена в крови беременных женщин.

Другая трофосистема связана с амниотрофным питанием плода и аутолитическим пищеварением за счет поглощения им околоплодных вод, содержащих как питательные вещества, так и соответствующие субстратам ферменты — гидролазы материнского происхождения [2–4].

Это доказывается наличием амилазы, пепсиногена и липазы в амниотической жидкости, обладающей свойством аккумулировать ферменты, используемые плодом для гидролитических процессов в его желудочно-кишечном тракте при еще несовершенном собственном пищеварении (табл. 3).

Представляют интерес данные об активности ферментов, рекретируемых в молозиво и грудное молоко женщин в зависимости от сроков их родоразрешения (табл. 4).

Молозиво отличается большей активностью ферментов, чем грудное молоко. Особенно различаются общая протеолитическая (в 4 раза; $p < 0,001$) и липолитическая (в 3 раза;

$p < 0,001$) активности, чем созревшее грудное молоко, тогда как амилолитическая активность этих биожидкостей различается менее чем в 2 раза ($p < 0,05$) убылью в процессе перехода в зрелое молоко. Это доказывает участие ферментов молозива и грудного молока в молозивно-лактоотрофном питании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плазма крови материнского организма, являясь питательной средой плода, обеспечивает гидролитические процессы и участвует в процессах анаболизма [3, 6, 12, 14, 15].

В результате проведенных исследований выявлено повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови у всех женщин в конце беременности, независимо от сроков родоразрешения. Разнонаправленные изменения в данной жидкости наблюдались по пепсиногену: снижение активности фермента у женщин со срочными родами и повышение — при запоздалых и преждевременных родах.

Выделение амилазы с мочой у беременных женщин со срочными родами соответствовало показателям контрольной группы, а при преждевременных и запоздалых родах активность фермента снижалась, что свидетельствует о ретенции амилазы в организме беременных женщин [1, 3, 6]. Активность пепсиногена и липазы мочи в конце беременности увеличена по сравнению с контролем, особенно при родах в срок.

Амилолитическая активность слюны обусловлена не только секрецией синтезируемой слюнными железами α -амилазой, но и рекретируемой панкреатической α -амилазой. В связи с этим возросший уровень амилолитической активности у беременных

Таблица 3

Показатели активности пищеварительных ферментов в амниотической жидкости и пуповинной крови у беременных в зависимости от сроков родоразрешения

Table 3

Indicators of the activity of digestive enzymes in amniotic fluid and umbilical cord blood in pregnant women, depending on the timing of delivery

Биологическая жидкость / Biological fluid	Ферменты / Enzymes	Срочные роды / Urgent delivery (n=86)	Преждевременные роды / Premature birth (n=34)	Запоздалые роды / Delayed delivery (n=31)
Амниотическая жидкость / Amniotic fluid	Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	16,3±0,7	27,7±0,9*	25,8±0,9*
	Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	5664,5±225,1	5840,8±204,3	6387,0±249,4**
	Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	228,7±18,4	201,4±15,3	234,2±16,2
Пуповинная кровь / Umbilical cord blood	Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	35,3±1,2	10,9±0,8*	15,1±1,1*
	Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	1041,6±88,5	1214,4±97,3**	873,0±65,4
	Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	164,9±11,2	190,4±13,4	61,2±4,5*

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин, родивших в срок: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

Note: the reliability of differences with the indicators of the control group: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели активности пищеварительных ферментов в молозиве и грудном молоке у кормящих женщин в зависимости от сроков их родоразрешения

Table 4

Indicators of the activity of digestive enzymes in colostrum and breast milk in lactating women, depending on the timing of their delivery

Биологическая жидкость / Biological fluid	Ферменты / Enzymes	Срочные роды / Urgent delivery (n=86)	Преждевременные роды / Premature birth (n=34)	Запоздалые роды / Delayed delivery (n=31)
Молозиво / Colostrum	Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	401,3±21,7	511,9±32,5**	440,9±20,3
	Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	609,5±26,3	532,4±18,1	581,1±29,4**
	Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	634,1±28,5	523,2±25,3**	562,9±23,6**
Грудное молоко / Breast milk	Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)	215,3±19,6	267,8±14,5**	233,4±15,6
	Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)	152,9±12,1	124,2±10,2	179,1±11,6**
	Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)	222,2±17,2	285,4±14,7**	230,2±12,7

Примечание: достоверность различий с показателями у беременных женщин, родивших в срок: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.
Note: the reliability of differences with the indicators of the control group: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

может быть обусловлен за счет той и другой амилаз [4, 5, 7–10, 13, 14].

У всех беременных женщин наблюдалось повышение активности амилазы, пепсиногена и липазы в слюне, что свидетельствует о рекреторном происхождении данных ферментов.

Если слюнные железы не испытывают гидростатического сопротивления, то в протоках поджелудочной железы беременных оно больше, чем у небеременных [1, 3, 6]. Соответственно, у них изменяется и липолитическая активность слюны, особенно при преждевременных родах, что связано с увеличением активности липазы в крови.

К концу беременности повышалась амилитическая и липолитическая активности копрофильтрата с наибольшими изменениями у женщин со срочными и преждевременными родами. В то же время имело место снижение активности пепсиногена у всех исследуемых групп беременных женщин по сравнению с показателями контрольной группы.

Амниоплацентарный барьер участвует в избирательном накоплении пищеварительных ферментов в околоплодных водах, в которых их содержание весьма значительно [2, 3, 12, 15]. Пуповинная кровь богата ферментами протеолитического и липолитического ряда, особенно у женщин с преждевременными родами.

В постнатальный период происходит переход ребенка на молозивно-лактотрофный тип питания [1, 3, 12]. В связи с этим наибольшие показатели активности гидролаз нами выявлены в молозиве с последующим снижением их активности в грудном молоке на пятые сутки жизни новорожденного ребенка. Инкреция, рекреция и экскреция ферментов

взаимоотносятся между собой, поддерживая постоянно их содержания в крови для осуществления анаболических и регуляторных процессов у плода [13, 14, 16].

Таким образом, полученные нами данные о ферментном гомеостазе в системе «мать–плод–новорожденный» служат дополнительным материалом о трофосистемах с их аутолитическим типом пищеварения. В антенатальный период организуются гистотрофное, гематрофное (трансплацентарное) и амниотрофное питание, а в постнатальный — лактотрофное питание. Ферменты индуцируют функциональную активность секреторных желез и подготавливают пищеварительный тракт грудного ребенка к дефинитивному питанию через период смешанного питания.

ВЫВОДЫ

1. Амилитическая активность сыворотки крови, мочи и слюны у беременных закономерно выше, чем у небеременных женщин, независимо от сроков родоразрешения.
2. Активность пепсиногена и липазы в крови, моче и слюне при беременности увеличена по сравнению с контролем, особенно при родах в срок.
3. В копрофильтрате наблюдалось повышение активности амилазы и липазы, но снижение пепсиногена у всех исследуемых беременных женщин к концу беременности.
4. Амниотическая жидкость и пуповинная кровь богаты ферментами протеолитического и липолитического ряда с наибольшими изменениями у женщин с преждевременными и запоздалыми родами.

5. Гидролитическая активность молозива существенно выше таковых показателей в грудном молоке на пятые сутки жизни новорожденного ребенка.

6. Ферменты принимают участие в аутолитическом пищеварении и индуцируют собственное пищеварение в организме грудного ребенка.

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

- Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе. Успехи физиологических наук. 2006;1:129–109.
- Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И. Руководство по перинатологии. Т. 1. 6-е изд. СПб.: Информ-Навигатор; 2019.
- Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 1985.
- Колодкина Е.В. Гомеостаз пищеварительных ферментов и активность трансаминаз, их содержание в ликворе у детей (клинико-физиологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск; 2000.
- Комаров Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогиа. Нижний Новгород: НГМА; 2016.
- Коротько Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами. Успехи физиологических наук. 2018;34(2):32–21.
- Коротько Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: Академия Естествознания; 2015.
- Коротько Г.Ф., Кадиров Ш.К. Роль слюнных желез в обеспечении относительного постоянства гидролитической активности крови. Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014;80(8):117–108.
- Лытаев С.А., Чудаков А.Ю., Скребцова Н.В., Гайворонская В.В. Медицинская субъектология в педиатрии: учебно-методическое пособие. СПб.: Медицинский институт Академии социальных технологий; 2019.
- Тимофеева Н.М. Метаболическое пищевое программирование ферментных систем тонкой кишки потомства. Российский физиологический журнал. 2012;86(11):1531–1538.
- Тимофеева Н.М. Раннее метаболическое/пищевое программирование ферментных систем пищеварительных и непещеварительных органов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014;1:38–40.
- Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука; 1991.
- Hofman L.F. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. Am. Soc. Nutr. Sciences. 2017;131(2):1625–1621.
- Kaufman E., Lamster I.B. The Diagnostic Applications of Saliva — A Review. Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 2016;13(2):212–197.
- King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr. 2018;71(5):1225–1218.
- Lytaev S.A. Modern Neurophysiological Research of the Human Brain in Clinic and Psychophysiology. Lecture Notes in Computer Science. 2021;12940:231–241.
- Arshavskiy I.A., Nemets M.P. O smene tipov pitaniya i pishchevareniya v ontogeneze. [About changing types of nutrition and digestion in ontogenesis]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2006;1:129–109. (in Russian).
- Ivanov D.O., Avrel'kina E.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina E.I. Rukovodstvo po perinatologii. [Perinatology Manual]. T. 1. 6-e izd. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2019. (in Russian).
- Kamakin N.F. Puti gomeostatirovaniya v krovi inkretiruemykh pishchevaritel'nykh zhelezami gidrolaz, ikh anabolicheskaya i regul'yatornaya rol'. [Ways of homeostatization of hydrolases secreted by digestive glands in the blood, their anabolic and regulatory role]. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Tomsk; 1985. (in Russian).
- Kolodkina E.V. Gomeostaz pishchevaritel'nykh fermentov i aktivnost' transaminaz, ikh sodержание v likvore u detey (kliniko-fiziologicheskoe issledovanie). [Homeostasis of digestive enzymes and transaminase activity, their content in the children's cerebrospinal fluid (clinical and physiological study)]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Arkhangel'sk; 2000. (in Russian).
- Komarov L.G., Alekseeva O.P. Salivalogiya. [Salivalogy]. Nizhniy Novgorod: NGMA Publ.; 2016. (in Russian).

REFERENCES

6. Korot'ko G.F. Rekretsiya fermentov i gormonov ekzokrinnyimi zhelezami. [Recretion of enzymes and hormones by exocrine glands]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2018; 34(2):32–21. (in Russian).
7. Korot'ko G.F. Sekreksiya slyunnykh zhelez i elementy salivadiagnostiki. [Salivary gland secretion and salivadiagnostics elements]. Moskva: Akademiya Estestvoznaniya Publ.; 2015. (in Russian).
8. Korot'ko G.F., Kadirov Sh.K. Rol' slyunnykh zhelez v obespechenii odnositel'nogo postoyanstva gidroliticheskoy aktivnosti krovi. [The role of the salivary glands in ensuring the relative constancy of the hydrolytic activity of the blood]. *Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014; 80(8):117–108. (in Russian).
9. Lytaev S.A., Chudakov A.Yu., Skrebtsova N.V., Gayvoronskaya V.V. Meditsinskaya sub"ektologiya v pediatrii: uchebno-metodicheskoe posobie. [Medical subjectology in pediatrics: an educational and methodological guide]. Sankt-Peterburg: Meditsinskiy institut Akademii sotsial'nykh tekhnologiy; 2019. (in Russian).
10. Timofeeva N.M. Metabolicheskoye pishchevoye programmirovaniye fermentnykh sistem tonkoy kishki potomstva. [Metabolic food programming of the enzyme systems of the small intestine of offspring]. *Russian Journal of Physiology*. 2012; 86(11):1531–1538. (in Russian).
11. Timofeeva N.M. Ranneye metabolicheskoye/pishchevoye programmirovaniye fermentnykh sistem pishchevaritel'nykh i nepishchevaritel'nykh organov. [Early metabolic/nutritional programming of enzyme systems of digestive and non-digestive organs]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2014;1:38–40. (in Russian).
12. Ugolev A.M. Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya. [The theory of adequate nutrition and trophology]. Sankt-Peterburg: Nauka Publ.; 1991. (in Russian).
13. Hofman L.F. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *Am. Soc. Nutr. Sciences*. 2017; 131(2):1625–1621.
14. Kaufman E., Lamster I.B. The Diagnostic Applications of Saliva — A Review. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2016; 13(2):212–197.
15. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 71(5):1225–1218.
16. Lytaev S.A. Modern Neurophysiological Research of the Human Brain in Clinic and Psychophysiology. *Lecture Notes in Computer Science*. 2021; 12940:231–241.

DOI: 10.56871/RBR.2024.10.39.003
УДК 612.825

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЖКОРКОВЫХ СВЯЗЕЙ В ДЕЛЬТА-ДИАПАЗОНЕ СПЕКТРА МОЩНОСТИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРОИЗВОЛЬНЫХ БИМАНУАЛЬНЫХ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫХ ДВИЖЕНИЙ

© Николай Сергеевич Кононенко, Павел Владимирович Ткаченко

Курский государственный медицинский университет. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Контактная информация: Николай Сергеевич Кононенко — ассистент кафедры нормальной физиологии. E-mail: kononenkons@kursksmu.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7830-1637> SPIN: 9666-6228

Для цитирования: Кононенко Н.С., Ткаченко П.В. Половые особенности межкорковых связей в дельта-диапазоне спектра мощности при выполнении произвольных бимануальных целенаправленных движений // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 25–30. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.10.39.003>

Поступила: 30.01.2024

Одобрена: 04.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Уровень бимануальной координации у лиц мужского и женского полов представлен разной результативностью, что объясняется особенностями организации сенсомоторной сферы у женщин и мужчин. Процессы возбуждения и торможения являются взаимодополняющими и способствуют эффективному построению двигательной системы. Целью исследования является изучение половых особенностей активации коры в дельта-диапазоне и выявление внутрисистемных корковых взаимосвязей при реализации сложнокоординированных бимануальных движений. Уровень активности мозга оценивался регистрацией дельта-ритма при проведении электроэнцефалографии, а результаты показателя координации — с помощью метода суппортметрии. Выявлены достоверные различия в тормозной активности коры больших полушарий и функциональных взаимосвязях ее центров, что обуславливает различия результирующей эффективности выполнения моторных программ. В женской группе ведущее значение в формировании моторной программы имеет высокая активность в дельта-диапазоне левой фронтальной ассоциативной коры и выраженная связь затылочной и премоторной области справа. У мужчин межполушарная асимметрия с торможением правого полушария способствует более совершенному результату.

Ключевые слова: произвольная двигательная активность, электроэнцефалография, бимануальная координация, корковая активность

SEXUAL CHARACTERISTICS OF INTERCORTICAL RELATIONSHIPS IN THE DELTA RANGE OF THE POWER SPECTRUM WHEN PERFORMING ARBITRARY BIMANUAL PURPOSEFUL MOVEMENTS

© Nikolay S. Kononenko, Pavel V. Tkachenko

Kursk State Medical University. 3 K. Marx str., Kursk 305041 Russian Federation

Contact information: Nikolay S. Kononenko — Assistant at the Department of Normal Physiology. E-mail: kononenkons@kursksmu.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7830-1637> SPIN: 9666-6228

For citation: Kononenko NS, Tkachenko PV. Sexual characteristics of intercortical relationships in the delta range of the power spectrum when performing arbitrary bimanual purposeful movements. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):25–30. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.10.39.003>

Received: 30.01.2024

Revised: 04.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The level of bimanual coordination in men and women is represented by different effectiveness, which is explained by the peculiarities of the organization of the sensorimotor sphere in women and men. The processes of excitation and inhibition are complementary and contribute to the effective construction of the motor system. The aim

of the study is to study the sexual characteristics of cortical activation in the delta range and to identify intersystem cortical relationships in the implementation of complexly coordinated bimanual movements. The level of brain activity was assessed by recording the delta rhythm during electroencephalography, and the results of the coordination index using the method of supportmetry. Significant differences in the inhibitory activity of the cerebral cortex and the functional relationships of its centers have been revealed, which causes differences in the resulting effectiveness of motor programs. In the female group, high activity in the delta range of the left frontal associative cortex and a pronounced connection between the occipital and premotor regions on the right are of leading importance in the formation of the motor program. In men, hemispheric asymmetry with inhibition of the right hemisphere contributes to a more perfect result.

Keywords: voluntary motor activity, electroencephalography, bimanual coordination, cortical activity

ВВЕДЕНИЕ

Половые различия в двигательной сфере не вызывают сомнений у современных исследователей [1, 5, 8, 11, 15], однако природа данных расхождений по-прежнему изучена недостаточно. Ритмические бимануальные движения представлены в центральной нервной системе в виде моторной программы их такта, в рамках которой формируется стратегия выполнения локомоции [10, 12]. Активность различных центров коры больших полушарий головного мозга и их взаимосвязь являются ведущим фактором в инициации и коррекции энграмм движений [3, 5, 7, 15]. Процессы возбуждения и торможения являются взаимодополняющими и способствуют эффективному построению двигательной системы [1, 9, 16]. Общепринятая методика регистрации электрической активности мозга — электроэнцефалография — позволяет произвести запись медленных волн в дельта-диапазоне и оценить ингибирование участков коры больших полушарий [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — изучение половых особенностей активации коры в дельта-диапазоне и выявление внутрисистемных корковых взаимосвязей при реализации сложнокоординированных бимануальных движений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории физиологии двигательной активности НИИ физиологии, объединенного с однопрофильной кафедрой ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В эксперименте на основе информированного добровольного согласия приняли участие 53 мужчины и 51 женщина в возрасте от 18 до 24 лет. Испытуемым предстояло пройти оценку уровня бимануальной координации с помощью метода суппортметрии [10]. В рамках данной методики испытуемым предстояло выполнить четыре задания разной сложности, по итогам оценивалось время выполнения задания, количество ошибок, время нахождения на контуре и вне контура задания,

а также вычислялся интегральный показатель координации. Затем, после выполнения заданий, производилась запись электроэнцефалограммы в течение 2 минут. Для регистрации использовалась международная система отведений «10-20», в рамках которой фиксировалась активность от 21 чашечкового электрода. Для изучения использовали данные, полученные с отведений Fp1-A1, Fp2-A2, C4-A2, C3-A1, T3-A1, T4-A2, O1-A1, O2-A2, так как именно эти отведения отражают активность основных участков коры, отвечающих за реализацию движений. Показатель электродного импеданса не превышал 20 кОм, чувствительность установлена 7 мкВ/мм. Дальнейшая компьютерная обработка сигнала проводилась методом быстрого преобразования Фурье, с усреднением не менее 30 эпох по 2 с [4, 6].

В эксперименте использовался электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (Таганрог, Россия). Статистическая обработка проводилась путем сравнения средних величин спектра мощности в исследуемых группах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50 человек). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении параметров в дельта-диапазоне (табл. 1) у женщин наименьшие значения зарегистрированы в отведении C3-A1. Показания в отведении T3-A1 выше на 13%, в Fp1-A1 на 29%, в T4-A2 на 51%, в O2-A2 на 67%, в Fp2-A2 на 79%. Средние значения в отведении O1-A1 выше медианы в отведении C3-A1 на 9%, а в C4-A2 выше на 63%. Максимальный показатель — в отведении Fp2-A2. У мужчин наименьшее значение спектра мощности зарегистрировано в отведении C3-A1. В отведении T3-A1 выше на 1%, в Fp1-A1 значения выше на 9%, в T4-A2 выше на 15%, в Fp2-A2 выше на 37%, в O2-A2 выше на 56%. Среднее значение в отведении C4-A2 выше медианы в O1-A1 на 26%, в C3-A1 выше на 32%. Макс-



Таблица 1

Средние показатели спектра мощности ЭЭГ в дельта-диапазоне у женщин и мужчин при выполнении произвольных бимануальных целенаправленных движений

Table 1

The average values of the EEG power spectrum in the delta range in women and men when performing arbitrary bimanual purposeful movements

Группа / Group	Отведение энцефалограммы / Electroencephalogram leads							
	Fp1-A1	Fp2-A2	C3-A1	C4-A2	O1-A1	O2-A2	T3-A1	T4-A2
Женщины / Women	8,31 (Me)	11,56 (Me)	6,45 (Me)	10,49±9,73 (M±SD)	7,03±3,93 (M±SD)	10,80 (Me)	7,28 (Me)	9,72 (Me)
Мужчины / Men	9,43 (Me)	11,83 (Me)	8,62 (Me)	11,36±7,54 (M±SD)	10,85±6,46 (M±SD)	13,58 (Me)	8,68 (Me)	9,95 (Me)

Примечание: М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана.

Note: M — the average value; SD — the standard deviation; Me — the median.

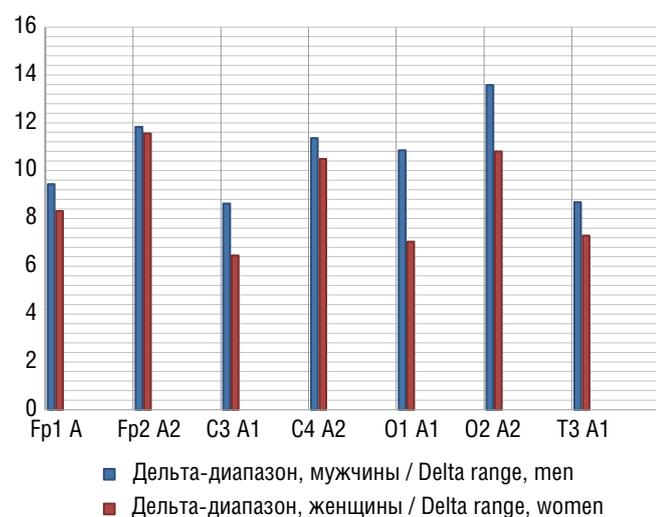


Рис. 1. Сравнительная характеристика средних показателей спектра мощности ЭЭГ в дельта-диапазоне у женщин и мужчин при выполнении произвольных бимануальных целенаправленных движений

Fig. 1. Comparative characteristics of the average values of the EEG power spectrum in the delta range in women and men when performing arbitrary bimanual purposeful movements

мальное значение выявлено в отведении O2-A2, это говорит о высокой дельта-активности в затылочной доле справа.

Сравнительный анализ средних величин в женской и мужской группах исследования (рис. 1) показал, что отведение Fp1-A1 отражает работу левой лобной доли. Значения в мужской группе исследования на 13% ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя в женской группе. В отведении Fp2-A2, показывающем работу правой лобной доли, у мужчин выше на 2% ($p < 0,001$). В отведении C3-A1, проекции центральной премоторной коры слева, выше на 34% ($p < 0,001$). В отведении C4-A2, проекции центральной премоторной коры справа, выше

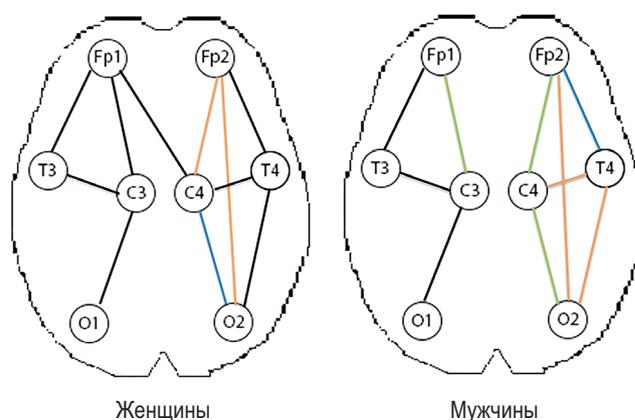


Рис. 2. Корреляционные плеяды спектра мощности испытуемых женского и мужского пола в дельта-диапазоне при выполнении произвольных бимануальных целенаправленных движений

Fig. 2. Correlation pleiades of the power spectrum of female and male subjects in the delta range when performing arbitrary bimanual purposeful movements

на 8% ($p < 0,001$). В отведении O1-A1, которое показывает работу левой затылочной области, выше на 54% ($p < 0,001$). В отведении O2-A2, отражающем работу затылочной области справа, выше на 26%, в отведении T3-A1, проекции височной области слева, выше на 19%, в отведении T4-A2, проекции височной области справа, выше на 2% ($p < 0,001$). При сравнительном анализе спектра мощности установлено преобладание активности головного мозга на всех его участках в дельта-диапазоне у лиц мужского пола над женским.

При проведении корреляционного анализа между показателями активности головного мозга в дельта-диапазоне спектра мощности у лиц мужского пола наблюдается отсутствие взаимосвязей левого и правого полушария (рис. 2). При этом в правых отделах мозга теснота связей выше. У женщин связь между правыми и левыми отделами обеспечивает взаи-

модействие левой фронтальной коры слева и центральной премоторной коры справа. При этом сила связи в мужской группе исследования в отведениях Fp2-A2 — C4-A2 выше на 15% ($p < 0,001$), в T4-A2 — O2-A2 выше на 17% ($p < 0,001$), в Fp1-A1 — C3-A1 выше на 34% ($p < 0,001$), в Fp2-A2 — T4-A2 выше на 34% ($p < 0,001$). В C4-A2 — O2-A2 у женщин выше на 14% ($p < 0,001$). Мультиполярным центром с самым высоким значением суммарного коэффициента корреляции у женщин является центральная премоторная область справа. Также она совместно с затылочной областью справа имеет двусторонние связи высокой тесноты. У мужчин также областью корреляции с максимальным значением суммарного коэффициента является центральная премоторная кора справа. Однако связи высокой тесноты расположены между фронтальной ассоциативной корой справа и правой височной областью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дельта-ритм по своей природе является таламокортикальным [4], и за счет зеркальных нейронов, расположенных в коре, показывает тормозную деятельность специфических ядер таламуса [9], а также отражает процессы консолидации памяти и когнитивной деятельности [7, 15, 17]. Учитывая, что двигательная активность является сочетанием процессов возбуждения и торможения, данный ритм будет оказывать существенное влияние на реализацию моторных программ [1, 9, 16]. Максимальная активность у женщин в левой фронтальной доле может говорить о процессах глубокого торможения третичных моторных полей ассоциативной коры слева. При этом образующийся мост между левым и правым полушариями, который находится между левой фронтальной областью и центральной премоторной корой, может обуславливать более низкие показатели уровня бимануальной координации у женщин по сравнению с мужчинами. Выраженная связь между затылочной и центральной премоторной областями справа может оказывать ингибирующее воздействие на процессы извлечения существующих энграмм из памяти.

Мужская группа исследования характеризуется более высокими показателями активности в дельта-диапазоне во всех отведениях, что говорит о более глубоком торможении структур. Картирование функциональных связей в данной группе позволяет говорить об отсутствии взаимных влияний между полушариями и выраженной правосторонней асимметрии активности. Двусторонняя связь высокой тесноты между лобной и височной долями справа может говорить о взаимном торможении третичных моторных полей фронтальной ассоциативной коры и вестибулярных центров справа, что в условиях выполнения заданий суппортметрии оказывает положительное влияние на более совершенный результат.

Показатели бимануальной координации в исследуемых группах женщин и мужчин имеют существенные различия, тем самым подтверждая ранее полученные данные [11, 13]. Разница в результатах обусловлена отличиями в тактике выполнения заданий, соответственно, в инициации и коррекции

моторных программ на корковом уровне [12, 14]. Регистрация дельта-активности головного мозга позволяет оценить процессы ингибирования центров, участвующих в движении. Женская группа исследования характеризуется активным торможением левой фронтальной ассоциативной коры, наличием «моста», связывающего полушария в левой лобной и правой центральной премоторной областях, и выраженными связями между центральной премоторной и затылочной корой справа, что в совокупности показывает менее эффективную стратегию выполнения двигательного акта по сравнению с мужчинами. В группе «мужчины» дельта-активность выражена сильнее и говорит о более глубоком торможении во всех центрах коры. Отсутствие связей между полушариями с выраженной правосторонней асимметрией активности и взаимное подавление височной и фронтальной области справа отражает более результативный процесс бимануальной координации.

ВЫВОДЫ

1. У женщин и мужчин выявлена разная стратегия выполнения произвольных бимануальных целенаправленных движений.
2. В женской группе ведущее значение в формировании моторной программы имеет высокая активность в дельта-диапазоне левой фронтальной ассоциативной коры и выраженная связь затылочной и премоторной области справа.
3. У мужчин межполушарная асимметрия с торможением правого полушария способствует более совершенному результату.

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. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука; 1990.
2. Гутор А.Г. Статистические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона в исследованиях эффективности обучения. Математическое и компьютерное моделирование: сборник материалов VIII Международной научной конференции, посвященной памяти А.Л. Иозефера. 2020;1:19–21.
3. Завьялов А.В. Соотношение функций организма. М.: Медицина; 1990.
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М.: МЕДпрессинформ; 2004.
5. Кирой В.Н. Электрографические корреляты реальных и мысленных движений: спектральный анализ. Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2010;60(5):525–533.
6. Кононенко Н.С., Пронина Е.Д., Авдеева О.Ю. Современные подходы к анализу ЭЭГ активности. Молодежная наука и современность. Материалы 86-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 86-летию КГМУ. 2021;1:17–19.
7. Курганский А.В. Количественные меры кортико-кортикального взаимодействия: современное состояние. Физиология человека. 2013;39(4):122–122.
8. Павленко В.Б. Роль коры мозга и подкорковых аминергических структур в организации целенаправленного поведенческого акта. Киев; 2004.
9. Раева С.Н. Исследование функциональной роли и нейронных механизмов деятельности моторного таламуса и стриатума в системах управления и реализации произвольных двигательных реакций человека. Российский фонд фундаментальных исследований. 1995;95(4):11082.
10. Ткаченко П.В. Закономерности системной сенсомоторной организации сложнокоординированных бимануальных движений человека. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Курск; 2014.
11. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Соотношение моторных и сенсорных функций человека. Курск: КГМУ; 2016.
12. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Особенности соотношений характеристик эффекторного аппарата и показателей бимануальной координации. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015;3:126–132.
13. Ткаченко П.В., Кононенко Н.С., Насмачная А.А. Электрическая активность мозга при воображении целенаправленных движений рук у лиц, играющих на струнных и клавишных музыкальных инструментах. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023;20(1):24–28.

14. Ball T. Movement related activity in the high gamma range of the human EEG. Neuroimage. 2008;41(2):302–310.
15. Gilden L., Vaughan Jr.H.G., Costa L.D. Summated human EEG potentials with voluntary movement. Electroencephalography and clinical Neurophysiology. 1966;20(5):433–438.
16. Pirondini E. EEG topographies provide subject-specific correlates of motor control. Scientific reports. 2017;7(1):13229.

REFERENCES

1. Bernstein N.A. Fiziologiya dvizhenij i aktivnost'. [Physiology of movements and activity]. Moscow: Nauka; 1990. (in Russian).
2. Gutor A.G., Stashulenok S.P. Statisticheskie kriterii Manna–Uitni i Vilkoksona v issledovaniyah effektivnosti obucheniya. [Mann–Whitney and Wilcoxon statistical criteria in studies of learning effectiveness]. Mathematical and computer modeling: a collection of materials at the VIII International Scientific Conference dedicated to the memory of A.L. Josefer. 2020;1:19–21. (in Russian).
3. Zavyalov A.V. Sootnoshenie funkcij organizma. [Correlation of body functions]. Moscow: Meditsina Publ.; 1990. (in Russian).
4. Zenkov L.R. Klinicheskaya elektroencefalografiya (s elementami epileptologii). [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology)]. Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: MEDpressinform Publ.; 2004. (in Russian).
5. Kira V.N. Elektrograficheskie korrelyaty real'nyh i myslennyh dvizhenij: spektral'nyj analiz. [Electrographic correlates of real and mental movements: spectral analysis]. Journal of Higher nervous activity named after IP Pavlova. 2010;60(5):525–533. (in Russian).
6. Kononenko N.S. Sovremennye podhody k analizu EEG aktivnosti. [Modern approaches to the analysis of EEG activity]. Youth science and modernity. Materials of the 86th International Scientific Conference of students and young scientists dedicated to the 86th anniversary of KSMU. 2021;1:17–19. (in Russian).
7. Kurgansky A.V. Kolichestvennye mery kortiko-kortikal'nogo vzaimodejstviya: sovremennoe sostoyanie [Quantitative measurements of cortical-cortical effects: current state]. Human Physiology. 2013; 39(4): 112- 122. (in Russian).
8. Pavlenko V.B. Rol' kory mozga i podkorkovyh aminergicheskikh struktur v organizacii celenapravlenno go povedencheskogo akta. [The role of the cerebral cortex and subcortical aminergic structures in the organization of a purposeful behavioral act]. Kiev; 2004. (in Russian).
9. Raeva S.N. Issledovanie funkcional'noj roli i nejronnyh mekhanizmov deyatel'nosti motornogo talamusa i striatuma v sistemah upravleniya i realizacii proizvol'nyh dvigatel'nyh reakcij cheloveka. [Investigation of the functional role and neural mechanisms of the motor thalamus and striatum in control systems and the implementation of voluntary motor reactions of a person]. Russian Foundation for Basic Research. 1995;95(4):11082. (in Russian).
10. Tkachenko P.V. Zakonomernosti sistemnoj sensomotornoj organizacii slozhnoskoordinirovannyh bimanual'nyh dvizhenij cheloveka. [Regularities of the systemic sensorimotor organization of complexly coordinated bimanual human movements]. abstract of the disser-

- tation of the Doctor of Medical Sciences : 03.03.01. Kursk, 2014. (in Russian).
11. Tkachenko P. V., Bobytsev I. I. Sootnoshenie motornyh i sornnyh funkciy cheloveka [Correlation of human motor and sensory functions]. Kursk: Publishing house of KSMU. 2016. (in Russian).
 12. Tkachenko P.V. Bobytsev I.I. Osobennosti sootnoshenij harakteristik effektornogo apparata i pokazatelej bimanual'noj koordinacii [Features of the relationship between the characteristics of the effector apparatus and indicators of bimanual coordination]. Kur'skiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye». 2015;3:126–132. (in Russian).
 13. Tkachenko P.V., Kononenko N.S., Nasmachnaya A.A. Elektricheskaya aktivnost' mozga pri vobrazhenii celenapravlen-nyh dvizhenij ruk u lic, igrayushchih na strunnyh i klavishnyh muzykal'nyh instrumentah. [Electrical activity of the brain in the imagination of purposeful hand movements in persons playing stringed and keyboard musical instruments]. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2023;20(1):24–28. (in Russian).
 14. Ball T. Movement related activity in the high gamma range of the human EEG. *Neuroimage*. 2008;41(2):302–310.
 15. Gildea L., Vaughan Jr.H.G., Costa L.D. Summated human EEG potentials with voluntary movement. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1966;20(5):433–438.
 16. Pirondini E. EEG topographies provide subject-specific correlates of motor control. *Scientific reports*. 2017;7(1):13229.

DOI: 10.56871/RBR.2024.52.14.004
УДК [578.834.1+616-036.21+616.24-002-089.168.8]-053.9

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ COVID-19 ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Екатерина Юрьевна Соловейчик, Ильдар Ильдусович Лutfарахманов, Петр Иванович Миронов, Андрей Германович Какаулин, Ильдар Искандарович Галимов

Башкирский государственный медицинский университет. 450008, г. Уфа, Республика Башкортостан, ул. Ленина, 3

Контактная информация: Екатерина Юрьевна Соловейчик — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: lubimaydo4@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-5258> SPIN: 1869-9127

Для цитирования: Соловейчик Е.Ю., Лutfарахманов И.И., Миронов П.И., Какаулин А.Г., Галимов И.И. Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии с коморбидными заболеваниями // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 31–41. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.52.14.004>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 26.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Введение. Основными факторами риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 пневмонией являются возраст и коморбидные заболевания. Для точной стратификации риска важна комплексная динамическая оценка клинических, лабораторных и гемодинамических факторов пациентов. **Цель исследования** — оценка факторов риска развития летального исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией с коморбидными заболеваниями на основе анализа временных трендов клинико-лабораторных характеристик. **Материалы и методы.** Ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование 125 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 по МКБ-10, госпитализированных с острой дыхательной недостаточностью, было проведено с марта 2020 г. по май 2022 г. Критерий невключения — рефрактерный септический шок. Демографические, клинические и лабораторные данные пациентов были записаны на момент госпитализации и в первые 5 суток лечения. **Результаты.** При анализе операционных характеристик и кривых выживаемости Каплана–Мейера возраст пациентов >71 года, индекс массы тела >29,8 кг/м² и уровни D-димера >1600 нг/мл и прокальцитонина >3,4 нг/мл были статистически значимо связаны с риском смерти. Для двух параметров (уровни D-димера и прокальцитонина) прогностическая величина временного тренда была статистически значимо выше в сравнении с их суточными значениями. **Заключение.** Увеличение риска смерти пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями связано с пожилым возрастом и высоким индексом массы тела, но не с коморбидными заболеваниями. Временные тренды D-димера и прокальцитонина обладают большей прогностической ценностью в сравнении с их суточными значениями.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, коморбидные заболевания, риск смерти, временные тренды

RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES OF COVID-19 PNEUMONIA IN PATIENTS INTENSIVE CARE UNIT WITH COMORBID DISEASES

© Ekaterina Yu. Soloveychik, Ildar I. Lutfarakhmanov, Petr I. Mironov, Andrey G. Kakaulin, Ildar I. Galimov

Bashkir State Medical University. 3 Lenin str., Ufa Republic of Bashkortostan 450008 Russian Federation

Contact information: Ekaterina Yu. Soloveychik — postgraduate student of the Department of Anesthesiology and Resuscitation.
E-mail: lubimaydo4@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-5258> SPIN: 1869-9127

For citation: Soloveychik EYu, Lutfarakhmanov II, Mironov PI, Kakaulin AG, Galimov II. Risk factors for adverse outcomes of COVID-19 pneumonia in patients intensive care unit with comorbid diseases. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):31–41. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.52.14.004>

Received: 05.02.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Introduction. The main risk factors for adverse outcomes in patients with COVID-19 pneumonia are age and comorbidities. For accurate risk stratification, a comprehensive dynamic assessment of clinical, laboratory, and hemodynamic factors of patients is important. **The aim of the study** was to assess the risk factors for the development of a lethal outcome in patients with COVID-19 pneumonia with comorbid diseases based on the analysis of time trends in clinical and laboratory characteristics. **Materials and Methods.** A retrospective observational, multicenter study of 125 patients aged 18 to 75 years with laboratory-confirmed COVID-19 and/or ICD-10 U07.1 hospitalized with acute respiratory failure was conducted from March 2020 to May 2022. Demographic, clinical, and laboratory data of patients were recorded at the time of hospitalization and during the first 5 days of treatment. **Results.** In the analysis of operational characteristics and Kaplan–Meier survival curves, the age of patients >71 years, body mass index >29.8 kg/m², and D-dimer levels >1600 ng/mL and procalcitonin >3.4 ng/mL were statistically significantly associated with the risk of death. For two parameters (D-dimer and procalcitonin levels), the prognostic value of the temporal trend was statistically significantly higher compared to their daily values. **Conclusion.** The increased risk of death in patients with COVID-19 pneumonia and comorbid diseases is associated with older age and high body mass index, but not with comorbid diseases. Temporal trends in D-dimer and procalcitonin have a greater predictive value compared to their daily values.

Keywords: COVID-19, pneumonia, comorbid diseases, risk of death, temporal trends

ВВЕДЕНИЕ

Основными факторами, которые усугубляют риск развития тяжелого заболевания и летального исхода у пациентов с COVID-19 и вызванной им пневмонией, помимо возраста, являются коморбидные заболевания — артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела и другие [1–3, 6–9, 20].

В ряде крупных многоцентровых исследований были проанализированы клинические и лабораторные характеристики пациентов на момент госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где несколько сывороточных биомаркеров предсказывали неблагоприятный исход заболевания, включая повышенные уровни интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, D-димера, фибриногена, а также сниженные уровни антитромбина и лимфопению [1, 5, 10, 12, 20]. Для стратификации риска при реализации протоколов лечения COVID-19 пневмонии важна комплексная динамическая оценка клинических, лабораторных и гемодинамических факторов пациентов. Поскольку пациенты с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями требуют проведения длительной респираторной поддержки в условиях ОРИТ, для более точной оценки прогноза выживаемости предложено использовать временные тренды клинических и лабораторных характеристик [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования являлась оценка факторов риска развития летального исхода у пациентов ОРИТ с COVID-19 пневмонией с коморбидными заболеваниями на основе анализа временных трендов клинико-лабораторных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн — ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование было проведено на базе Республиканской клинической инфекционной больницы и Клинической больницы скорой медицинской помощи (г. Уфа, Республика Башкортостан) с марта 2020 г. по май 2022 г. В исследование были последовательно включены 130 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 по МКБ-10 (высокое подозрение по клиническим показаниям и/или подтвержденное положительным тестом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой полимера в реальном времени (ПЦР-тест) в мазках из носа и глотки или аспирате из нижних дыхательных путей), госпитализированных в ОРИТ с острой дыхательной недостаточностью (сатурация крови кислородом (SpO₂) <90% при комнатном воздухе или <95% при вдыхании 2 л кислорода через назальные канюли) для проведения респираторной поддержки. Критерием невключения в исследование был рефрактерный септический шок, определяемый как потребность в дозе норэпинефрина или эквивалента выше >0,1 мкг/кг в минуту или использование двух или более вазопрессоров.

Демографические данные пациентов (возраст, пол, индекс массы тела, коморбидные заболевания, дата начала заболевания) были записаны на момент госпитализации. Клинические данные пациентов (параметры респираторной поддержки: высокопоточная кислородная терапия, неинвазивная и искусственная вентиляция легких (НИВЛ и ИВЛ); параметры дыхания: фракция вдыхаемого кислорода (FiO₂), соотношение SpO₂/FiO₂; лекарства: противовирусные, иммуномодулирующие и вазоактивные препараты, антибиотики, кортикостероиды) записывали в медицинскую информаци-

онную систему ПроМед на момент госпитализации, а затем ежедневно в течение первых 5 суток лечения. Лечение пациентов осуществляли согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России, актуальным на период госпитализации.

Из исследования были исключены пациенты, которые умерли ($n=5$) в первые 24 часа госпитализации, таким образом, 125 пациентов были включены в окончательный анализ. Результаты ПЦР-тестирования были положительными у 110 (88,0%) пациентов. Характеристики коморбидных заболеваний пациентов с COVID-19 пневмонией представлены в таблице 1. По крайней мере одно заболевание было зарегистрировано у 29 пациентов, чаще всего ожирение (44,8%) или артериальная гипертензия (24,1%). У остальных пациентов было зарегистрировано от 2 до 7 (всего 217) заболеваний, в среднем 2,26 заболеваний на одного пациента. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным коморбидным заболеванием (54,4%), за которым следовали заболевания сердца (34,4%), ожирение (35,2%), сахарный диабет (21,6%). Артериальная гипертензия сочеталась с наибольшим количеством коморбидных заболеваний, чаще всего с заболеваниями сердца (33,6%), ожирением и сахарным диабетом (поровну по 18,1%). Заболевания сердца закономерно чаще всего сочетались с ожирением (15,5%), сердечной аритмией (14,6%). Ожирение и сахарный диабет сочетались в 9,5% случаев коморбидных заболеваний.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и 25–75% межквартильного интервала, категоризованные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительной частоты. Срав-

нение результатов между группами пациентов проводили с помощью U-теста Манна–Уитни для непараметрических переменных и χ^2 -критерия Пирсона или точного теста Фишера для соответствующих категоризованных переменных. Мы рассчитали оценки выживаемости Каплана–Мейера и использовали логарифмический ранговый тест для сравнения групп по выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные жизненно важные характеристики и методы лечения нами отслеживались с начала заболевания (табл. 2).

Медиана длительности лихорадки у выживших пациентов составляла 12,6 (7,8–14,5) дней, кашель сохранялся в течение 17,9 (13,0–25,6) дней (рис. 1). Медиана времени от начала заболевания до начала одышки была одинаковой у выживших и умерших пациентов, со средней продолжительностью 14,2 (8,6–17,6) дней у выживших пациентов. Медиана времени от начала заболевания до интубации трахеи и ИВЛ составляла 17,5 (11,9–21,0) дней. Медиана времени от одышки до ИВЛ составляла 7,0 (3,0–9,5) дней. Медиана длительности респираторной поддержки составила 5 (3–19) дней в диапазоне от 1 до 70 дней. Медиана длительности госпитализации в ОРИТ составила для умерших пациентов 7,5 (3,5–15,6) дней, для выживших пациентов 9,4 (4,7–24,0) дней в диапазоне от 3 до 73 дней. Медиана длительности госпитализации составила 19,5 (10,8–44,5) дней в диапазоне от 1 до 96 дней. Медиана времени от начала болезни до выписки из стационара составляла 25,6 (15,2–36,0) дней, медиана времени до смерти составляла 19,6 (9,1–30,1) дней. Совокупное время наблюдения с момента госпитализации до перевода из ОРИТ или смерти составило 2655 дней с медианой 22,1 (11,3–32,9) пациенто-дней с диапазоном от 4 до 50 дней.

Таблица 1

Коморбидные заболевания пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 1

Comorbid diseases of patients with COVID-19 pneumonia

Характеристики / Characteristics	Значения / Values
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	68 (54,4)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	27 (21,6)
Ожирение / Obesity, n (%)	44 (35,2)
Сердечная аритмия / Cardiac arrhythmia, n (%)	18 (14,4)
Заболевания сердца / Heart diseases, n (%)	43 (34,4)
Заболевания легких / Lung diseases, n (%)	20 (16,0)
Заболевания почек / Kidney diseases, n (%)	9 (7,2)
Заболевания печени / Liver diseases, n (%)	12 (9,6)
Злокачественные новообразования / Malignant neoplasms, n (%)	8 (6,4)
Индекс Чарльсона, баллы / Charleson Index, points	3,1 (1,6–4,8)
Индекс Чарльсона >3 баллов / Charleson Index >3 points, n (%)	45 (36,0)

Таблица 2

Демографические и клинические характеристики стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 2

Demographic and clinical characteristics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia

Характеристики / Characteristics	Выжившие / Survival (n=55)	Умершие / Dead (n=70)	p
Пациенты / Patients, n	55	70	–
Возраст, лет / Age, years	63,0 (48,7–76,4)	72,1 (57,7–81,4)	0,001
Мужчины / Men, n (%)	27 (49,1)	37 (52,9)	Нд / Ud
ИМТ кг/м ² / BMI, kg/m ²	29,1 (23,4–34,8)	27,1 (22,2–32,0)	0,037
Одышка / Dyspnea, n (%)	52 (94,5)	65 (92,8)	Нд / Ud
Кашель / Cough, n (%)	52 (94,5)	67 (95,7)	Нд / Ud
Лихорадка / Fever, n (%)	50 (90,9)	67 (95,7)	Нд / Ud
Площадь поражения легких начальная / Initial area of lung damage, %	39,3 (19,3–59,3)	46,8 (21,8–71,8)	Нд / Ud
Площадь поражения легких / Final area of lung damage, %	64,9 (47,1–82,7)	62,0 (41,7–82,3)	Нд / Ud
Положительный ПЦР-тест / Positive PCR test, n (%)	52 (94,5)	58 (82,9)	0,048
Медикаменты / Medicines, n (%)			
Противовирусные / Antiviral	47 (85,5)	54 (77,1)	Нд / Ud
Моноклональные антитела / Monoclonal antibodies	13 (23,6)	20 (26,7)	Нд / Ud
Глюкокортикостероиды / Glucocorticosteroids	55 (100,0)	62 (88,6)	0,010
Мочегонные / Diuretics	31 (56,4)	40 (57,1)	Нд / Ud
Антикоагулянты / Anticoagulants	51 (92,7)	67 (89,3)	Нд / Ud
Гипотензивные / Hypotensive	32 (58,2)	45 (64,3)	Нд / Ud
Антибиотики / Antibiotics	55 (100,0)	61 (87,1)	0,006
Лечебные мероприятия, n (%)			
Респираторная поддержка / Respiratory support	47 (85,4)	35 (50,0)	0,001
ИВЛ / MV	8 (14,5)	35 (50,0)	0,001
Вазопрессорная поддержка / Vasopressor support	19 (34,5)	21 (28,0)	Нд / Ud
Нутритивная поддержка / Nutritional support	31 (56,4)	52 (69,3)	Нд / Ud

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМТ — индекс массы тела; нд — недостоверные отличия; ПЦР — полимеразная цепная реакция.
Note: Ud — unreliable differences; BMI — body mass index; MV — mechanical ventilation; PCR — polymerase chain reaction.

Сравнительный анализ течения основных симптомов течения заболевания и тактики лечения у выживших и умерших пациентов представлен на рисунке 1.

На момент госпитализации в ОРИТ соотношение SpO₂/FiO₂ составляло 118,0% (63,1–172,8), при этом все пациенты нуждались в респираторной поддержке, из них 65,6% пациентов понадобилась высокопоточная кислородная терапия или НИВЛ. Из 46 пациентов, кому потребовалась ИВЛ, умерло 38 пациентов. Пациенты, изначально получавшие респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких, имели статистически значимо более низкий риск смерти, чем пациенты, изначально получавшие ИВЛ: относительный риск (ОР) 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95; p=0,010. Пациенты, изна-

начально получавшие респираторную поддержку в виде НИВЛ с последующим переходом на ИВЛ, имели статистически значимо более высокий риск смерти в сравнении с пациентами, чья респираторная поддержка ограничилась только НИВЛ: ОР 1,49; 95% ДИ 1,23–1,78; p=0,010. Независимо от времени начала респираторной поддержки, летальность пациентов с последующей ИВЛ была сравнима с летальностью пациентов, которым ИВЛ проводилась с момента госпитализации: ОР 1,18; 95% ДИ 0,75–1,33; p=0,120. Противовирусные препараты получали 80,8% пациентов, антибактериальную терапию — 92,8% пациентов, моноклональные антитела — 26,4% пациентов, кортикостероиды — 93,6% пациентов. Для выживших пациентов, получавших противовирусные препараты,

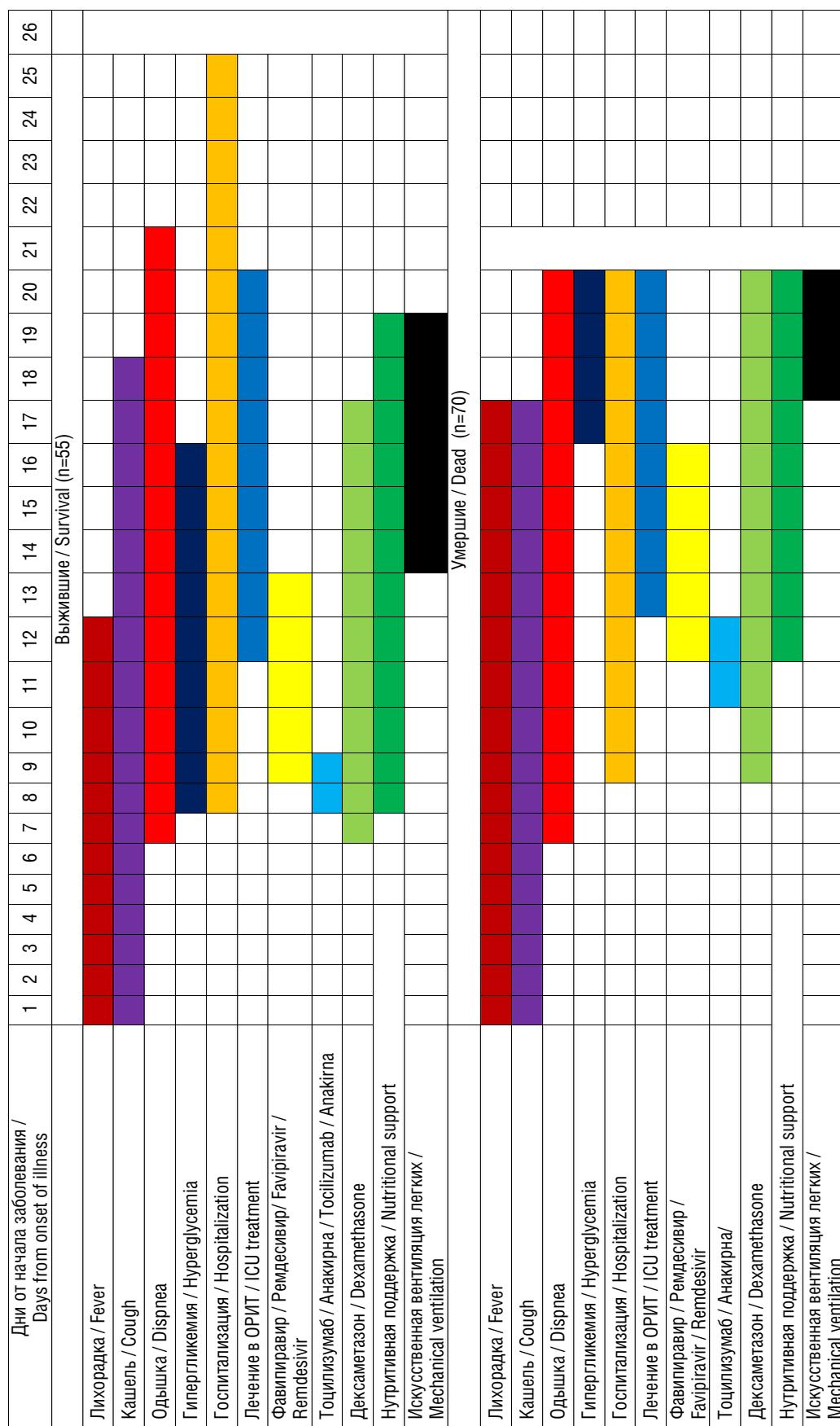


Рис. 1. Клиническое течение основных симптомов и тактики лечения стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Fig. 1. Clinical course of the main symptoms and treatment tactics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia and comorbid diseases. ICU — intensive care unit

Таблица 3

Временные тренды жизненно важных характеристик у стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 3

Time trends of the vital characteristics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia

Показатели / Indicators	Выжившие / Survival (n=55)			Умершие / Dead (n=70)			P
	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	
САД, мм рт.ст. / MAP, mm Hg	95,0 (83,7–106,3)	93,8 (74,8–112,8)	87,8 (72,1–103,5)	95,1 (85,1–105,1)	96,2 (83,6–108,8)	89,6 (71,8–107,4)	Нд / Ud
ЧСС, мин / RR, min	89,7 (75,2–104,2)	86,2 (72,8–99,6)	92,6 (72,5–112,7)	87,4 (76,0–98,8)	84,4 (70,3–98,5)	85,9 (69,7–102,1)	Нд / Ud
ЧДД, мин / HR, min	23,4 (20,9–25,9)	25,2 (22,6–27,8)	28,1 (23,0–33,2)	23,3 (20,3–26,3)	23,8 (20,6–27,0)	25,4 (20,8–30,0)	Нд / Ud
Температура тела / Body temperature, °C	37,4 (36,7–38,1)	36,9 (36,3–37,5)	36,9 (36,2–37,6)	37,3 (36,6–38,0)	36,9 (36,5–37,3)	36,6 (35,9–37,3)	Нд / Ud
SpO ₂ /FiO ₂	177,4 (164,1–190,4)	115,2 (67,6–162,8)	90,4 (76,3–104,5)	174,8 (158,4–191,2)	120,8 (58,7–182,9)	90,0 (76,7–103,3)	Нд / Ud
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	125,8 (100,4–151,2)	119,8 (93,7–145,9)	115,0 (89,5–140,5)	124,2 (96,8–151,2)	123,4 (99,9–157,0)	114,1 (87,9–140,3)	Нд / Ud
Эритроциты, ×10 ⁶ /мкл / Erythrocyte, ×10 ⁶ /vcl	4,2 (3,3–5,1)	3,9 (3,1–4,7)	3,9 (3,0–4,7)	4,2 (3,4–5,0)	4,1 (3,3–4,9)	3,9 (3,0–4,8)	Нд / Ud
Лейкоциты, ×10 ³ /мкл / Leukocyte, ×10 ³ /vcl	8,4 (4,2–12,6)	11,6 (5,6–17,6)	14,7 (6,1–23,3)	8,9 (3,3–14,5)	12,5 (5,1–19,9)	15,5 (4,2–26,8)	Нд / Ud
Лимфоциты, ×10 ³ /мкл / Lymphocyte, ×10 ³ /mcl	1,15 (0,35–1,95)	0,83 (0,20–1,46)	0,90 (0,15–1,65)	1,03 (0,37–1,69)	0,66 (0,06–1,24)	0,68 (0,14–1,22)	Нд / Ud
Нейтрофилы, ×10 ³ /мкл / Neutrophils, ×10 ³ /mcl	8,4 (7,4–9,3)	8,8 (7,9–9,7)	8,5 (7,3–9,7)	8,1 (6,8–9,4)	8,4 (7,5–9,4)	8,6 (7,6–9,6)	Нд / Ud
Тромбоциты, ×10 ³ /мкл / Platelets, ×10 ³ /mcl	194,1 (100,5–187,7)	216,2 (103,1–329,3)	193,6 (78,5–308,7)	202,4 (112,2–292,6)	214,7 (111,2–318,2)	206,0 (94,5–317,5)	Нд / Ud
СОЭ, мм/час / ESR, /mm/h	37,8 (21,9–53,7)	42,6 (11,4–73,8)	31,9 (9,9–53,9)	33,4 (14,2–52,6)	31,9 (15,7–48,1)	27,4 (9,3–45,5)	Нд / Ud
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	9,1 (3,7–14,5)	9,3 (4,6–14,0)	10,2 (6,7–15,7)	8,4 (4,8–12,0)	8,2 (4,4–12,0)	10,2 (2,1–18,3)	Нд / Ud
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l	139,2 (131,4–147,0)	139,8 (132,4–209,6)	143,2 (132,7–153,7)	138,1 (131,7–144,5)	138,5 (133,1–143,9)	141,6 (133,5–149,7)	Нд / Ud
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l	4,4 (3,3–5,5)	4,3 (3,6–5,0)	4,7 (3,4–6,0)	4,6 (3,4–5,8)	4,2 (3,3–5,1)	4,7 (3,2–6,2)	Нд / Ud
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mcmmol/l	107,5 (29,7–185,3)	101,1 (32,6–209,6)	118,5 (60,7–220,2)	87,9 (42,6–133,2)	82,7 (32,7–147,6)	101,0 (58,0–198,0)	Нд / Ud
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, mcmmol/l	8,9 (3,2–15,0)	10,6 (4,9–26,3)	12,4 (7,0–25,5)	12,5 (3,2–32,2)	10,4 (6,0–24,8)	8,6 (3,9–14,3)	0,004
АЛТ, Ед/л / ALT, un/l	35,3 (16,5–54,1)	39,0 (12,8–65,2)	42,7 (10,3–85,2)	33,4 (17,1–59,7)	39,8 (12,7–66,9)	52,9 (13,8–102,0)	Нд / Ud
АСТ, Ед/л / AST, un/l	53,6 (17,8–89,4)	54,1 (12,5–105,7)	64,1 (18,5–99,7)	54,7 (10,2–99,2)	63,9 (13,9–150,0)	62,9 (11,7–107,2)	Нд / Ud
МНО / INR	1,1 (0,9–1,3)	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (0,9–1,7)	1,2 (0,8–1,6)	1,2 (0,9–1,5)	1,3 (0,7–1,9)	Нд / Ud

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

Показатели / Indicators	Выжившие / Survival (n=55)			Умершие / Dead (n=70)			p
	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОПИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОПИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	
АЧТВ, сек / APTT, sec	33,9 (25,1–42,7)	33,8 (25,3–42,3)	36,5 (19,7–53,3)	32,6 (24,1–41,1)	34,4 (18,6–50,2)	33,7 (20,2–47,2)	Нд / Ud
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	5,2 (4,1–6,3)	4,8 (3,4–6,2)	4,1 (2,8–5,4)	4,7 (3,5–5,9)	4,7 (3,1–6,3)	3,5 (2,2–4,8)	Нд / Ud
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1409 (365–3154)	1506 (419–2993)	1532 (1249–2782)	2453 (773–4133)	1850 (424–3274)	3031 (1759–4303)	0,001
Белок, г/л / Protein, g/l	62,6 (50,4–74,8)	57,3 (68,4–66,2)	50,9 (43,2–58,6)	66,3 (59,0–73,6)	59,0 (50,4–67,6)	54,0 (45,3–62,7)	Нд / Ud
Альбумин, г/л / Albumen, g/l	32,5 (26,4–38,6)	28,6 (24,0–33,2)	26,2 (20,4–32,0)	32,8 (26,1–39,5)	30,5 (24,4–36,6)	29,4 (24,8–34,0)	Нд / Ud
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	2,7 (0,7–8,1)	1,7 (0,9–5,5)	2,8 (0,8–8,8)	2,8 (0,8–6,7)	5,6 (2,2–17,9)	11,2 (4,5–17,9)	Нд / Ud
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	101,7 (15,1–188,3)	98,9 (14,4–193,4)	97,3 (24,3–153,9)	123,5 (23,2–245,9)	106,9 (17,6–196,2)	118,1 (12,2–234,0)	Нд / Ud

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; МНО — международное нормализованное отношение; нд — недостоверные отличия; ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; САД — среднее артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; FiO₂ — фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time; CRP — C-reactive protein; ESR — erythrocyte sedimentation rate; HR — heart rate; ICU — intensive care unit; INR — international normalized ratio; MAP — mean arterial pressure; MV — Mechanical ventilation; RR — respiratory rate; ud — unreliable differences; FiO₂ — fraction of inspired oxygen; SpO₂ — blood oxygen saturation.

медиана времени от начала болезни до начала лечения составила 9,9 (8,2–17,4) дней.

Временные тренды 23 параметров на протяжении госпитализации в стратифицированных группах пациентов представлены в таблице 3.

Исходное количество лимфоцитов в начале заболевания было примерно равным у выживших и умерших пациентов; у выживших пациентов количество лимфоцитов было самым низким на 7–8-й день после начала болезни и нормализовалось во время госпитализации, тогда как лимфопения без динамики наблюдалась у умерших пациентов. Уровни D-димера были явно повышены у умерших в сравнении с выжившими пациентами на протяжении всего клинического течения и увеличивались при ухудшении течения болезни. У умерших пациентов содержание прокальцитонина быстро увеличивалось с 7–8-го дня после начала заболевания, тогда как уровни С-реактивного белка уменьшались с 12-го дня болезни для выживших пациентов. Суточные значения трех параметров (частота дыхательных движений, СОЭ и общий билирубин) были статистически значимо связаны с меньшим риском смерти. Для двух параметров (уровни D-димера и прокальцитонина) прогностическая величина временного тренда была статистически значимо выше в сравнении с их суточными значениями.

При ROC-анализе множества клинических и лабораторных параметров функции сердца, легких, почек, печени и свертывающей системы крови на момент госпитализации

и в динамике лечения только возраст пациентов >71 года, ИМТ >29,8 кг/м², уровни D-димера >1600 нг/мл и прокальцитонина >3,4 нг/мл были статистически значимо связаны с риском смерти (табл. 4). При этом степень выраженности коморбидности (индекс Чарльсона) практически не определяла исход заболевания.

Оценка кривых выживаемости Каплана–Мейера показала статистически значимо меньшую выживаемость в группе пожилых пациентов с большим ИМТ, имевших более значимые уровни исследуемых биомаркеров (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы описали клинико-лабораторные параметры и исходы последовательно госпитализированных пациентов с коморбидными заболеваниями, имевших тяжелую острую дыхательную недостаточность, ассоциированную с COVID-19 пневмонией. С целью выявления факторов риска смерти мы проанализировали суточные значения и временные тренды 23 клинико-лабораторных параметров, связанных с острой органной дисфункцией, нарушением свертываемости крови, воспалительной реакцией в первые 5 суток лечения и их взаимосвязь с летальным исходом. Большинство пациентов были госпитализированы в ОПИТ из-за острой гипоксемической дыхательной недостаточности, которая требовала проведения респираторной поддержки

Таблица 4

Операционные характеристики ROC-анализа

Table 4

Operational characteristics of ROC-analysis

Характеристики / Characteristics	Точка разделения / Cut of point	Площадь под ROC-кривой / AUC ROC	95% ДИ / CI	p
Возраст, лет / Age, year	71	0,69	0,61–0,78	0,001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	29,8	0,61	0,51–0,69	0,047
Индекс Чарльсона, баллы / Charleson Index, points	3	0,57	0,48–0,66	0,154
Кортикостероиды, сутки назначения / Corticosteroids, daily prescription	8	0,80	0,69–0,85	0,001
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1600	0,62	0,53–0,70	0,023
Прокальцитонин, нг/мл / procalcitonin, ng/ml	3,4	0,57	0,48–0,66	0,099

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела.

Note: CI — confidence interval; IBM — body mass index.

Таблица 5

Сравнение кривых выживаемости Каплана–Мейера

Table 5

Comparison of Kaplan–Meier survival curves

Характеристики / Characteristics	OP / OR	95% ДИ / CI	Величина p / Magnitude p
Возраст >71 года / Age >71 years	2,83	1,75–4,58	0,001
ИМТ >29,8 кг/м ² / BMI >29.8 kg/m ²	1,60	1,07–2,66	0,044
Индекс Чарльсона >3 баллов / Charleson Index >3 points	1,35	0,69–2,64	0,310
Кортикостероиды >8 суток назначения / Corticosteroids >8 days of prescription	3,67	2,24–6,00	0,001
D-димер >1600 нг/мл / D-dimer >1600 ng/ml	2,09	1,16–3,78	0,010
Прокальцитонин >3,4 нг/мл / Procalcitonin >3.4 ng/ml	2,19	1,24–3,89	0,003

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; OP — отношение рисков.

Note: CI — confidence interval; IBM — body mass index; OR — odds ratio.

в широком диапазоне от высокопоточной кислородной терапии до ИВЛ. Общая летальность составила 56,0%, достигая 81,4% у пациентов на ИВЛ. Потребность в ИВЛ в нашей популяции пациентов 34,4% была сопоставима с ранее опубликованными данными других исследований от 15 до 71%, тогда как доля использования НИВЛ 65,6% была больше ранее цитированных — от 14 до 62% [8, 12, 15, 18, 20].

Наше когортное исследование выявило несколько явных факторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями, в частности, возраст старше 71 года, ИМТ больше 29,8 кг/м² и уровни D-димера больше 1600 нг/мл и прокальцитонина больше 3,4 нг/мл были связаны с более высокими рисками смерти в стационаре. Ранее сообщалось, что пожилой возраст является важным независимым предиктором смертности при SARS и MERS [4, 11]. Результаты нашего исследования подтверждают, что летальность пациентов была особенно высокая среди пожилых мужчин. Медиана возраста пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составила 69,0 (59,7–79,2) лет, что

свидетельствует о том, что сам по себе пожилой возраст является фактором риска.

В нашем исследовании факторов риска смерти два параметра показали статистически значимо большее различие во временных трендах между выжившими и умершими пациентами, чем их суточное значение. Это подтверждает данные, что изменения клинических параметров на протяжении первых дней лечения отличаются у выживших и умерших пациентов и что динамика переменных в процессе лечения более релевантная, чем их суточное значение на момент госпитализации пациента [13, 16, 17, 19]. Мы обнаружили сильную связь между риском смерти и биомаркером дисфункции свертывающей системы крови. Величина влияния временного тренда уровней D-димера на риск смерти превышала суточное значение этого параметра в любой день измерения. Многие клинико-лабораторные параметры органной недостаточности и воспалительной реакции организма, которые фиксировали на момент госпитализации пациентов, были больше у умерших пациентов, и данные различия увеличивались в процес-

се лечения. Таким образом, раннее и своевременное выявление временного тренда наиболее угрожающих на момент госпитализации параметров может помочь в уменьшении повреждения органов и оптимизации лечения. В то же время отсутствовала взаимосвязь между степенью выраженности коморбидности и риском развития летального исхода.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Данные о ранее существовавших коморбидных заболеваниях были извлечены из медицинской информационной системы, следовательно, их тяжесть не была оценена. Учитывая сложный период, в течение которого проводилось исследование, не все лабораторные тесты были проведены у всех пациентов, включая лактатдегидрогеназу и сывороточный ферритин, поэтому их роль в прогнозировании неблагоприятного исхода может быть недооценена. Интерпретация наших результатов может быть ограничена небольшим размером исследуемой популяции пациентов. Большой размер выборки может помочь определить прогностическую ценность предикторов неблагоприятных исходов, таких как госпитализация в ОРИТ, ИВЛ или смерть.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение риска смерти пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями связано с пожилым возрастом (ОР 2,83; 95% ДИ 1,75–4,58; $p=0,001$) и высоким ИМТ (ОР 1,60; 95% ДИ 1,07–2,66; $p=0,044$), но не коморбидными заболеваниями.

2. Временные тренды клинико-лабораторных параметров, связанных с острой органной дисфункцией или системным воспалением — высокие уровни D-димера (ОР 2,09; 95% ДИ 1,16–3,78; $p=0,010$) и прокальцитонина (ОР 2,19; 95% ДИ 1,24–3,89; $p=0,003$), обладают большей прогностической ценностью в сравнении с их разовыми суточными значениями.

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. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532.
2. Галимов И.И., Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И. и др. Оценка факторов риска смерти пациентов с COVID-19, требующих проведения искусственной вентиляции легких. Хирургическая практика. 2021;2(44):39–47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Choi K.W., Chau T.N., Tsang O. et al. Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Ann Intern Med. 2003;139(9):715–723. DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
5. Ge H., Wang X., Yuan X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
6. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
7. Grasselli G., Zanella A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Gupta S., Hayek S.S., Wang W. et al. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1436–1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
10. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.

11. Hong K.H., Choi J.P., Hong S.H. et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286–289. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
12. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):9. DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.
14. Patel B.V., Haar S., Handlip R. et al. United Kingdom COVID-ICU National Service Evaluation. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):549–565. DOI: 10.1007/s00134-021-06389-z.
15. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Wendel Garcia P.D., Fumeaux T., Guerci P. et al. RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *E Clinical Medicine*. 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449.
17. Xie J., Wu W., Li S. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1863–1872. DOI: 10.1007/s00134-020-06211-2.
18. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Zanella A., Florio G., Antonelli M. et al. COVID-19 Italian ICU Network. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):995–1008. DOI: 10.1007/s00134-021-06495-y.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Galimov I.I., Mironov P.I., Lutfarakhmanov I.I. i dr. Otsenka faktorov riska smerti patsientov s COVID-19, trebuyushchikh provedeniya iskusstvennoy ventilyatsii legkikh. [Assessment of risk factors for death in patients with COVID-19 requiring mechanical ventilation]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2021;2(44):39–47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47. (in Russian).
3. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Choi K.W., Chau T.N., Tsang O. et al. Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):715–723. DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
5. Ge H., Wang X., Yuan X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
6. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy. *Italy. JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Gupta S., Hayek S.S., Wang W. et al. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436–1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
10. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
11. Hong K.H., Choi J.P., Hong S.H. et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286–289. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
12. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):9. DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.
14. Patel B.V., Haar S., Handlip R. et al. United Kingdom COVID-ICU National Service Evaluation. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N. i dr. Klinicheskaya kartina i faktory, assotsirovannye s neblagopriyatnymi iskhodami u gositalizirovannykh patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19. [Clinical picture and factors associated with adverse outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19]. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. DOI: 10.18087/cardi.2021.2.n1532. (in Russian).



- United Kingdom. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):549–565. DOI: 10.1007/s00134-021-06389-z.
15. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Wendel Garcia P.D., Fumeaux T., Guerci P. et al. RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *E Clinical Medicine.* 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449.
17. Xie J., Wu W., Li S. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1863–1872. DOI: 10.1007/s00134-020-06211-2.
18. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Zanella A., Florio G., Antonelli M. et al. COVID-19 Italian ICU Network. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):995–1008. DOI: 10.1007/s00134-021-06495-y.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

DOI: 10.56871/RBR.2024.74.37.005
УДК 612.884

ВОВЛЕЧЕНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА, СЕРОТОНИНА И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА В АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАЗОПРЕССИНА В ТЕСТЕ ТЕПЛОЙ ИММЕРСИИ ХВОСТА У КРЫС

© Александра Александровна Никитина, Виктория Александровна Майстренко, Татьяна Валентиновна Тютюнник, Светлана Георгиевна Белокоскова, Марина Николаевна Карпенко, Сергей Георгиевич Цикунов

Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Сергей Георгиевич Цикунов — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций.
E-mail: secikunov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940> SPIN: 771-1940

Для цитирования: Никитина А.А., Майстренко В.А., Тютюнник Т.В., Белокоскова С.Г., Карпенко М.Н., Цикунов С.Г. Вовлечение норадреналина, серотонина и нейротрофического фактора мозга в анальгетические эффекты вазопрессина в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 42–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.74.37.005>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 21.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Сохраняет свою актуальность изучение роли нейроэндокринной системы в модуляции боли. Известны анальгетические свойства аргинин-вазопрессина (АВП), но механизмы, лежащие в основе этих эффектов, изучены мало. Целью исследования была оценка влияния агониста рецепторов вазопрессина 2-го типа, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП) на болевую чувствительность и содержание норадреналина (NE), серотонина (5-НТ), дофамина (DA), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в теменной коре и спинном мозге в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар. Животных разделили на 4 группы: 1-я группа — интактные крысы; 2-я — получившие физиологический раствор; 3-я — получившие ДДАВП в однократной дозе 2 нг и кумулятивной дозе 10 нг; 4-я — получившие ДДАВП в однократной дозе 2 мкг и кумулятивной дозе 10 мкг. ДДАВП вводили интраназально 1 раз в день в течение 5 дней. Физиологический раствор вводили по схеме применения пептида. Содержание кортикостерона в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Оценивали содержание NE, 5-НТ, DA и их метаболитов в мозге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии; уровни BDNF — с применением иммуноферментного анализа. ДДАВП в разных дозах снижал болевую чувствительность у крыс. При введении ДДАВП в малых дозах в теменной коре снизилось содержание NE; в спинном мозге повысились уровни NE, снизилось содержание 5-НТ. После введения пептида в больших дозах в теменной коре уменьшилось содержание NE, в спинном мозге — уровни 5-НТ. ДДАВП в разных дозах увеличивал содержание BDNF в теменной коре и спинном мозге. Таким образом, было установлено, что вызванная ДДАВП анальгезия связана с модуляторным влиянием пептида на обмен NE, 5-НТ и BDNF на супраспинальном и спинальном уровнях.

Ключевые слова: вазопрессин, боль, кортикостерон, норадреналин, серотонин, дофамин, нейротрофический фактор мозга

INVOLVEMENT OF NORADRENALINE, SEROTONIN AND BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR IN THE ANALGETIC EFFECTS OF VASOPRESSIN IN THE THERMAL TAIL IMMERSION TEST IN RATS

© Aleksandra A. Nikitina, Victoria A. Maistrenko, Tatiana V. Tiutiunnik, Svetlana G. Belokoskova, Marina N. Karpenko, Sergey G. Tsikunov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine". 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197376 Russian Federation



Contact information: Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of emotions. E-mail: secikunov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940> SPIN: 771-1940

For citation: Nikitina AA, Maistrenko VA, Tiutiunnik TV, Belokoskova SG, Karpenko MN, Tsikunov SG. Involvement of noradrenaline, serotonin and brain neurotrophic factor in the analgetic effects of vasopressin in the thermal tail immersion test in rats. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(2):42–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.74.37.005>

Received: 05.02.2024

Revised: 21.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The study of the role of the neuroendocrine system in the modulation of pain remains relevant. The analgesic properties of arginine vasopressin (AVP) are known, but the mechanisms underlying these effects are poorly understood. The aim of the study was to evaluate the effect of vasopressin receptor agonist type 2, 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin, DDAVP, on pain sensitivity and the content of norepinephrine (NE), serotonin (5-HT), dopamine (DA) and brain neurotrophic factor (BDNF) in the parietal cortex and spinal cord in the test of thermal immersion of the tail in rats. The study was conducted on male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups: group 1 — intact rats; group 2 — received saline solution; Group 3 — received DDAVP in a single dose of 2 ng and a cumulative dose of 10 ng; group 4 — received DDAVP in a single dose of 2 µg and a cumulative dose of 10 µg. DDAVP was administered intranasally once a day for 5 days. The saline solution was administered according to the peptide application scheme. The content of corticosterone in blood serum was determined by enzyme immunoassay. The content of NE, 5-HT, DA and their metabolites in the brain was assessed using high-performance liquid chromatography. BDNF levels were assessed using enzyme immunoassay. DDAVP in different doses reduced pain sensitivity in rats. When DDAVP was administered in small doses, the content of NE decreased in the parietal cortex; NE levels increased and 5-HT content decreased in the spinal cord. After administration of the peptide in large doses, the content of NE decreased in the parietal cortex, and the levels of 5-HT decreased in the spinal cord. DDAVP in different doses increased the content of BDNF in the parietal cortex and spinal cord. Thus, it was found that DDAVP-induced analgesia is associated with the modulatory effect of the peptide on the exchange of NE, 5-HT and BDNF at the supraspinal and spinal levels.

Keywords: vasopressin, pain, corticosterone, norepinephrine, serotonin, dopamine, brain neurotrophic factor

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов, вызывающих боль, и поиск новых способов ее редукции сохраняет свою актуальность. В последнее время отмечается значительный интерес к использованию в клинической практике аналогов эндогенных нейропептидов, в особенности посредством их интраназального введения. Одним из таких веществ является аргинин-вазопрессин (АВП), который проявляет периферические и центральные свойства [3, 4, 9]. АВП реализует свои эффекты путем активации трех типов рецепторов: V1aR, V1bR и V2R [9]. Установлено вовлечение V1aR в модуляцию боли [4, 20]. Роль V2R в этом процессе изучена мало. Нейрохимические механизмы анагетических эффектов АВП практически неизвестны.

Ранее было показано, что АВП и агонист V2R, 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП), вызывали аналгезию у крыс в моделях острой и хронической боли, при разных видах воздействий (термическом, механическом, химическом), при центральном и периферическом введении пептида [4]. Известно, что АВП участвует в модуляции стресс-реактивности, а стресс может вызвать аналгезию [6, 17]. В клинических

исследованиях показано, что ДДАВП при интраназальном введении уменьшал выраженность головных болей напряжения, почечной колики, болей, вызванных ортопедическими вмешательствами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника [1, 11, 24, 25].

Известно вовлечение норадренергической, серотонинергической и дофаминергической систем, нейротрофического фактора мозга (BDNF) в модуляцию боли [4, 13, 16]. По данным литературы, введение АВП и ДДАВП вызывало изменения содержания норадреналина (NE), серотонина (5-HT), дофамина (DA), BDNF в мозге и крови у крыс [2, 4, 30]. Сведений о влиянии ДДАВП на болевую чувствительность, содержание BDNF и моноаминовых нейромедиаторов в модели острой термической боли у крыс нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования была оценка влияния 1-дезамин-8-D-аргинин-вазопрессина при интраназальном введении на болевую чувствительность и содержание в мозге норадреналина, серотонина, дофамина и их метаболитов, нейротрофического фактора мозга в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 половозрелых самцах крыс Вистар (питомник Рапполово, исходная масса тела 220 ± 25 г), содержащихся в стандартных условиях вивария. Методом блочной рандомизации всех животных разделили на 4 группы: 1-я группа включала 8 интактных крыс (контрольная группа, КГ); 2-я группа — 7 животных, получивших физиологический раствор; 3-я группа — 7 крыс, получивших ДДАВП в однократной дозе 2 нг и кумулятивной дозе 10 нг; 4-я группа — 8 животных, получивших ДДАВП в однократной дозе 2 мкг и кумулятивной дозе 10 мкг. Крысам вводили синтетический аналог АВП, водный раствор ДДАВП, фирмы Ferring s.p.a., Италия, интраназально 1 раз в день в течение 5 дней. Физиологический раствор вводили по схеме применения пептида.

У крыс всех групп термическое раздражение кожи хвоста проводили путем его погружения в емкость с водой, нагретой до температуры $52,0 \pm 0,1$ °C [5]. Для определения порога ноцицептивной реакции (ПНР) регистрировалось время отдергивания хвоста в секундах. У каждого животного с использованием 6-кратных измерений определяли средние значения ПНР. Процент анальгезии (% А) рассчитывали по формуле:

$$A = (P - D) / (15 - D) \cdot 100\%$$

где А — процент анальгезии или процент максимального возможного эффекта; P — латентный период реакции в секундах после введения ДДАВП или физиологического раствора; D — латентный период до введения препарата; 15 с — максимальное время теплового воздействия в секундах [20].

Вслед за последним измерением латентности всех животных подвергали эвтаназии путем декапитации, получали смешанную артериовенозную кровь, извлекали головной и спинной мозг с корешками L₅–S₂. После сбора крови пробирку помещали в термостат (37 °C) и выдерживали 30 минут до формирования сгустка, затем сгусток осторожно отделяли от стенок пробирки, пробу центрифугировали 10 минут при 200 г и собирали надосадочную жидкость (сыворотку). В сыворотке крови, собранной после эвтаназии, оценивали содержание кортикостерона крови с использованием коммерческого набора реактивов фирмы Enzo № ADI-900-097 ELISAkit. Все манипуляции проводили в точном соответствии с инструкцией.

С целью определения содержания нейромедиаторов и их метаболитов образцы ткани мозга гомогенизировали в 0,1 N хлорной кислоте, центрифугировали 30 мин при 10 000 г и 4 °C, отбирали надосадок. Уровни NE, 5-HT, DA и их метаболитов (3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5HIAA)) определяли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно методике [31].

Для определения содержания BDNF образцы ткани мозга гомогенизировали ручным гомогенизатором в лизирующем буфере (20 mM трис, 150 mM NaCl, 0,1% тритон X-100, 5 mM ЭДТА, 1 mM ФМСФ, pH 7,6), центрифугировали 20 минут при

4 °C, 5000 g и отбирали надосадок. Образцы хранили при –70 °C. Концентрацию BDNF в гомогенатах ткани определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реактивов Rat BDNF ELISA Kit (ab213899); процедуру проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 8.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро–Уилка. Все данные выражали в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Статистические различия были проверены с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок или дисперсионного анализа (для зависимых или независимых выборок) с последующим применением post-hoc критерия Тьюки. Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Различий болевой чувствительности в КГ и в остальных группах до введения физиологического раствора и ДДАВП в разных дозах не выявлено (рис. 1). ДДАВП в малых и больших дозах повышал ПНР у крыс (критерий Тьюки, $p = 0,00001$, $p = 0,00001$ соответственно) (рис. 1). ПНР после введения ДДАВП в малых и больших дозах были выше по сравнению с КГ ($F(3,26) = 12,95$, $p = 0,00002$; критерий Тьюки, $p = 0,01$, $p = 0,04$ соответственно).

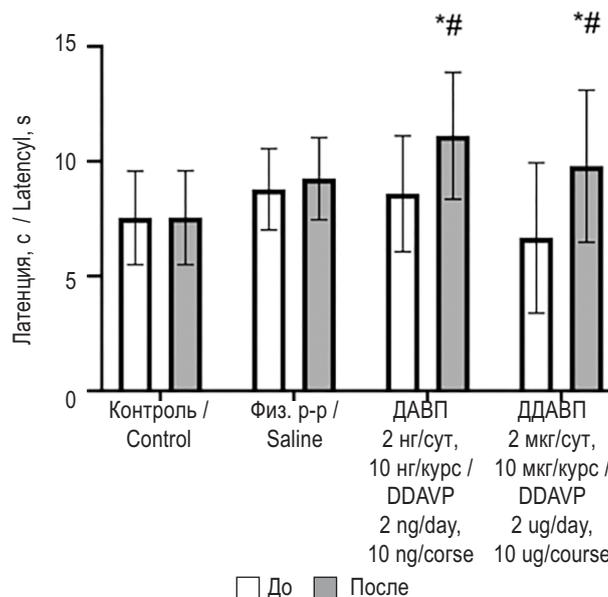


Рис. 1. Влияние ДДАВП на болевую чувствительность в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс ($M \pm SEM$, с). * — отличие от КГ при $p < 0,05$; # — отличие до и после введения ДДАВП при $p < 0,05$

Fig. 1. Effect of DDAVP on pain sensitivity in the tail heat immersion test in rats ($M \pm SEM$, s). * — difference from control group at $p < 0,05$; # — difference before and after administration of DDAVP at $p < 0,05$

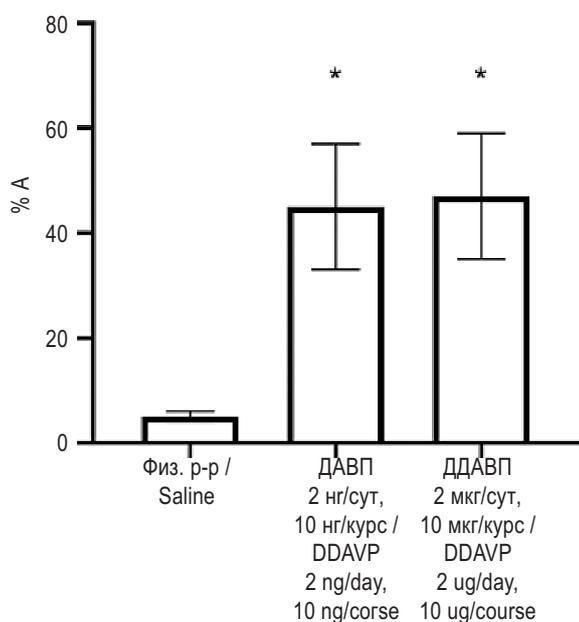


Рис. 2. Процент анальгезии при введении ДДАВП в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. * — отличие от введения физиологического раствора при $p < 0,05$

Fig. 2. Percentage of analgesia upon administration of DDAVP in the tail heat immersion test in rats. * — difference from the introduction of saline solution at $p < 0.05$

Таблица 1

Содержание кортикостерона в сыворотке у крыс после введения ДДАВП ($M \pm SEM$, нг/мл) в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс

Table 1

Serum corticosterone content in rats after administration of DDAVP ($M \pm SEM$, ng/ml) in the tail heat immersion test in rats

Группы животных / Groups of animals	Содержание кортикостерона, нг/мл / Corticosterone content, ng/ml
Контрольная группа / Control group (n=8)	256±23
Физиологический раствор / Saline (n = 7)	269±23
ДАВП (2 нг/сут, 10 нг/курс; n=7) / DDAVP (2 ng/day, 10 ng/course; n=7)	325±40
ДДАВП (2 мкг/сут, 10 мкг/курс; n=8) / DDAVP (2 µg/day, 10 µg/course; n=8)	355±34

Таблица 2

Влияние ДДАВП на содержание BDNF, нейромедиаторов и их метаболитов в теменной коре у крыс

Table 2

Effect of DDAVP on the content of BDNF, neurotransmitters and their metabolites in the parietal cortex of rats

Показатель / Indication	Контроль / Control (n=5)	Физиологический раствор / Saline (n=7)	ДАВП / DDAVP	
			2 нг/сут, 10 нг/курс / 2 ng/day, 10 ng/course (n=7)	2 мкг/сут, 10 мкг/курс / 2 µg/day, 10 µg/course (n=7)
BDNF, нг/мг / BDNF, pg/mg	20,6±1,62	25,60±1,69	39,80±6,58*	29,63±4,28*
NE, нг/мг белка / NE, ng/mg protein	2,42±0,64	1,80±1,18	0,32±0,20*	0,26±0,14*
DA, нг/мг белка / DA, ng/mg protein	0,29±0,20	0,30±0,17	0,74±0,23	0,46±0,21
DOPAC, нг/мг белка / DOPAC, ng/mg protein	0,33±0,17	0,30±0,18	0,32±0,13	0,47±0,14
HVA, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,26±0,16	0,16±0,09	0,23±0,13	0,26±0,10
5-НТ, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,27±0,18	1,78±1,10	1,43±0,54	1,36±1,12
5-НИАА, нг/мг белка / 5-HIAA, ng/mg protein	2,98±1,26	3,91±1,52	1,78±0,51	3,19±0,81

Примечание: * — отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

Note: * — differences compared to control group at $p < 0.05$

Таблица 3

Влияние ДДАВП на содержание BDNF, нейромедиаторов и их метаболитов в спинном мозге у крыс ($M \pm SEM$, единицы)

Table 3

Effect of DDAVP on the content of BDNF, neurotransmitters and their metabolites in the spinal cord of rats ($M \pm SEM$, units)

Показатель / Indication	Контроль / Control (n=5)	Физиологический раствор / Saline (n=7)	ДДАВП / DDAVP	
			2 нг/сут, 10 мкг/курс / 2 ng/day, 10 µg/course (n=7)	2 мкг/сут, 10 мкг/курс / 2 µg/day, 10 µg/course (n=7)
BDNF, нг/мг / BDNF, pg/mg	17,7±1,6	25,8±1,36	29,0±1,87*	40,6±3,3*#&
NE, нг/мг белка / NE, ng/mg protein	0,68±0,07	0,9±0,56	1,60±0,28*	0,43±0,12
DA, нг/мг белка / DA, ng/mg protein	0,46±0,1	0,67±0,19	0,64±0,13	0,57±0,09
DOPAC, нг/мг белка / DOPAC, ng/mg protein	0,32±0,10	0,56±0,05	0,50±0,11	0,43±0,16
HVA, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	0,10±0,07	0,05±0,05	0,13±0,05	0,09±0,04
5-НТ, нг/мг белка / HVA, ng/mg protein	5,07±1,53	4,35±0,59	2,86±0,56#	1,97±0,46*
5-НИАА, нг/мг белка / 5-HIAA, ng/mg protein	1,57±0,64	1,25±0,34	0,66±0,12	1,19±0,23

Примечание: * — отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; # — отличие по сравнению с введением физиологического раствора при $p < 0,05$; & — отличия при введении малых и больших доз пептида.

Note: * — differences compared to the control group at $p < 0.05$; # — difference compared to the introduction of saline at $p < 0.05$; & — differences when administering small and large doses of the peptide.

При введении ДДАВП % А в малых дозах составлял 45,3±12,0%, в больших — 45,5±11,4%, что было выше по сравнению с введением физиологического раствора ($F(2,19)=4,6$, $p=0,023$, критерий Тьюки, $p=0,04$, $p=0,03$ соответственно) (рис. 2). ДДАВП в разных дозах не влиял на содержание кортикостерона в сыворотке крови (табл. 1).

После введения ДДАВП в малых дозах в теменной коре по сравнению с КГ снизилось содержание NE ($F(3,21)=3,78$; $p=0,02$; критерий Тьюки, $p=0,04$), повысились уровни BDNF ($F(3,16)=3,89$; $p=0,029$; критерий Тьюки, $p=0,04$) (табл. 2). По сравнению с КГ введение ДДАВП в малых дозах в спинном мозге вызывало повышение содержания NE ($F(3,21)=3,58$; $p=0,03$; критерий Тьюки, $p=0,04$); снижение содержания 5-НТ ($F(3,21)=3,44$; $p=0,03$; критерий Тьюки, $p=0,04$); увеличение уровней BDNF ($F(3,16)=28,47$; $p=0,0001$; критерий Тьюки $p=0,01$) (табл. 3).

После введения ДДАВП в больших дозах в теменной коре по сравнению с КГ снизилось содержание NE ($F(3,21)=3,78$; $p=0,02$; критерий Тьюки, $p=0,04$); повысились уровни BDNF ($F(3,16)=3,89$; $p=0,029$; критерий Тьюки, $p=0,04$) (табл. 2). ДДАВП в больших дозах в спинном мозге по сравнению с КГ снижал уровни 5-НТ ($F(3,21)=3,45$; $p=0,03$); повышал содержание BDNF по сравнению с КГ, введением физиологического раствора и малых доз пептида ($F(3,19)=14,78$, $p=0,00003$; критерий Тьюки, $p=0,0001$; $p=0,0002$; $p=0,0004$ соответственно) (табл. 3).

Таким образом, ДДАВП при интраназальном введении в разных дозах снижал болевую чувствительность в тесте

тепловой иммерсии хвоста у крыс. Независимо от вводимых доз ДДАВП, обезболивание ассоциировалось со сходными изменениями содержания NE, 5-НТ и BDNF в мозге. ДДАВП в малых дозах снижал содержание NE в теменной коре, увеличивал уровни NE и снижал содержание 5-НТ в спинном мозге. ДДАВП в больших дозах снижал содержание NE в теменной коре, уменьшал уровни 5-НТ в спинном мозге. ДДАВП в разных дозах повышал содержание BDNF в коре и спинном мозге.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые выявлен анальгетический эффект агониста V2R, ДДАВП при интраназальном введении в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс. Полученные результаты сопоставимы с данными, полученными при внутрижелудочковом введении АВП [14].

До настоящего времени точные механизмы проникновения пептидов в мозг при интраназальном введении остаются мало изученными. Вместе с тем полагают, что в этих условиях центральные и периферические эффекты АВП обусловлены как его прямым проникновением в центральную нервную систему, так и не прямым — через системный кровоток [28]. В работе показано, что ДДАВП в разных дозах не влиял на содержание кортикостерона в крови, следовательно, не вызывал стресс-вызванную анальгезию.

Известно, что АВП вызывает анальгезию путем активации главным образом собственных рецепторов. По данным лите-



ратуры, вызванное АВП обезболивание на супраспинальном уровне обусловлено активацией V1aR и V2R в ядрах мозга [26, 27, 29]; в спинном мозге и спинальных ганглиях — V1aR [19].

Впервые показано участие норадренергической и серотонинергической систем, BDNF в анальгетических эффектах ДДАВП. Известно, что тест термической иммерсии хвоста реализуется на спинальном уровне с участием супраспинальных влияний [15]. Установлено, что анальгезия, вызванная введением ДДАВП в разных дозах, была обусловлена изменениями содержания NE на супраспинальном и спинальном уровнях, 5-НТ — на спинальном. Известно, что на супраспинальном уровне проводники, содержащие NE и 5-НТ, составляют нисходящую антиноцицептивную систему [7, 10, 12, 18]. На спинальном уровне обезболивание, вызванное NE, обусловлено активацией α_2 -адренорецепторов, связанное с 5-НТ — 5-НТ1А и 5-НТ3 рецепторов [7, 17, 18].

После введения пептида в разных дозах повышалось содержание BDNF в теменной коре и спинном мозге. По данным литературы, обезболивание, вызванное BDNF, на супраспинальном уровне связано с повышением активности серотонинергической системы и высвобождением эндогенных опиоидных пептидов [21–23], на спинальном уровне — с увеличением ГАМК- и глицинергической передачи в нейронах задних рогов спинного мозга [8]. Есть основания полагать, что выявленные анальгетические эффекты ДДАВП, связанные с NE, 5-НТ и BDNF, могли быть обусловлены на разных уровнях нервной системы различными молекулярными механизмами.

ВЫВОДЫ

1. Агонист V2R, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, при интраназальном введении в разных дозах снижал болевую чувствительность у крыс в тесте термической иммерсии хвоста.

2. Обезболивание, вызванное ДДАВП в разных дозах, ассоциировалось с вовлечением норадренергической системы и BDNF на супраспинальном и спинальном уровнях, серотонинергической системы — на уровне спинного мозга.

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 в рамках фундаментальных научных исследований по Государственному заданию НИР № FGWG-2022-00012.

Все процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламен-

та и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях), рекомендациям комитета по биоэтике ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 6/20 от 21.10.2020 г).

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 carried out within the framework of fundamental scientific research under the State Research Assignment № FGWG-2022-00012.

All procedures complied with ethical standards approved by legal acts of the Russian Federation, international regulations (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes), and the recommendations of the Bioethics Committee of FSBSI «IEM» (protocol No. 6/20 of October 21, 2020).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Эффективность селективного агониста V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, в лечении болевого синдрома у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016;14(3):58–65.
2. Белокоскова С.Г., Крицкая Д.В., Безнин Г.В. и др. 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин увеличивает содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства. *Мед. академ. журнал.* 2020;20(4):27–34. DOI.org/10.17816/MAJ46393.
3. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Нейротрофические, нейропротективные, митогенные, антиоксидантные, антиапоптотические свойства вазопрессина. *Успехи физиологических наук.* 2022;53(4):50–61. DOI: 10.31857/S0301179822030055.
4. Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г. Вазопрессин в регуляции функций мозга в норме и при патологии. СПб.: Арт-экспресс; 2020.
5. Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. Сравнительное исследование анальгезирующего действия N-децилтропина (ИЭМ-1556), аденозина и мекамилamina. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017;103(10):1106–1113.
6. Ярушкина Н.И. Стресс-вызванная анальгезия: роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Интегративная физиология.* 2020;1:23–31. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-23-31.
7. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol.* 2017;595(13):4159–4166. DOI: 10.1113/JP274165.

8. Bardoni R., Ghirri A., Salio C. et al. BDNF-mediated modulation of GABA and glycine release in dorsal horn lamina II from postnatal rats. *Dev Neurobiol.* 2007;67(7):960–975. DOI: 10.1002/dneu.20401.
9. Cid-Jofré V., Moreno M., Reyes-Parada M. et al. Role of Oxytocin and Vasopressin in Neuropsychiatric Disorders: Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):12077. DOI: 10.3390/ijms222112077.
10. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):210–221. DOI: 10.2174/1570159X15666170911121027.
11. Heydari F., Azizkhani R., Majidinejad S. et al. A comparative study of intranasal desmopressin and intranasal ketamine for pain management in renal colic patients: A randomized double-blind clinical trial. *Clin Exp Emerg Med.* 2023. DOI: 10.15441/ceem.23.059.
12. Jacob S.N., Nienborg H. Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits.* 2018;12:51. DOI: 10.3389/fncir.2018.00051.
13. Jinushi K., Kushikata T., Kudo T. et al. Central noradrenergic activity affects analgesic effect of Neuropeptide S. *J Anesth.* 2018;32(1):48–53. DOI: 10.1007/s00540-017-2427-y.
14. Kordower J.H., Bodnar R.J. Vasopressin analgesia: Specificity of action and n,m-opioid effects. *Peptides.* 1984;5(4):747–756.
15. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001;53(4):597–652.
16. Merighi A., Salio C., Ghirri A. et al. BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol.* 2008;85:297–317. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.
17. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol.* 2002;66(6):355–474. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00009-6.
18. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2483. DOI: 10.3390/ijms18112483.
19. Qiu F., Hu W.P., Yang Z.F. Enhancement of GABA-activated currents by arginine vasopressin in rat dorsal root ganglion neurons. *Sheng Li Xue Bao.* 2014;66(6):647–657.
20. Schorscher-Petcu A., Sotocinal S., Ciura S. et al. Oxytocin-induced analgesia and scratching are mediated by the vasopressin-1A receptor in the mouse. *J Neurosci.* 2010;30(24):8274–8284. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1594-10.2010.
21. Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res.* 1994;633(1-2):326–30. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91556-3.
22. Siuciak J.A., Clark M.S., Rind H.B. et al. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res.* 1998;52(2):149–58. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980415)52:2<149::AID-JNR3>3.0.CO;2-A.
23. Siuciak J.A., Wong V., Pearsall D. et al. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *Eur J Neurosci.* 1995;7(4):663–70. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00670.x.
24. Yang F.J., Ma L., Yang J. et al. Intranasal Vasopressin Relieves Orthopedic Pain After Surgery. *Pain Manag Nurs.* 2019;20(2):126–132. DOI: 10.1016/j.pmn.2018.06.001.
25. Yang J., Lu L., Wang H.C., et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache. *Peptides.* 2012;38(1):100–104. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.029.
26. Yang J., Yang Y., Chen J.M. et al. Periaqueductal gray knockdown of V2R, not V1aR and V1bR receptor influences nociception in the rat. *Neurosci Res.* 2007;57(1):104–111. [http://doi: 10.1016/j.neures.2006.09.011](http://doi:10.1016/j.neures.2006.09.011).
27. Yang J., Yuan H., Chu J. et al. Arginine vasopressin antinociception in the rat nucleus raphe magnus is involved in the endogenous opiate peptide and serotonin system. *Peptides.* 2009;30(7):1355–1361. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.014.
28. Yao S., Kendrick K.M. Effects of Intranasal Administration of Oxytocin and Vasopressin on Social Cognition and Potential Routes and Mechanisms of Action. *Pharmaceutics.* 2022;14(2):323. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020323.
29. You Z.D., Song C.Y., Wang C.H. et al. Role of locus coeruleus in analgesia caused by stimulation of supraoptic nucleus. *Sheng Li Xue Bao.* 1995;47(4):320–326.
30. Zhou A.W., Li W.X., Guo J. et al. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain. *Peptides.* 1997;18(8):1179–1187.
31. Zubov A.S., Ivleva I.S., Pestereva N.S. et al. Glibenclamide alters serotonin and dopamine levels in the rat striatum and hippocampus, reducing cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(9):2787–2798. DOI: 10.1007/s00213-022-06159-9.

REFERENCES

1. Belokoskova C.G., Tsikunov S.G. Effektivnost' selektivnogo agonista V2 receptorov vazopressina, 1-dezamino-8-D-arginin-vazopressina, DDAVP, v lechenii bolevoogo sindroma u bol'nyh s degenerativno-distroficheskimi zabollevaniyami pozvonochnika. [The effectiveness of the selective agonist of vasopressin V2 receptor, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP, in the treatment of pain in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine]. *Obzory po klinich farmakol i lekarstv terapii.* 2016;14(3):58–65. (in Russian).
2. Belokoskova S.G., Krickaya D.V., Beznin G.V. i dr. 1-dezamino-8-D-arginin-vazopressin uvelichivaet sodержanie nejrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) v plazme krovi u kryv v modeli posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva. [1-desamino-8-D-arginin-vazopressin, DDAVP, increases content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma of rats in model of post-traumatic stress disorder]. *Med akad zhurnal.* 2020;20(4):27–34. (in Russian).
3. Belokoskova S.G., Tsikunov S.G. Nejrotroficheskie, nejroprotektivnye, mitogennye, antioksidantnye, antiapoptoticheskie svoystva vazopressina. [Neurotrophic, Neuroprotective, Mitogenic, Antioxidant, Antiapoptotic Properties of Vasopressin]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2022;53(4):50–61. DOI:10.31857/S0301179822030055. (in Russian).
4. Belokoskova S.G., Tsikunov S.G. Vazopressin v regulyacii funkcoj mozga v norme i pri patologii. Sankt-Peterburg: Art-ekspres Publ.; 2020. (in Russian).



5. Gmiro V.E., Serdyuk S.E. Comparative study of analgesic effect of N-decyltropine (IEM-1556), adenosine and mecamlamine. [Comparative study of analgetic effect of n-decyltropine (IEM-1556), adenosine and mecamlamine]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2017;103(10):1106–1113. (in Russian).
6. Yarushkina N.I. Stress-vyzvannaya anal'geziya: rol' gormonov gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noj sistemy. [Stress-induced analgesia: the role of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system]. *Integrativnaya fiziologiya*. 2020;1(1):23–31. (in Russian).
7. Bannister K., Dickenson A.H. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*. 2017;595(13):4159–4166. DOI: 10.1113/JP274165.
8. Bardoni R., Ghirri A., Salio C. et al. BDNF-mediated modulation of GABA and glycine release in dorsal horn lamina II from post-natal rats. *Dev Neurobiol*. 2007;67(7):960–975. DOI: 10.1002/dneu.20401.
9. Cid-Jofré V., Moreno M., Reyes-Parada M. et al. Role of Oxytocin and Vasopressin in Neuropsychiatric Disorders: Therapeutic Potential of Agonists and Antagonists. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12077. DOI: 10.3390/ijms222112077.
10. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(2):210–221. DOI: 10.2174/1570159X15666170911121027.
11. Heydari F., Azizkhani R., Majidnejad S. et al. A comparative study of intranasal desmopressin and intranasal ketamine for pain management in renal colic patients: A randomized double-blind clinical trial. *Clin Exp Emerg Med*. 2023. DOI: 10.15441/ceem.23.059.
12. Jacob S.N., Nienborg H. Monoaminergic Neuromodulation of Sensory Processing. *Front Neural Circuits*. 2018;12:51. DOI: 10.3389/fncir.2018.00051.
13. Jinushi K., Kushikata T., Kudo T. et al. Central noradrenergic activity affects analgesic effect of Neuropeptide S. *J Anesth*. 2018;32(1):48–53. DOI: 10.1007/s00540-017-2427-y.
14. Kordower J.H., Bodnar R.J. Vasopressin analgesia: Specificity of action and n,m-opioid effects. *Peptides*. 1984;5(4):747–756.
15. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*. 2001;53(4):597–652.
16. Merighi A., Salio C., Ghirri A. et al. BDNF as a pain modulator. *Prog. Neurobiol*. 2008;85:297–317. DOI: 10.1016/j.neurobio.2008.04.004.
17. Millan M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355–474. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00009-6.
18. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. DOI: 10.3390/ijms18112483.
19. Qiu F., Hu W.P., Yang Z.F. Enhancement of GABA-activated currents by arginine vasopressin in rat dorsal root ganglion neurons. *Sheng Li Xue Bao*. 2014;66(6):647–657.
20. Schorsch-Petcu A., Sotocinal S., Ciura S. et al. Oxytocin-induced analgesia and scratching are mediated by the vasopressin-1A receptor in the mouse. *J Neurosci*. 2010;30(24):8274–8284. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1594-10.2010.
21. Siuciak J.A., Altar C.A., Wiegand S.J., Lindsay R.M. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Brain Res*. 1994;633(1-2):326–30. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91556-3.
22. Siuciak J.A., Clark M.S., Rind H.B. et al. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res*. 1998;52(2):149–58. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19980415)52:2<149::AID-JNR3>3.0.CO;2-A.
23. Siuciak J.A., Wong V., Pearsall D. et al. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *Eur J Neurosci*. 1995;7(4):663–70. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb00670.x.
24. Yang F.J., Ma L., Yang J. et al. Intranasal Vasopressin Relieves Orthopedic Pain After Surgery. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(2):126–132. DOI: 10.1016/j.pmn.2018.06.001.
25. Yang J., Lu L., Wang H.C., et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache. *Peptides*. 2012;38(1):100–104. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.029.
26. Yang J., Yang Y., Chen J.M. et al. Periaqueductal gray knockdown of V2R, not V1aR and V1bR receptor influences nociception in the rat. *Neurosci Res*. 2007;57(1):104–111. [http://doi: 10.1016/j.neures.2006.09.011](http://doi:10.1016/j.neures.2006.09.011).
27. Yang J., Yuan H., Chu J. et al. Arginine vasopressin antinociception in the rat nucleus raphe magnus is involved in the endogenous opiate peptide and serotonin system. *Peptides*. 2009;30(7):1355–1361. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.03.014.
28. Yao S., Kendrick K.M. Effects of Intranasal Administration of Oxytocin and Vasopressin on Social Cognition and Potential Routes and Mechanisms of Action. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):323. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020323.
29. You Z.D., Song C.Y., Wang C.H. et al. Role of locus coeruleus in analgesia caused by stimulation of supraoptic nucleus. *Sheng Li Xue Bao*. 1995;47(4):320–326.
30. Zhou A.W., Li W.X., Guo J. et al. Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain. *Peptides*. 1997;18(8):1179–1187.
31. Zubov A.S., Ivleva I.S., Pestereva N.S. et al. Glibenclamide alters serotonin and dopamine levels in the rat striatum and hippocampus, reducing cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(9):2787–2798. DOI: 10.1007/s00213-022-06159-9.

DOI: 10.56871/RBR.2024.50.12.006
УДК 617.587-005.4-073-089+616-002.4

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ШУНТИРОВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С АНГИОПЛАСТИКОЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ НИЖЕ КОЛЕНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ИНФРАПОПЛИТЕАЛЬНОЙ АРТЕРИИ, ПРИВОДЯЩЕМ К ЯЗВЕ ИЛИ ГАНГРЕНЕ СТОПЫ

© Аршед Ахмад Кучай^{1, 3}, Александр Николаевич Липин^{2, 3}, Никита Николаевич Груздев³, Алексей Геннадьевич Борисов³, Ильяс Салаватович Кашапов⁴, Кирилл Александрович Ахмадзас³, Антон Георгиевич Орлов³, Худайберды Азаткулиевич Мухамедов⁵

¹ Клиника Мед2. 191036, г. Санкт-Петербург, ул. Восстания, 11

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Городская больница № 14, Центр спасения конечностей. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

⁴ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 120». 195426, г. Санкт-Петербург, ул. Ленская, 4/1

⁵ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

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., Ахмадзас К.А., Орлов А.Г., Мухамедов Х.А. Сравнение клинических результатов шунтирования по сравнению с ангиопластикой и стентированием ниже колена при поражении инфрапоплицеальной артерии, приводящем к язве или гангрене стопы // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 50–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.50.12.006>

Поступила: 19.02.2024

Одобрена: 01.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Введение. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечностей (ХИУПК), представляет собой конечную стадию заболевания периферических артерий (ЗПА), которое включает хроническую ишемическую боль в покое или ишемические поражения кожи, язвы или гангрену продолжительностью более двух недель. Хотя инфрапоплицеальная ангиопластика может спасти большинство конечностей при угрозе ампутации, эндоваскулярные вмешательства на инфрапоплицеальном сосудистом русле могут улучшить симптомы у пациентов с ХИУПК за счет восстановления магистрального кровотока в стопе. Оптимальная стратегия реваскуляризации у пациентов с тяжелой ишемией ног остается неопределенной. **Целью** данного исследования было сравнение результатов шунтирования и ангиопластики при изолированных поражениях ниже колена. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с язвами или гангреной пальцев ног, перенесшие операцию шунтирования ниже колена или ангиопластику и стентирование в 2022–2023 гг. Выживаемость без ампутаций (ВБА) и общая выживаемость (ОВ) оценивались с использованием регрессионных тестов Каплана–Мейера и Кокса. **Результаты.** В исследование были включены 310 пациентов, из них 259 пациентам была выполнена баллонная ангиопластика и стентирование подколенной артерии (ПКА), 51 пациенту — шунтирование. Средний возраст в группе шунтирования составил 73,1 (±7,1) года, а в группе ангиопластики и стентирования — 73,9 (±7,2) года. Между двумя группами не было существенных различий по полу, диабету, гипертензии, курению, инсульту и почечной недостаточности в анамнезе. ВБА составила 43,4 (±8,5) месяца в группе шунтирования и 39,8 (±8,9) месяца в группе ангиопластики и стентирования, что было достоверно лучше в группе шунтирования ($p=0,05$). Общая выживаемость (ОВ) составила 49,6 (±10,6) месяца в группе шунтирования и 46,2 (±11,7) месяца в группе ангиопластики и стентирования, но статистически значимо не отличалась ($p=0,32$). **Заключение.** ВБА была значительно выше в группе шунтирования. Таким образом, операция шунтирования представляется предпочтительнее ангиопластики для всех пациентов с тяжелой ишемией ног, за исключением пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и тех, чья вена не подходит для шунтирования.

Ключевые слова: ангиопластика ниже колена, шунтирование ниже колена, ишемия нижних конечностей, гангрена пальца стопы



COMPARISON OF CLINICAL OUTCOME OF BYPASS SURGERY VERSUS BELOW-THE-KNEE ANGIOPLASTY AND STENTING IN INFRAPLOPLITEAL LESIONS THAT RESULTS IN ULCER OR TOE GANGRENE

© Arshed A. Kuchay^{1,3}, Alexander N. Lipin^{2,3}, Nikita N. Gruzdev³, Aleksey G. Borisov³, Ilyas S. Kashapov⁴, Kirill A. Atmadzas³, Anton G. Orlov³, Hudayberdi A. Muhamedov⁵

¹ Med2 clinic. 11 Vosstaniya str., Saint Petersburg 191036 Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

³ City Hospital No. 14, Limb Salvage Center. 19/9 Kosinov str., Saint Petersburg 198099 Russian Federation

⁴ Saint Petersburg City Polyclinic No. 120. 4/1 Lenskaya str., Saint Petersburg 195426 Russian Federation

⁵ Belgorod State National Research University. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

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, Atmadzas KA, Orlov AG, Muhammedov HA. Comparison of clinical outcome of bypass surgery versus below-the-knee angioplasty and stenting in infraplopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):50–56. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.50.12.006>

Received: 19.02.2024

Revised: 01.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Introduction. Chronic limb-threatening Ischaemia (CLTI) is a manifestation of peripheral arterial disease (PAD) that includes chronic ischemic rest pain or Ischaemic skin lesions, ulcers, or gangrene for longer than two weeks. Although infraplopliteal angioplasty may salvage the majority of limbs under threat of amputation. Endovascular interventions in the infraplopliteal vasculature may improve symptoms in patients with CLTI by re-establishing in-line blood flow to the foot. The optimal revascularization strategy for patients with severe leg ischemia remains uncertain.

The purpose of this study was to compare outcomes of bypass surgery and angioplasty in isolated below-the-knee lesions. **Materials and methods.** Patients with ulcers or toe gangrenes, undergone below-the-knee bypass surgery or angioplasty and stenting from 2022 to 2023, were included in the study. Amputation-free survival (AFS) and overall survival (OS) were assessed using the Kaplan–Meier and Cox regression tests. **Results.** Three hundred ten (310) patients were included in this study, of which 259 patients underwent balloon angioplasty and popliteal artery stenting, 51 patients underwent bypass surgery. The mean age in the bypass group was 73.1 (± 7.1) years and 73.9 (± 7.2) years in the angioplasty and stenting group. There were no significant differences in gender, diabetes, hypertension, history of smoking, history of stroke, and renal insufficiency between the three groups. AFS was 43.4 (± 8.5) months in the bypass group and 39.8 (± 8.9) months in the angioplasty and stenting group which was significantly better in the bypass group ($p=0.05$). OS was 49.6 (± 10.6) months in the bypass group and 46.2 (± 11.7) months in the angioplasty and stenting group but did not differ statistically significant ($p=0.32$). **Conclusion.** AFS was significantly higher in the bypass group. Thus, bypass surgery seems preferable to angioplasty for all patients with severe leg ischemia except those with multiple comorbidities and those whose vein is not adequate for bypass.

Keywords: below-the-knee angioplasty, below-the-knee bypass, lower limb ischemia, toe gangrene

INTRODUCTION

Atherosclerosis is the most common cause of peripheral arterial disease (PAD) of the lower extremities. Acute ischemic limb is an advanced stage of peripheral vascular disease, which is characterized by pain during rest and night pain (requiring opioid analgesics), for >2 weeks. This condition results in ulcers and gangrene in the limbs, and if left untreated, it will cause permanent disability, even amputation, and mortality in patients. It also imposes a heavy burden on the society and health system

[1]. This condition is now cured using various revascularization technics [2]. Although surgical bypass is regarded as the gold standard due to better anatomical and clinical durability relative to the other revascularization methods for critical lower limb ischemia (CLI) [14–16], percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in peripheral vascular disease (PVD) is a feasible method of treating CLI, and has similar outcomes to those of bypass surgery [17, 18, 23–30] (Fig. 2).

Several studies have been published about the outcomes of surgical and endovascular interventions all around the world,

presenting various views on these two approaches. Although both surgery and angioplasty methods are suggested for these patients, there are still significant controversies regarding the best one [1, 3–9].

Infrapopliteal bypass is one of the major methods in lower limbs, which targets to reestablish blood flow to the tibial, peroneal, or pedal arteries. The primary indication for this method is critical limb ischemia (CLI) due to atherosclerotic events [3]. In general, venous grafts, regardless of the target site, are preferred over artificial grafts in all below-the-knee bypasses. The large saphenous vein is most commonly used; however, small saphenous vein, superficial femoral vein, and venous parts of the upper limbs can also be used [4, 8, 23–30].

Endovascular treatment is often the first choice in the treatment of peripheral vascular diseases of the lower extremities [2]. New advances in endovascular treatments have made it possible to treat complicated vascular lesions. Patients with multiple underlying illnesses or those who do not have proper veins for the surgery will benefit most from endovascular therapies [2, 6].

Despite extensive studies for determining the best way to treat these patients, there is no consensus on which surgical or angioplasty is preferred (Fig. 3).

THE AIM OF THE STUDY

This study aimed to compare the results of bypass and angioplasty in patients with lesions below the knee due to ischemia, to determine which method gives better outcomes.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective cohort study, 310 patients who were treated by bypass surgery or angioplasty or stenting from 2022 to 2023 were included in the study. The criteria for entering the study were having obstruction or stenosis of distal to popliteal artery confirmed by duplex or triplex ultrasonography and computed tomography angiography. The exclusion criteria of patients were being unable to walk due to advanced underlying disease or due to severe deformities in the knee or ankle joints.

The patients were interviewed and examined to collect their demographic, pre and post-medical history information, including gender, age, smoking status, background illnesses, having ulcers, gangrene, or pain during rest, level of amputation, glycated hemoglobin level, and type of their surgeries (Fig. 1). Confidence interval in this study was 95%.

RESULTS

A total number of 310 patients who were undergone below-the-knee bypass surgery or angioplasty or stenting of PopA during the years of 2022–2023 because of foot ulcers or gangrene were enrolled in this study. The mean age in the bypass group was 73.1 (± 7.1) years, and in the angioplasty group was 73.9 (± 7.2) years. Amputation-free survival (AFS) in the bypass group was 43.5 (± 8.5) months and 39.8 (± 8.9) months in the angioplasty group. AFS was significantly higher in the bypass group compared to the angioplasty group ($p=0.05$) (Table 1). In addition, the AFS survival survey showed that in the bypass group, the predicted survival

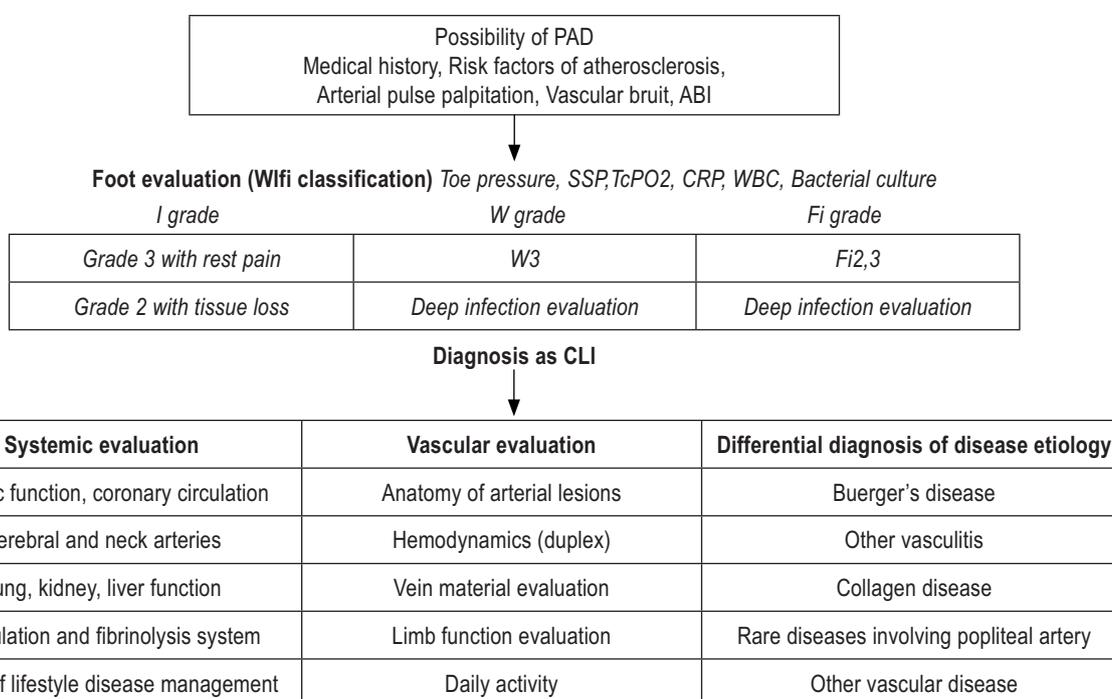


Рис. 1. Диагностические этапы для пациентов с болью в покое или хроническими ранами стопы

Fig. 1. Diagnostic steps for patients with rest pain or chronic wounds of foot: PAD — peripheral arterial disease; CLI — critical limb ischemia

Таблица 1

Демографическая и описательная статистика о возрасте, без ампутированной выживаемости и общей выживаемости групп пациентов

Table 1

Demographic and descriptive statistics about age, amputation-free survival, and overall survival of patients groups

Variable	Groups	N	Mean	SD	SEM
Age	Angioplasty+stenting	259	73.95	7.22	1.07
	Bypass	51	73.11	7.10	1.08
AFS	Angioplasty+stenting	259	39.82	8.98	1.33
	Bypass	51	43.44	8.57	1.30
OS	Angioplasty+stenting	259	46.28	11.76	1.75
	Bypass	51	49.67	10.68	1.62

Note: AFS — amputation-free survival; OS — overall survival; SD — standard deviation; SEM — standard error of mean.

Таблица 2

Классификация А.В. Покровского

Table 2

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

rate was 45.1 ± 4.29 (42.87–47.95) months, and in the angioplasty group was 41.1 ± 7.27 (39.24–44.25) months, which showed a significant difference between the two groups ($p=0.05$). Patients' overall survival (OS) was 49.6 ± 10.6 and 46.2 ± 11.7 months in the bypass and angioplasty groups, respectively. There was no significant difference between the groups ($P=0.32$) (Table 1). The OS survey of patients indicated that the average predicted survival in the bypass group was 54.1 ± 6.7 months (51.13–58.09) and in the angioplasty group was 52.2 ± 2 months (48.3–56.1). Despite >4 months difference, it was not statistically significant ($p=0.3$).

DISCUSSION

Choosing the best type of treatment for patients with lower limb ischemia is still a question. According to the Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg's (BASIL's) randomized controlled trial (RCT), there was no significant difference between the results of surgical bypass and angioplasty up to 2 years. However, patients who lived >2 years benefited from bypass surgery. To the best of our knowledge, BASIL's RCT is the only one that its results are available in this regard [1]. Although BASIL 2, and BEST-CLI studies are in progress, their results have not been released yet. Therefore, considering that there is still no certainty about treatment selection, the current study aimed to collect, analyze, and

report the results of both bypass and angioplasty patients with lower limb ischemia. The main goal was to answer the question of which method is better for below-the-knee lesions. Although the definition of "better" is not easy, we chose AFS as the main criterion, which is also the US Food and Drug Administration's criterion for such studies. The reason for not considering other criteria such as vascular patency and arterial pressure in the ankle (ankle pressure) was that we wanted to compare two therapeutic strategies, not just comparing bypass and angioplasty techniques. Morbidity was not evaluated in this study due to the controvert results reported in various studies pertaining to morbidity. For example, an article published by Siracuse et al. indicated endovascular procedures had been associated with lower 30-day mortality rate and 3-year worse survival compared to surgical bypass [10]. In another study by Tsai et al., no significant difference was reported between these two methods regarding the 30-day mortality [11]. Moreover, studies often suggest that mortality and morbidity of the endovascular method are reduced within short-term periods. Thus, they are less indicative to determine the effectiveness of these methods, especially in long-term periods [12, 13].

The examinations showed that all of the patients, who participated in this study, had normal aortic, iliac, and femoral vessels or had no significant lesions. To the best of our knowledge, most of the previous studies analyzed the lesions under the groin

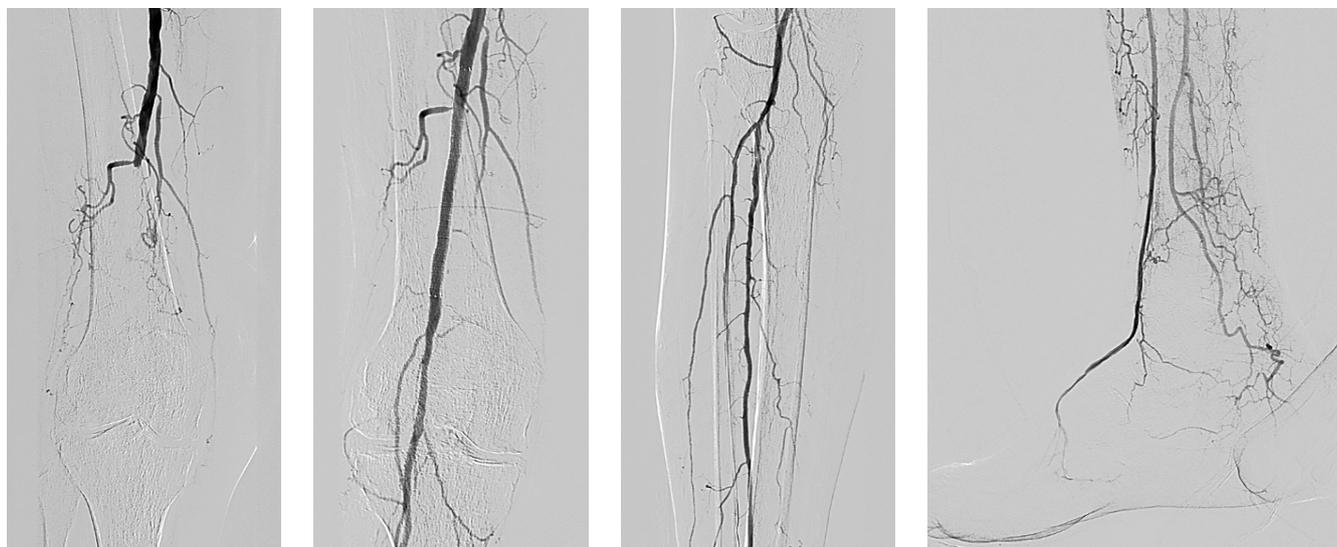


Рис. 2. Окклюзия подколенной артерии (ПКА), артерий голени справа: а — исходная ангиограмма; б–г — после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ПКА и артерий голени

Fig. 2. Occlusion of the PopA, crural arteries on the right: a — initial angiogram; b–d — after transluminal balloon angioplasty with stenting of the PopA and lower leg arteries

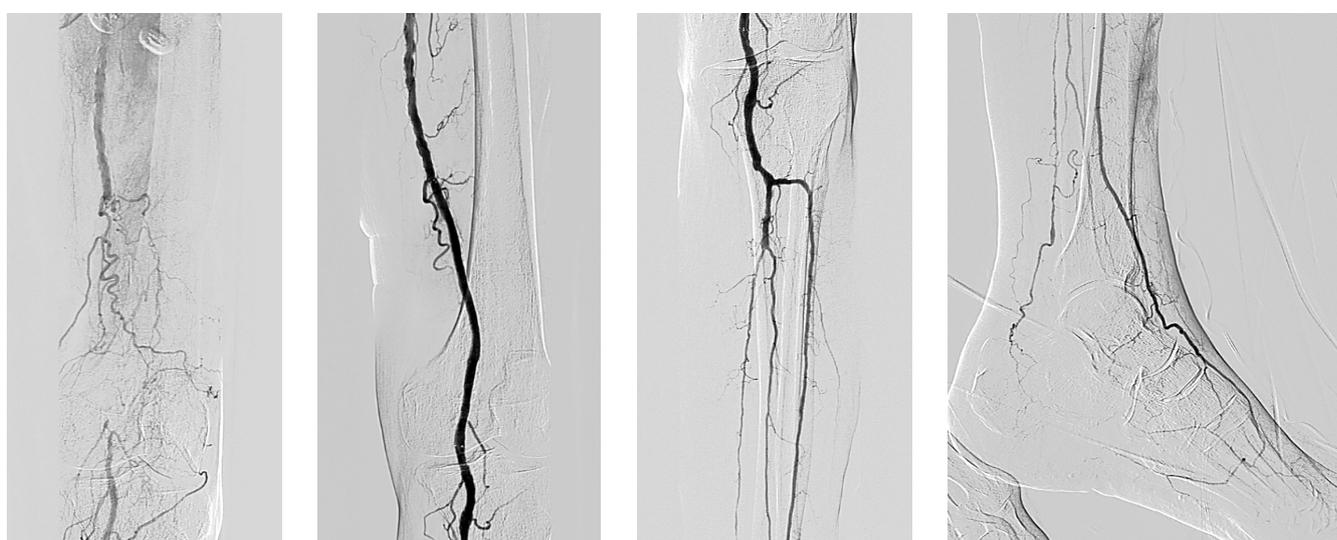


Рис. 3. Окклюзия подколенной артерии (ПКА), артерий голени слева: а — исходная ангиограмма; б–г — после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ПКА и артерий голени

Fig. 3. Occlusion of the PopA, crural arteries on the left: a — initial angiogram; b–d — after transluminal balloon angioplasty with stenting of the PopA and lower leg arteries

area, while the current study for the first time compared these two methods in lesions below the knee. AFS in the bypass group was 43.5 ± 8.5 and in the angioplasty group, it was 39.8 ± 8.9 months, which showed a significant difference with $p=0.05$ (Table 1). In addition, OS in bypass patients was 49.6 ± 10.6 months and 46.2 ± 11.7 months in the angioplasty patients. There was no significant difference between the two groups regarding OS ($p=0.32$). Regarding the fact that the mean and frequency of

demographic variables such as age and gender in the two groups did not differ significantly. Thus, it cannot be hypothesized that the patients in the bypass group had better physical status. Indeed, the effects of the demographic factors were minimized. Due to the increasing prevalence of diabetes, high blood pressure, and tobacco consumption, limb ischemia appears to be one of the major problems in health systems, both in developed and developing countries.

Currently, most studies emphasizing vascular reconstruction for patients with severe lower limb ischemia are reporting very good results. However, a significant percentage of these patients undergo medical treatments. Although AFS was a clear and relevant measure in this study, it did not provide much information about the quality of life of patients after vascular reconstruction. It is quite acceptable that sometimes amputation in the early phase of the disease improves the patient's quality of life, but on the other hand, chronic pain, and wound care reduce the quality of life of the patients. As a result, this issue should be taken into attention by vascular surgeons and intervention specialists, to not only consider vascular lesions in the treatment of these patients but also patients' needs and expectations.

Although bypass surgery using outflow vessels below the ankle should be considered the standard treatment in patients with CLI due to infrapopliteal arterial disease [20], this requires a good vein conduit and at least one open foot artery and is associated with considerable perioperative mortality, postoperative complications, myocardial infarction, and early reoperation for graft thrombosis [21]. Recanalization temporarily increases blood flow to the foot and has a positive effect in eradicating infection and healing ulcers and surgical wounds. Because foot tissue healing reduces oxygen demand, less blood flow is generally required to maintain tissue integrity and keep the limb asymptomatic [19, 22].

CONCLUSION

The main finding of this study was that the surgical bypass procedure had a significantly higher AFS compared to angioplasty in the two examined groups during the follow-up period. Therefore, it is recommended for all patients with below-the-knee ischemic lesions to have surgical bypass procedures, except for patients with multiple underlying diseases, who have a high-risk condition for surgery, as well as for patients with veins not suitable for bypass.

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 / REFERENCES

1. Bradbury A.W., Adam D.J., Bell J., Forbes J.F., Fowkes F.G., Gillespie I. et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51:18S–31S.
2. Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's Vascular Surgery, 2-Volume Set 8th ed Philadelphia Elsevier.* 2014.
3. Gasper W.J., Runge S.J., Owens C.D. Management of infrapopliteal peripheral arterial occlusive disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14:136–48.
4. Veith F.J., Gupta S.K., Ascer E., White-Flores S., Samson R.H., Scher L.A. et al. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg.* 1986;3:104–14.
5. Good D.W., Al Chalabi H., Hameed F., Egan B., Tierney S., Feeley T.M. Popliteo-pedal bypass surgery for critical limb ischemia. *Ir J Med Sci.* 2011;180:829–35.
6. Pavé M., Benadiba L., Berger L., Guicem D., Hendricks M., Plissonnier D. Below-the-knee angioplasty for critical limb ischemia: Results of a series of 157 procedures and impact of the angiosome concept. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:199–207.
7. Ferraresi R., Centola M., Ferlini M., Da Ros R., Caravaggi C., Assaloni R. et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:336–42.
8. Nguyen B.N., Neville R.F., Abugideiri M., Amdur R., Sidawy A.N. The effect of graft configuration on 30-day failure of infrapopliteal bypasses. *J Vasc Surg.* 2014;59:1003–8.
9. Marso S.P., Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:921–9.
10. Siracuse J.J., Menard M.T., Eslami M.H., Kalish J.A., Robinson W.P., Eberhardt R.T. et al. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the vascular quality initiative. *J Vasc Surg.* 2016;63:958–65.e1.
11. Tsai T.T., Rehling T.F., Rogers R.K., Shetterly S.M., Wagner N.M., Gupta R. et al. The contemporary safety and effectiveness of lower extremity bypass surgery and peripheral endovascular interventions in the treatment of symptomatic peripheral arterial disease. *Circulation.* 2015;132:1999–2011.
12. Bodewes T.C., Darling J.D., Deery S.E., O'Donnell T.F., Pothof A.B., Shean K.E. et al. Patient selection and perioperative outcomes of

- bypass and endovascular intervention as first revascularization strategy for infrainguinal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018;67:206–16.e2.
13. Bodewes T.C., Ultee K.H., Soden P.A., Zettervall S.L., Shean K.E., Jones D.W. et al. Perioperative outcomes of infrainguinal bypass surgery in patients with and without prior revascularization. *J Vasc Surg.* 2017;65:1354–65.e2.
 14. Blair J.M., Gewertz B.L., Moosa H., Lu C.T., Zarins C.K. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1989;9:698–703.
 15. Treiman G.S., Treiman R.L., Ichikawa L., Van Allan R. Should percutaneous transluminal angioplasty be recommended for treatment of infrageniculate popliteal artery or tibioperoneal trunk stenosis? *J Vasc Surg.* 1995;22:457–465.
 16. Parsons R.E., Suggs W.D., Lee J.J., Sanchez L.A., Lyon R.T., Veith F.J. Percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of limb threatening ischemia: Do the results justify an attempt before bypass grafting? *J Vasc Surg.* 1998;28:1066–1071. 2005;366:1925–1934.
 17. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F. et al. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925–1934.
 18. Faglia E., Dalla Paola L., Clerici G., Clerissi J., Graziani L., Fusaro M. et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: Prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovas Surg.* 2005;29:620–627.
 19. Söder H.K., Manninen H.I., Jaakkola P., Matsi P.J., Räsänen H.T., Kaukanen E. et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: Angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:1021–1031.
 20. Aulivola B., Pomposelli F.B. Dorsalis pedis, tarsal and plantar artery bypass. *J Cardiovasc Surg.* 2004;45:203–212.
 21. Pomposelli F.B., Kansal N., Hamdan A.D., Belfield A., Sheahan M., Campbell D.R. et al. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: Analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg.* 2003;37:307–315.
 22. Bakal C.W., Cynamon J., Sprayregen S. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty: What we know. *Radiology.* 1996;200:33–36.
 23. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research. St. Petersburg.* 2024;9(1):33–46. DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005.
 24. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):37–43.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Kuchay A.A., Lipin A.N. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multi-level infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia. *Pediatrician. St. Petersburg.* 2023;14(6):25–35.DOI: 10.17816/PED626430.

DOI: 10.56871/RBR.2024.68.38.007
УДК 616-092.18

НАРУШЕНИЕ ВЫРАБОТКИ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Юрий Витальевич Быков^{1, 2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

² Ставропольская городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского. 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

Контактная информация: Юрий Витальевич Быков — к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО.
E-mail: yubykov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854> SPIN: 8201-6023

Для цитирования: Быков Ю.В. Нарушение выработки нейромедиаторов в патофизиологии диабетической энцефалопатии (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.38.007>

Поступила: 07.02.2024

Одобрена: 26.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. В обзоре обобщены данные о нарушениях выработки нейромедиаторов в патофизиологии диабетической энцефалопатии (ДЭ). Рассмотрены основные нейромедиаторы, которые могут быть задействованы в патогенезе ДЭ: гамма-оксимасляная кислота, глутамат, дофамин, ацетилхолин, серотонин. Представлены основные патофизиологические механизмы, которые могут быть задействованы в формировании и прогрессировании ДЭ по ходу течения сахарного диабета (СД) при нарушении в выработке основных нейромедиаторов. Обоснована гиперреактивность ГАМК-эргической, глутаматергической (далее — глутамат) и дофаминергической систем, а также гипоактивность холинергической и серотонинергической систем в патофизиологии ДЭ. Приведены данные доклинических и клинических исследований, доказывающие нарушение выработки нейромедиаторов при СД 1-го и 2-го типов, которые могут служить ранними маркерами в диагностике ДЭ.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, гамма-оксимасляная кислота, глутамат, дофамин, ацетилхолин, серотонин

DISRUPTED SYNTHESIS OF NEUROTRANSMITTERS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY (LITERATURE REVIEW)

© Yuri V. Bykov^{1, 2}

¹ Stavropol State Medical University. 310 Mira str., Stavropol 355017 Russian Federation

² City Clinical Children's Hospital named after G.K. Filippisky. 5 Ponomareva str., Stavropol 355002 Russian Federation

Contact information: Yuri V. Bykov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of professor of the Department of Department of Anesthesiology and Intensive care with a course of additional professorial education. E-mail: yubykov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854> SPIN: 8201-6023

For citation: Bykov YuV. Disrupted synthesis of neurotransmitters in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):57–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.38.007>

Received: 07.02.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. This review provides a summary of data on the role of neurotransmitter synthesis abnormalities in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (DE). It covers the key neurotransmitters that could be involved in the pathogenesis of DE: gamma-aminobutyric acid, glutamate, dopamine, acetylcholine and serotonin. The article describes the main pathophysiological mechanisms that may play a role in the development and progression of DE in the course of diabetes mellitus in a patient with disrupted release of key neurotransmitters. It provides data confirming the

hyperreactivity of the GABAergic, glutamatergic and dopaminergic systems, along with the hypoactivity of the cholinergic and serotonergic systems, as part of the pathophysiology of DE. Also provided are results of preclinical and clinical studies confirming that patients with type 1 and 2 DM have abnormalities in the synthesis of neurotransmitters, which could serve as early diagnostic markers of DE.

Keywords: diabetic encephalopathy, gamma-aminobutyric acid, glutamate, dopamine, acetylcholine, serotonin

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим эндокринным заболеванием, для которого характерно повышение уровня глюкозы и недостаточность выработки или действия инсулина [1]. Данная эндокринопатия связана с возникновением хорошо описанных и изученных макро- и микрососудистых осложнений, включая диабетическую ретинопатию, нефропатию, кардиомиопатию и периферическую невропатию [14]. Современные научные данные свидетельствуют о том, что СД также может оказывать негативное воздействие и на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая ряд нейрохимических, нейрофизиологических и структурных нарушений, которые в совокупности способствуют формированию специфического осложнения и клинического симптомокомплекса — диабетической энцефалопатии (ДЭ) [2, 3, 12, 41]. В связи с этим на данный момент изучение аспектов ДЭ является актуальным направлением современной эндокринологии [1, 46]. Хорошо известно, что клинически ДЭ на практике может проявляться когнитивной дисфункцией, мнестическими расстройствами, снижением обучаемости и скорости обработки информации [1, 41, 46]. Однако патогенез данного осложнения при СД остается до конца не изученным [46]. В настоящее время в качестве возможных триггеров развития ДЭ рассматриваются: снижение секреции или действия инсулина, нарушение регуляции гомеостаза глюкозы, повышение уровня глюкокортикоидов, развитие нейровоспаления, нарушение нейротрансмиссии, окислительный стресс (ОС) и митохондриальная дисфункция [29, 41].

Вместе с тем в настоящее время существует озабоченность в отношении того, что профилактические мероприятия и методы лечения ДЭ должны быть начаты как можно раньше, чтобы быть максимально эффективными [46]. До сих пор большинство когнитивных расстройств при СД клинически диагностировались путем проведения физикальных и неврологических обследований с помощью стандартных нейропсихологических и когнитивных тестов [4]. Однако известно, что ДЭ по ходу течения СД прогрессирует достаточно медленно, в течение нескольких лет, до появления первых явных клинических симптомов [35]. Таким образом, ранняя диагностика ДЭ остается серьезной проблемой в течение длительного периода прогрессирования данного осложнения [46].

Имеющиеся данные говорят о том, что именно нарушения в нейромедиаторной системе могут быть наиболее рано вовлечены в патофизиологию когнитивной дисфункции при СД, и сразу несколько нейромедиаторных систем могут быть

использованы в качестве ранних диагностических маркеров ДЭ [23, 32]. Считается, что нарушения нейротрансмиссии на фоне СД происходят гораздо раньше, чем структурные и функциональные изменения в головном мозге при ДЭ на фоне СД [34]. Однако до сих пор существует недостаточно информации о нарушениях нейромедиаторов и их патофизиологической роли при прогрессировании ДЭ [46]. В связи с этим целью данного обзора было осветить возможные механизмы нарушения выработки основных нейромедиаторов в патофизиологии ДЭ и описать их возможное применение в качестве ранних маркеров ДЭ. В связи с ограниченностью объема данного обзора рассмотрены только ключевые нейромедиаторы, которые могут играть роль в патофизиологии ДЭ: гамма-оксимасляная кислота (ГАМК); глутамат (ГТ), дофамин (ДА), ацетилхолин (АХ) и серотонин (СТ).

ГАМК

ГАМК-эргическая система является основным ингибирующим нейромедиатором в головном мозге [40]. Многие исследования подтверждают концепцию ингибирования когнитивной функции за счет активации ГАМК-эргической системы [40]. Приводятся данные, что физиологическая функция ГАМК-эргической системы нарушена при СД, а дисфункция этой системы может быть задействована в патофизиологии ДЭ [33, 45]. Дисфункция ГАМК-эргической системы играет важную роль в диабетической когнитивной недостаточности и повреждении ЦНС, нарушении энергетического гомеостаза головного мозга и усилении ОС [45]. Показано, что дисбаланс между возбуждением и торможением из-за дисфункции ГАМК-эргических нейронов резко усиливает глюкозотоксичность в головном мозге [41]. Доклинические исследования показали, что уровни ГАМК были значительно повышены в гиппокампе крыс с СД 2-го типа [16]. Повышение уровня ГАМК было зафиксировано в плазме крови у пациентов с СД 2-го типа, что коррелировало с уровнем гипергликемии и когнитивными нарушениями [25]. В другой работе было показано, что пациенты с СД 2-го типа имели выраженную резистентность к инсулину и когнитивную дисфункцию, а также повышенную концентрацию ГАМК в медиальной префронтальной коре головного мозга [37]. Ван Бассель и соавт. показали, что пациенты с СД 2-го типа демонстрируют более высокие концентрации ГАМК в затылочной доле головного мозга, что было связано с более низкими когнитивными способностями [39]. Не случайно, что препараты, которые модулируют ГАМК-эргическую систему, положительно влияют на память и когнитивные

способности [9]. Например, антагонисты ГАМК и некоторые стероиды, ингибирующие ГАМК, такие как прегенолон-сульфат, демонстрируют значительное улучшение в обучении и памяти [1]. Таким образом, можно заключить, что для ДЭ характерна гиперактивация ГАМК-эргической системы, а высокие показатели ГАМК могут служить ранними биомаркерами формирования этого осложнения при СД.

ГЛЮТАМАТ

ГТ — это аминокислота, которая является одним из наиболее важных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге [19]. Именно низкая концентрация ГТ в нейронах необходима для оптимальной и физиологической работы нейронов [10]. Хотя ГТ и является важным нейромедиатором, его патологическое накопление приводит к тому, что эта аминокислота становится мощным нейротоксином [8]. В основном это происходит из-за активации глутаматергических рецепторов, что приводит к увеличению поступления кальция в нейроны и формированию процессов эксайтотоксичности [8, 27, 38]. В свою очередь, эксайтотоксичность приводит к дегенерации и гибели нейронов головного мозга [21, 30].

Эксайтотоксический каскад при ДЭ начинается с выраженного нарушения окислительного метаболизма, что приводит к ишемии и деполяризации нейронов головного мозга [6]. Данный процесс отключает насосы обратного захвата нейромедиаторов, в том числе и ГТ, в результате чего в головном мозге активизируются процессы анаэробного метаболизма [6]. Как результат, ГТ начинает работать экстрасинаптически, стимулируя открытие каналов глутаматергических рецепторов, что приводит к избыточному поступлению в нейроны головного мозга натрия и кальция [6]. На фоне высокой концентрации кальция в нейронах происходит стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция и активация ОС, которые рассматриваются как ведущие патофизиологические механизмы формирования ДЭ на фоне эксайтотоксичности и избытка ГТ [31].

Кроме этого, было показано, что эксайтотоксическая продукция активных форм кислорода повышает активность протеинкиназы С, что может способствовать гибели нейронов на фоне ДЭ [31]. Если говорить о клинических исследованиях, то уровни ГТ в головном мозге были выше у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контролем, что предполагает потенциальную роль ГТ как раннего маркера церебральных осложнений, вызванных гипергликемией при СД 1-го типа [43]. Следовательно, при ДЭ будет иметь место активация глутаматергической системы, а повышенные уровни ГТ могут являться маркерами когнитивных нарушений.

ДОФАМИН

ДА является важным нейромедиатором в ЦНС, который выполняет ряд важных физиологических функций, в первую очередь связанных с церебральной активностью (обработка

эмоций, формирование познания, двигательная активность и когнитивные способности) [36]. Изменения в дофаминергической передаче сигналов участвуют в развитии нейродегенеративных заболеваний и энцефалопатии различного генеза [5, 22]. Повышение уровня ДА — основной фактор развития диабетических осложнений при СД 2-го типа, а одним из самых опасных осложнений при СД является поражение ЦНС, где вовлеченность нарушения дофаминергической системы уже не вызывает сомнений [26]. Резистентность к инсулину в головном мозге может приводить к изменениям функции митохондрий, повышению уровня моноаминоксидазы и увеличению клиренса ДА [18]. Таким образом, ДА может представлять собой потенциальный биомаркер церебральной недостаточности при СД на фоне гиперактивации дофаминергической системы [13].

АЦЕТИЛХОЛИН

Холинергическая система является важной модулирующей нейромедиаторной системой, которая участвует в когнитивных процессах, а сам АХ играет ведущую роль в обучении и памяти [15, 28]. Показано, что синтез и высвобождение АХ были значительно снижены на фоне декомпенсации СД [42]. Снижение уровня никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и повышенный апоптоз в гиппокампе головного мозга был обнаружен у пациентов с СД 2-го типа [44]. Сообщалось также, что дисфункция холинергической системы напрямую связана с изменением активности важнейших ферментов головного мозга, таких как ацетилхолинэстераза (АХЭ), что может быть одной из причин когнитивного дефицита у животных с ДЭ [20, 24]. Примечательно, что та же тенденция наблюдалась и в сыворотке крови у животных с ДЭ, следовательно, сывороточная АХЭ может быть использована в качестве важного биомаркера для выявления ДЭ на начальных стадиях СД [46].

СЕРОТОНИН

В последние годы уровни СТ считаются мощными биомаркерами СД, в том числе и при ДЭ [17]. Показано, что уровень СТ в крови был ниже у пациентов с СД по сравнению с контролем [17]. Доклинические исследования продемонстрировали, что интраназальное введение СТ снижает массу тела у крыс с СД и улучшает толерантность к глюкозе и метаболизм липидов [11]. Кроме того, СТ восстанавливает гормональную модуляцию активности аденилатциклазы в гипоталамусе и нормализует активацию аденилатциклазы, что может улучшать церебральную активность [7]. Повышение содержания СТ в головном мозге можно считать эффективным методом лечения сахарного диабета 2-го типа и его осложнений [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиологические аспекты ДЭ еще далеки от полной ясности, и нарушение выработки нейромедиаторов может

рассматриваться в качестве одной из возможных гипотез формирования данного осложнения на фоне СД. При ДЭ будет иметь место гиперактивация ГАМК-эргической, глутаматергической и дофаминергической систем, в то время как холинергическая и серотонинергическая системы будут находиться в гипоактивном состоянии. Следовательно, аномально высокие показатели таких нейромедиаторов как ГАМК, ГТ и ДА, а также низкие концентрации других нейромедиаторов — АХ и СТ, могут являться ранними маркерами формирования ДЭ, еще на доклинической стадии СД. Именно поэтому максимально ранняя диагностика ДЭ при помощи тестирования определенных нейромедиаторов позволит улучшить терапевтические подходы при лечении этого осложнения и повысить качество жизни пациентов с СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2):39. DOI: 10.17513/spno.32314.
2. Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2022;18(1):46–49.
3. Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(1):4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101.
4. Antila K., Lotjonen J., Thurjell L., Laine J., Massimini M., Rueckert D. The PredictAD project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the Alzheimer's disease. *Interface Focus*. 2013;3(2):20120072. DOI: 10.1098/rsfs.2012.0072.
5. Bharadwaj P., Wijesekara N., Liyanapathirana M., Newsholme P., Ittner L., Fraser P., Verdile G. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- β , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59:421–432. DOI: 10.3233/JAD-161192.
6. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
7. Cai Y., Li X., Zhou H., Zhou J. The serotonergic system dysfunction in diabetes mellitus. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:899069. DOI: 10.3389/fncel.2022.899069.
8. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*. 2020;21(3):257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4.
9. Cruz-Morales S.E., Quirarte GL, Diaz del Guante MA, Prado-Alcala R.A. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sci*. 1993;53(16):1325–1330.
10. Davalli A.M., Perego C., Folli F.B. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol*. 2012;49(3):167–83. DOI: 10.1007/s00592-011-0364-z.
11. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol*. 2015;2015:245459. DOI: 10.1155/2015/245459.
12. Dong M., Ren M., Li C., Zhang X., Yang C., Zhao L., Gao H. Analysis of Metabolic Alterations Related to Pathogenic Process of Diabetic Encephalopathy Rats. *Front Cell Neurosci*. 2019; 12: 527. DOI: 10.3389/fncel.2018.00527.
13. Gasecka A., Siwik D., Gajewska M., Jaguszewski M.J., Mazurek T., Filipiak K.J., Postuła M., Eyileten G. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *J Clin Med*. 2020;9(9):2807. DOI: 10.3390/jcm9092807.
14. Han X., Min M., Wang J., Bao Z., Fan H., Li X., Adelusi T.I., Zhou X., Yin X. Quantitative profiling of neurotransmitter abnormalities in brain, cerebrospinal fluid, and serum of experimental diabetic encephalopathy male rat. *J Neurosci Res*. 2018;96(1):138–150. DOI: 10.1002/jnr.24098.
15. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):710–5. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.002.
16. Jangra A., Datusalia A.K., Khandwe S., Sharma S.S. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;114–115:43–51. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.021.
17. Khoshnevisan K., Chehrehgosha M., Sajjadi-Jazi S.M., Meftah A.M. Tryptophan and serotonin levels as potent biomarkers in diabetes mellitus complications: a new approach of diagnostic role. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(2):1923–1934. DOI: 10.1007/s40200-022-01096-y
18. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):3463–8. DOI: 10.1073/pnas.1500877112.
19. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. DOI: 10.1038/s41398-022-02253-w.
20. Kumar A., Chaudhary T. and Mishra J. Minocycline modulates neuroprotective effect of hesperidin against quinolinic acid induced



- Huntington's disease like symptoms in rats: behavioral, biochemical, cellular and histological evidences. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720(1-3):16–28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.057.
21. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology.* 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
22. Lee S.E., Han K., Baek J.Y., Ko K.S., Lee K.U., Koh E.H. Taskforce Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3231–3238. DOI: 10.1210/jc.2017-02774.
23. Levenga J., Krishnamurthy P., Rajamohamedsait H., Wong H., Franke T.F., Cain P. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013;1(1):34. DOI: 10.1186/2051-5960-1-34.
24. Liapi C., Kyriakaki A., Zarros A., Galanopoulou P., Al-Humadi H., Dontas, I. Choline-deprivation alters crucial brain enzyme activities in a rat model of diabetic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010;25(3):269–276. DOI: 10.1007/s11011-010-9205-y.
25. Menge B.A., Schrader H., Ritter P.R., Ellrichmann M., Uhl W., Schmidt W. E. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 2010;160(1-3):75–80. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.08.001.
26. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., Giordano B., Ferrara N., Nicolini F., Politis M. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1654–e1662. DOI: 1212/WNL.0000000000005475.
27. Papouin T., Ladépêche L., Ruel J., Sacchi S., Labasque M., Hanini M., Groc L., Pollegioni L., Mothet J.P., Oliet S. H. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012;150,633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.02.
28. Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends. Neurosci.* 1999;22(6):273–280.
29. Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Popiołek Ł., Herbet M., Dudka J. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. DOI: 10.1038/s41598-022-10187-y.
30. Pose-Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
31. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
32. Prakash A., Kalra J., Mani V., Ramasamy K., Majeed A.B. Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets. *Expert. Rev. Neurother.* 2015;15(1):53–71. DOI: 10.1586/14737175.2015.988709.
33. Ramamoorthi K., Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2011;17(8):452–462. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.03.003.
34. Shihara T., Kato M., Ichihara T., Takahashi Y., Tanuma N., Miyata R. Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage. *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):159–161. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.002.
35. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci. Res.* 2015;93(2):296–308. DOI: 10.1002/jnr.23478.
36. Small D.M. Dopamine Adaptations as a Common Pathway for Neurocognitive Impairment in Diabetes and Obesity: A Neuropsychological Perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. DOI: 10.3389/fnins.2017.00134.
37. Thielen J.W., Gancheva S., Hong D., Rohani Rankouhi S., Chen B., Apostolopoulou M., Anadol-Schmitz E., Roden M., Norris D.G., Tendolkar I. Higher GABA concentration in the medial prefrontal cortex of Type 2 diabetes patients is associated with episodic memory dysfunction. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(14):4287–4295. DOI: 10.1002/hbm.24702.
38. Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., Pérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
39. Van Bussel F.C., Backes W.H., Hofman P.A., Puts N.A., Edden R.A., van Boxtel M.P. Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine.* 2016;95:e4803 DOI: 10.1097/MD.0000000000004803.
40. Wan Y., Wang, Q., Prud'homme G.J. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2015;8:79–87. DOI: 10.2147/DMSO.S50642.
41. Wang C., Li J., Zhao S., Huang L. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice. *Brain Res.* 2020;1742:146863. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146863.
42. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res.* 1991;16(4):453–460.
43. Wiegers E.C., Rooijackers H.M., van Asten J.J.A., Tack C.J., Heerschap A., de Galan B.E., van der Graaf M. Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia.* 2019;62(6):1065–1073. DOI: 10.1007/s00125-019-4862-9.
44. Xu Y., Cao K., Guo B., Xiang J., Dong Y.T., Qi X.L., Yu W.F., Xiao Y., Guan Z.Z. Lowered levels of nicotinic acetylcholine receptors and elevated apoptosis in the hippocampus of brains from patients with type 2 diabetes mellitus and db/db mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):14205–14218. DOI: 10.18632/aging.103435.

45. Zhou H., Rao Z., Zhang Z., Zhou J. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):605–619. DOI: 10.1007/s10571-022-01214-7.
46. Zhou X., Zhu Q., Han X., Chen R., Liu Y., Fan H., Yin X. Quantitative-profiling of neurotransmitter abnormalities in the disease progression of experimental diabetic encephalopathy rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(11):1007–13. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0118.

REFERENCES

1. Bykov Yu.V. Oksidativnyj stress i diabeticheskaya encefalopatiya: patofiziologicheskie mekhanizmy. [Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2022;6(2):39. DOI: 10.17513/spno.32314. (in Russian)
2. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabeticheskaya encefalopatiya pri sahnarom diabete v detskom vozraste: patofiziologiya i klinicheskie proyavleniya (obzor). [Diabetic encephalopathy in childhood diabetes mellitus: pathophysiology and clinical manifestations (review)]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2022;18(1):46–49. (in Russian)
3. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Kognitivnye narusheniya pri sahnarom diabete 1 tipa. [Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2023;43(1):4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101. (in Russian)
4. Antila K., Lotjonen J., Thurfjell L., Laine J., Massimini M., Rueckert D. The PredictAD project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the Alzheimer's disease. *Interface Focus.* 2013;3(2):20120072. DOI: 10.1098/rsfs.2012.0072.
5. Bharadwaj P., Wijesekara N., Liyanapathirana M., Newsholme P., Ittner L., Fraser P., Verdile G. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- β , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59:421–432. DOI: 10.3233/JAD-161192.
6. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
7. Cai Y., Li X., Zhou H., Zhou J. The serotonergic system dysfunction in diabetes mellitus. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:899069. DOI: 10.3389/fncel.2022.899069.
8. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* 2020;21(3):257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4.
9. Cruz-Morales S.E., Quirarte GL, Diaz del Guante MA, Prado-Alcala R.A. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sci.* 1993;53(16):1325–1330.
10. Davalli A.M., Perego C., Folli F.B. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol.* 2012;49(3):167–83. DOI: 10.1007/s00592-011-0364-z.
11. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:245459. DOI: 10.1155/2015/245459.
12. Dong M., Ren M., Li C., Zhang X., Yang C., Zhao L., Gao H. Analysis of Metabolic Alterations Related to Pathogenic Process of Diabetic Encephalopathy Rats. *Front Cell Neurosci.* 2019; 12: 527. DOI: 10.3389/fncel.2018.00527.
13. Gasecka A., Siwik D., Gajewska M., Jaguszewski M.J., Mazurek T., Filipiak K.J., Postula M., Eyileten G. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(9):2807. DOI: 10.3390/jcm9092807.
14. Han X., Min M., Wang J., Bao Z., Fan H., Li X., Adelusi T.I., Zhou X., Yin X. Quantitative profiling of neurotransmitter abnormalities in brain, cerebrospinal fluid, and serum of experimental diabetic encephalopathy male rat. *J Neurosci Res.* 2018;96(1):138–150. DOI: 10.1002/jnr.24098.
15. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(6):710–5. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.002.
16. Jangra A., Datusalia A.K., Khandwe S., Sharma S.S. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;114–115:43–51. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.021.
17. Khoshnevisan K., Chehrehgosha M., Sajjadi-Jazi S.M., Meftah A.M. Tryptophan and serotonin levels as potent biomarkers in diabetes mellitus complications: a new approach of diagnostic role. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(2):1923–1934. DOI: 10.1007/s40200-022-01096-y
18. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11):3463–8. DOI: 10.1073/pnas.1500877112.
19. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):500. DOI: 10.1038/s41398-022-02253-w.
20. Kumar A., Chaudhary T. and Mishra J. Minocycline modulates neuroprotective effect of hesperidin against quinolinic acid induced Huntington's disease like symptoms in rats: behavioral, biochemical, cellular and histological evidences. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720(1-3):16–28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.057.
21. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology.* 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
22. Lee S.E., Han K., Baek J.Y., Ko K.S., Lee K.U., Koh E.H. Task-force Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3231–3238. DOI: 10.1210/je.2017-02774.
23. Levenga J., Krishnamurthy P., Rajamohamedsait H., Wong H., Franke T.F., Cain P. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta. Neuropathol. Commun.* 2013;1(1):34. DOI: 10.1186/2051-5960-1-34.
24. Liapi C., Kyriakaki A., Zarros A., Galanopoulou P., Al-Humadi H., Dontas, I. Choline-deprivation alters crucial brain enzyme activi-



- ties in a rat model of diabetic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010;25(3):269–276. DOI: 10.1007/s11011-010-9205-y.
25. Menge B.A., Schrader H., Ritter P.R., Ellrichmann M., Uhl W., Schmidt W. E. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 2010;160(1-3):75–80. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.08.001.
26. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., Giordano B., Ferrara N., Nicolini F., Politis M. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1654–e1662. DOI: 1212/WNL.0000000000005475.
27. Papouin T., Ladépêche L., Ruel J., Sacchi S., Labasque M., Hanini M., Groc L., Pollegioni L., Mothet J.P., Oliet S. H. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012;150,633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.02.
28. Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends. Neurosci.* 1999;22(6):273–280.
29. Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Popiołek Ł., Herbet M., Dudka J. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. DOI: 10.1038/s41598-022-10187-y.
30. Pose-Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
31. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
32. Prakash A., Kalra J., Mani V., Ramasamy K., Majeed A.B. Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets. *Expert. Rev. Neurother.* 2015;15(1):53–71. DOI: 10.1586/14737175.2015.988709.
33. Ramamoorthi K., Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2011;17(8):452–462. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.03.003.
34. Shiihara T., Kato M., Ichiyama T., Takahashi Y., Tanuma N., Miyata R. Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage. *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):159–161. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.002.
35. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci. Res.* 2015;93(2):296–308. DOI: 10.1002/jnr.23478.
36. Small D.M. Dopamine Adaptations as a Common Pathway for Neurocognitive Impairment in Diabetes and Obesity: A Neuropsychological Perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. DOI: 10.3389/fnins.2017.00134.
37. Thielen J.W., Gancheva S., Hong D., Rohani Rankouhi S., Chen B., Apostolopoulou M., Anadol-Schmitz E., Roden M., Norris D.G., Tendolkar I. Higher GABA concentration in the medial prefrontal cortex of Type 2 diabetes patients is associated with episodic memory dysfunction. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(14):4287–4295. DOI: 10.1002/hbm.24702.
38. Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., Pérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
39. Van Bussel F.C., Backes W.H., Hofman P.A., Puts N.A., Edden R.A., van Boxtel M.P. Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine.* 2016;95:e4803 DOI: 10.1097/MD.0000000000004803.
40. Wan Y., Wang, Q., Prud'homme G.J. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2015;8:79–87. DOI: 10.2147/DMSO.S50642.
41. Wang C., Li J., Zhao S., Huang L. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice. *Brain Res.* 2020;1742:146863. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146863.
42. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res.* 1991;16(4):453–460.
43. Wieggers E.C., Rooijackers H.M., van Asten J.J.A., Tack C.J., Heerschap A., de Galan B.E., van der Graaf M. Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia.* 2019;62(6):1065–1073. DOI: 10.1007/s00125-019-4862-9.
44. Xu Y., Cao K., Guo B., Xiang J., Dong Y.T., Qi X.L., Yu W.F., Xiao Y., Guan Z.Z. Lowered levels of nicotinic acetylcholine receptors and elevated apoptosis in the hippocampus of brains from patients with type 2 diabetes mellitus and db/db mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):14205–14218. DOI: 10.18632/aging.103435.
45. Zhou H., Rao Z., Zhang Z., Zhou J. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):605–619. DOI: 10.1007/s10571-022-01214-7.
46. Zhou X., Zhu Q., Han X., Chen R., Liu Y., Fan H., Yin X. Quantitative-profiling of neurotransmitter abnormalities in the disease progression of experimental diabetic encephalopathy rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(11):1007–13. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0118.

DOI: 10.56871/RBR.2024.92.41.008

УДК 616.728.2-089.8-089.5-032+612.13+616-089.888.63+618.14-089.85

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА КОНВЕРСИИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ В АНЕСТЕЗИИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Джамшед Исмоилджонович Карабаев^{1, 2}, Юрий Станиславович Александрович¹,
Оксана Владимировна Рязанова³, Ирина Валерьевна Александрович⁴,
Ирина Владимировна Боронина⁵, Петр Владимирович Арбеков⁶

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Городской родильный дом № 1. 734025 г. Душанбе, Республика Таджикистан, ул. Мирзо Турсунзаде, 31

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Городской перинатальный центр № 1. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁵ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

⁶ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Юрий Станиславович Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: jalex1963@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>
SPIN: 2225-1630

Для цитирования: Карабаев Д.И., Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Александрович И.В., Боронина И.В., Арбеков П.В. Выбор оптимального метода конверсии эпидуральной анальгезии в анестезии при кесаревом сечении. Обзор литературы // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 64–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.92.41.008>

Поступила: 24.01.2024

Одобрена: 12.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Введение. Одним из ключевых компонентов активного ведения родов является эффективное обезболивание. С анальгетической целью в акушерской практике широко применяют различные методики нейроаксиальной анальгезии (спинальная, эпидуральная анестезия и их модификации). Если роженице с уже установленным для анальгезии эпидуральным катетером по экстренным показаниям необходимо кесарево сечение, остро встает вопрос о выборе последующей анестезиологической тактики. Одним из вариантов дальнейшего анестезиологического обеспечения является конверсия эпидуральной анальгезии в анестезию. **Цель исследования:** на основе анализа научной литературы определить оптимальный метод конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию при экстренном оперативном родоразрешении. Обсуждаются исследования, в которых использованы различные варианты нейроаксиальной анестезии для обезболивания родов, применение конверсии эпидуральной анальгезии в анестезию при необходимости оперативного родоразрешения. **Материалы и методы.** Критерии включения работ: оригинальные работы, опубликованные в рецензируемых журналах, наличие полного текста публикации. Критерии невключения: отсутствие полного текста исследования, клинические случаи, редакционные статьи, отсутствие данных, необходимых для анализа. Конверсия родовой эпидуральной анальгезии в анестезию при кесаревом сечении является распространенной процедурой. Для этого используются различные местные анестетики (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин, прилокаин и др.) и адъюванты (адреналин, бикарбонат натрия и др.). В качестве критериев эффективности удачной конверсии применяются время наступления сенсорного блока, длительность моторного блока, скорость восстановления женщины, стабильность гемодинамики и отдаленные акушерские и неонатальные исходы. Но ни один из местных анестетиков или их комбинация не продемонстрировали однозначные непревзойденные преимущества. В качестве факторов риска неудачного выполнения конверсии с разным уровнем достоверности признаны: возраст роженицы, рост женщины более 167 см, срок беременности (чем он выше, тем вероятность неудачи больше), отсутствие эффективного обезболивания родов, наличие эпизодов прорывной боли, количество дополнительных болюсов местного анестетика, продолжительность обезболивания родов, степень срочности кесарева сечения, а также обеспечение анестезии «неакушерским» анестезиологом. Риск неудачного перехода от эпидуральной анальгезии родов к анестезии возрастает с увеличением количества болюсов местного анестетика, вводимых во время родов, степени срочности кесарева сечения, продолжительностью обезболивания родов и оказанием



помощи «неакушерским» анестезиологом. **Заключение.** Для определения оптимального метода конверсии эпидуральной анальгезии, выбора местного анестетика, его дозировки, концентрации и комбинаций разных препаратов, не оказывающих отрицательного влияния на внутриутробное состояние плода и новорожденного, необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: эпидуральная анальгезия, конверсия эпидуральной анальгезии в анестезию, кесарево сечение

CHOOSING AN OPTIMAL METHOD FOR CONVERTING EPIDURAL ANALGESIA INTO ANESTHESIA DURING CESAREAN SECTION. LITERATURE REVIEW

© Jamshed I. Karabaev^{1,2}, Yuri S. Aleksandrovich¹, Oksana V. Ryazanova³, Irina V. Aleksandrovich⁴, Irina V. Boronina⁵, Petr V. Arbekov⁶

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² City maternity hospital No. 1. 31 Mirzo Tursunzade str., Dushanbe 734025 Republic of Tajikistan

³ Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, City Perinatal Center No. 1. 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg 199034 Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

⁵ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036 Russian Federation

⁶ Saint Petersburg State University. 7-9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg 199034 Russian Federation

Contact information: Yuri S. Aleksandrovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education. E-mail: jalex1963@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813> SPIN: 2225-1630

For citation: Karabaev JI, Aleksandrovich YuS, Ryazanova OV, Aleksandrovich IV, Boronina IV, Arbekov PV. Choosing an optimal method for converting epidural analgesia into anesthesia during cesarean section. Literature review. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):64–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.92.41.008>

Received: 24.01.2024

Revised: 12.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Introduction. One of the key components of active labor management is effective pain management. Various methods of neuraxial analgesia (spinal, epidural anesthesia and their modifications) are widely used for analgesic purposes in obstetric practice. So, the question of choosing subsequent anesthetic tactics arises, if woman in labor with an epidural catheter already installed for analgesia purposes needs cesarean section for emergency indications. Conversion of epidural analgesia to anesthesia is one of the options for further anesthetic management. **Goal of study:** to determine the optimal method of converting epidural analgesia to anesthesia during emergency surgical delivery, based on scientific literature analysis. Those studies are discussed, in which various options of neuraxial anesthesia for labor pain relief and conversion of epidural analgesia to anesthesia when surgical delivery is necessary are used. **Materials and methods.** Inclusion criteria: original works published in peer-reviewed journals, availability of publication's full text. Exclusion criteria: lack of publication's full text, clinical cases, editorial articles, lack of data necessary for analysis. Conversion of labor epidural analgesia to anesthesia for caesarean section is a common procedure. For this, various local anesthetics (lidocaine, bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine, prilocaine, etc.) and adjuvants (adrenaline, sodium bicarbonate, etc.) are used. The time of sensory block onset, duration of motor block, speed of woman's recovery, hemodynamic stability and long-term obstetric and neonatal outcomes are used as efficiency criteria of successful conversion. But no single local anesthetic or combination of local anesthetics has shown clear superior benefits. The following are recognized as risk factors for unsuccessful conversion with varying levels of reliability: age of woman in labor, woman's height over 167 cm, gestational age (the higher it is, the greater is the likelihood of failure), lack of effective pain relief during labor, presence of breakthrough pain episodes, number of local anesthetic additional boluses, duration of labor analgesia, degree of caesarean section urgency and provision of anesthesia by a "non-obstetric" anesthesiologist. The risk of unsuccessful transition from epidural labor analgesia to anesthesia increases with the number of local anesthetic boluses administered during labor, degree of caesarean section urgency, duration of labor analgesia, and the provision of anesthesia by a "non-obstetric" anesthesiologist.

Conclusion. To determine the optimal method of epidural analgesia conversion, choice of local anesthetic, its dosage, concentration and combinations of different drugs that do not have negative effect on the intrauterine state of fetus and newborn, further research is needed.

Keywords: epidural analgesia, conversion of epidural analgesia to anesthesia, cesarean section

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наличие многочисленных методов и схем анальгезии и анестезии при родах и абдоминальном родоразрешении, до сих пор продолжается поиск наиболее безопасных из них [1, 4, 11]. Два последних десятилетия ознаменовались увеличением интереса к методам нейроаксиальной анестезии (спинальная, эпидуральная анестезия и их модификации), которые, по мнению многих авторов, обладают рядом преимуществ и являются оптимальными в акушерской практике [2, 14, 16, 19, 21, 30, 33, 82].

В период с 2017 по 2018 гг. из более чем 100 000 операций кесарева сечения, выполненных в Англии, 21% проведены в условиях эпидуральной анестезии [35]. Эпидуральная анальгезия рекомендована Всемирной организацией здравоохранения как основной метод обезболивания родов, и 30% рожениц в Великобритании и 60% в США получают эпидуральную анальгезию [46].

Преимуществами эпидуральной анальгезии являются высокая эффективность обезбоживания, низкая частота осложнений, возможность адекватного анальгетического эффекта в послеродовом периоде и переход к эпидуральной анестезии при необходимости кесарева сечения [3, 5, 13, 36, 57, 65, 92, 98].

В случае, если во время естественных родов на фоне эпидуральной анальгезии возникают клинические ситуации, требующие оперативного родоразрешения (по показаниям, как со стороны матери, так и со стороны плода), перед анестезиологом встает вопрос о выборе подходящего метода анестезии, который зависит от различных факторов, включая экстренность операции, состояние пациентки и плода, поскольку анестезия может стать причиной ухудшения маточно-плацентарного и плодового кровотока, что предопределяет исход родов и влияет на состояние ребенка в раннем неонатальном периоде [6, 49, 50, 68, 88].

Известно, что различные местные анестетики, вводимые эпидурально, а также их сочетание в разных комбинациях и концентрациях оказывают различное действие как в родовом, так и в послеродовом периоде. Так, введение лидокаина в эпидуральное пространство сопровождается самым быстрым развитием моторного блока. Ропивакаин имеет относительную анестетическую эффективность 0,6 по сравнению с бупивакаином, менее кардиотоксичен/нейротоксичен и вызывает менее выраженную моторную блокаду. При этом бупивакаин и левобупивакаин обладают почти одинаковым анестетическим эффектом и вызывают дозозависимый моторный блок [8, 27, 46, 52, 78, 85].

Эффективность эпидуральной анестезии при кесаревом сечении не зависит от индекса массы тела, но на нее может повлиять рост женщины, количество болюсов анестетика, вводимых во время родов, длительность обезбоживания, предыдущие катетеризации эпидурального пространства и другие факторы [31, 99].

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по конверсии эпидуральной анальгезии во время родов в эпидуральную анестезию при экстренном кесаревом сечении и влиянии различных препаратов на организм женщины и плод. Во всем мире для обезбоживания естественных родов широко используются различные варианты нейроаксиальной анальгезии, в первую очередь эпидуральной. В США более 70% рожениц предпочитают адекватное обезбоживание родов [56].

Споры о влиянии обезбоживания на исход родов, пожалуй, самый острый вопрос в истории акушерской анестезиологии, но обеспечение эффективной анальгезии является одним из ключевых компонентов активного ведения родов, и ее использование рекомендуется в современных протоколах [7, 9, 56].

Проведено популяционное исследование 575 524 женщин, которые перенесли первые роды через естественные родовые пути в родовспомогательных учреждениях Нью-Йорка с 2010 по 2017 гг. Использование нейроаксиальной анальгезии способствовало снижению риска тяжелых осложнений у матери на 14%, в основном за счет снижения количества послеродовых кровотечений, и количество этих осложнений не зависело от преморбидного фона и принадлежности к расовой или этнической группе [44].

На эффективность анальгезии, кроме прочих факторов, оказывает влияние методика доставки анестетика. В настоящее время широко используют болюс, непрерывную инфузию, контролируруемую пациентом эпидуральную анальгезию (PCEA — patient-controlled epidural analgesia) и компьютерно-интегрированную эпидуральную анальгезию, контролируемую пациентом (CIPCEA — computer integrated patient-controlled epidural analgesia), а также различные комбинации этих режимов доставки [18, 46, 63, 86]. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки [39, 67, 95].

Несмотря на то что эпидуральная анальгезия является наиболее эффективным методом обезбоживания [53, 97], существует проблема, описанная в более ранних исследованиях, которые показывали, что применение эпидуральной анальгезии увеличивало вероятность оперативного родоразрешения путем кесарева сечения [37, 83]. Однако в Кохрановском

обзоре 2005 г., где сравнивали эпидуральную аналгезию с другими методами обезболивания или родами без аналгезии, показано отсутствие влияния применения эпидуральной аналгезии (ЭА) на частоту кесарева сечения [20]. Продемонстрировано, что у 28% женщин, которым роды обезболивали с помощью эпидуральной аналгезии, родоразрешение было осуществлено путем кесарева сечения против 31,7% женщин, которым обезболивание не проводилось. [53]. Более поздние работы показали еще меньший процент кесарева сечения — 4–14% при применении эпидуральной аналгезии для обезболивания родов [56].

Нейроаксиальная аналгезия при естественных родах не является универсальной процедурой, поэтому применяемые с целью ее реализации методики могут быть различными в разных странах и учреждениях, что, в свою очередь, может сказываться на результатах влияния ЭА на частоту кесарева сечения [51].

При показаниях к кесаревому сечению наличие эпидурального катетера, установленного для проведения аналгезии, может быть использовано с целью проведения анестезии. В данной ситуации решение о выборе метода анестезиологического обеспечения принимается, исходя в первую очередь из степени срочности операции, опыта анестезиолога и его личного предпочтения.

При необходимости конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию в эпидуральный катетер вводят более высокую дозу концентрированного местного анестетика, что позволяет считать эпидуральную аналгезию оптимальной методикой обезболивания родов [25, 56]. С этой целью используют различные местные анестетики, для усиления эффекта добавляют адъюванты, такие как бикарбонат натрия, адреналин и наркотические анальгетики, которые усиливают действие местного анестетика и приводят к более быстрому развитию стойкой симпатической блокады [35, 60]. Основываясь на результатах опроса анестезиологов Великобритании, установлено 13 комбинаций местных анестетиков и адъювантов, которые используются с этой целью [84].

В то же время следует акцентировать внимание на том, что в России введение наркотических анальгетиков при проведении нейроаксиальной анестезии ограничено. В эпидуральное пространство разрешено вводить только промедол и морфин, в то время как интратекально наркотические анальгетики вводить не рекомендуется [2]. Кроме этого, смешивание лекарственных препаратов в чрезвычайной ситуации может привести к ошибкам дозирования лекарств и к задержке времени введения местного анестетика [42, 93].

Выбор местных анестетиков и варианты их сочетания с адъювантами отличаются в разных странах. Так, при опросе анестезиологов Соединенного Королевства установлено, что 40% специалистов применяли только 2% раствор лидокаина гидрохлорида или в комбинации с наркотическими анальгетиками, 72% опрошенных использовали левобупивакаин или бупивакаин [38, 84, 90, 93].

Установлено отсутствие разницы во времени наступления сенсорного блока до уровня Th₇ при сравнении применения

смеси 2% раствора лидокаина с адреналином 1:200 000 и 0,5% раствора бупивакаина гидрохлорида с фентанилом 50 мкг [42].

Продемонстрировано отсутствие разницы во времени наступления сенсорного блока до уровня Th₄ при применении 0,75% ропивакаина гидрохлорида и 0,5% бупивакаина гидрохлорида [90].

При использовании одного препарата, например ропивакаина или левобупивакаина, было выявлено преимущество за счет уменьшения количества ошибок и затраченного времени, необходимого для разведения препарата, что может быть клинически значимым в экстренных ситуациях, таких, например, как дистресс плода [15, 93]. В других случаях, когда нет угрозы жизнедеятельности, дополнительные несколько минут, затраченные на подготовку раствора для введения в эпидуральный катетер, не актуальны [43, 93].

В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого двухцентрового клинического исследования сравнивали эквивалентные дозы интратекального гипербарического прилокаина 50 мг или гипербарического бупивакаина 10 мг, и обоих препаратов в сочетании с суфentanилом 2,5 мкг и морфином 100 мкг при плановом кесаревом сечении. В качестве резервного, на случай неудачи спинальной анестезии, устанавливали эпидуральный катетер. Медиана времени моторного блока была значительно короче в группе гипербарического прилокаина (110 [104–150] мин против 175 [135–189] мин, $p=0,001$). Первое передвижение женщины без посторонней помощи было достигнуто раньше в группе, где применяли прилокаин (204,5 [177–246,5] мин против 314 [209,25–400] мин, $p=0,007$), а частота артериальной гипотензии была значительно выше при применении бупивакаина ($p=0,033$). Дополнительной эпидуральной аналгезии не потребовалось. Авторы делают вывод, что прилокаин обеспечивает более короткий моторный блок, быстрое восстановление и стабильность гемодинамики, чем бупивакаин, обеспечивая при этом эквивалентную по глубине анестезию [41].

Показано, что 93,5% операций кесарева сечения были проведены в условиях нейроаксиальной анестезии, и у 41% пациенток использовали эпидуральные катетеры, ранее установленные во время родов, которые в последующем использовали для проведения анестезии при кесаревом сечении [73, 93].

Конверсия эпидуральной аналгезии родов в анестезию для кесарева сечения необходима, но не всегда бывает успешной [47, 56, 69].

Неэффективность конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию при экстренном кесаревом сечении находится в диапазоне от 0 до 21% [65, 69].

Частота неудачной конверсии как осложнение регистрируется в рамках проведения аудита качества оказания медицинской помощи, в последующем детально анализируется и зависит от многих факторов. Ассоциация анестезиологов Соединенного Королевства рекомендует не допускать показателей неудачной конверсии более 1% при плановом

кесаревом сечении и более 5% — при экстренном кесаревом сечении [56, 69].

К факторам неудачной эпидуральной конверсии относят возраст роженицы [56, 71], рост женщины более 167 см [56, 69], срок беременности (чем он выше, тем вероятность неудачи больше) [56, 71], отсутствие эффективного обезболивания родов, наличие эпизодов прорывной боли [28, 56], количество дополнительных болюсов местного анестетика, продолжительность обезболивания родов [56], степень срочности кесарева сечения [56, 60] и факторы анестезии, такие как эпидуральная аналгезия без СА [56], а также обеспечение анестезии «неакушерским» анестезиологом [28, 56, 87]. Из всех вышеперечисленных факторов наиболее важными являются инициирование обезболивания родов «неакушерским» анестезиологом, большое количество дополнительных болюсов местного анестетика и степень экстренности кесарева сечения [56, 69].

К решающим факторам, влияющим на выбор метода анестезии во время родов, относятся время, необходимое для развития сенсорного блока, и срочность кесарева сечения, которая частично может объяснить выбор большинства анестезиологов не манипулировать катетером и не заменять эпидуральную анестезию. Дальнейшее введение местного анестетика может, кроме того, увеличить риск системной токсичности [10, 17, 56, 74].

Факторы риска, связанные с неудачным преобразованием эпидуральной анестезии, широко изучались. Прорывная боль в родах может служить маркером плохо функционирующей эпидуральной аналгезии или указывать на дискоординированную родовую деятельность [56, 75].

До настоящего времени не существует однозначного мнения, как влияют на эффективность эпидуральной конверсии индекс массы тела (ИМТ), степень раскрытия шейки матки во время начала эпидуральной аналгезии, проведение комбинированной спинально-эпидуральной по сравнению со стандартной методикой эпидуральной аналгезии при обезболивании родов. Однако доказано, что продолжительность эпидуральной аналгезии в родах значительно увеличивает вероятность неудачной эпидуральной конверсии для кесарева сечения [35, 69].

Анализ литературы позволил выявить разноречивые данные о связи индекса массы тела с количеством удач конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию [23, 69]. Метаанализ, куда вошло 6 исследований, показал, что вес матери не был связан с эффективностью эпидуральной конверсии [24]. Только одно из шести исследований смогло продемонстрировать связь между массой тела и неудачной эпидуральной конверсией [71].

У тучных женщин регистрируются более высокие показатели кесарева сечения, чаще диагностируются трудные дыхательные пути и возникает больше сложностей при выполнении нейроаксиального блока. Это должно побудить к более тщательному мониторингу и аккуратному ведению эпидуральной аналгезии в родах. Большая толщина мягких

тканей, расположенных между поверхностью кожи и желтой связкой, увеличивает вероятность смещения катетера у пациента с ожирением при движении [24, 59, 87].

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что длительность эпидуральной аналгезии (кратковременная или длительная) в родах является фактором риска неудачного перехода на эпидуральную анестезию. Было высказано предположение, что при длительных родах может произойти смещение катетера из эпидурального пространства. И наоборот, когда показания к кесареву сечению установлены сразу после индукции обезболивания родов, может не хватить времени, чтобы определить эффективность анестезии для проведения кесарева сечения. Большинству авторов, изучающих данную проблему, не удалось доказать связь между продолжительностью эпидуральной аналгезии родов и удачей конверсии аналгезии в анестезию [56, 69].

Следует отметить, что выявление причин неэффективности эпидуральной конверсии и совершенствование данной методики на основании анализа неудач могут предотвратить необходимость применения более сложных и затратных методов анестезии. Нарушение технологии проведения эпидуральной конверсии может потребовать переход на общую анестезию [91].

Существует много причин, по которым проведение общей анестезии нежелательно, включая более высокую частоту материнской смертности, возможность легочной аспирации, сложную интубацию трахеи, неонатальную депрессию, гипотонию матки при применении летучих анестетиков, послеоперационную боль и тошноту [27, 56]. Неудовлетворенность матери и боль являются ведущими причинами судебных разбирательств, связанных с проведением акушерской анестезии [32, 66, 69].

Определения неэффективности эпидуральной конверсии противоречивы. Большинство авторов определяют неудачу как переход на общую анестезию [69]. Другие авторы определяют неудачу как переход на другую форму анестезии [69, 87].

Большинство анестезиологов (89%) рассмотрели бы возможность дополнения уже используемой эпидуральной аналгезии родов для кесарева сечения. При анализе того, следует ли дополнять существующую эпидуральную аналгезию родов факторами, влияющими на принятие решения, были эффективностью эпидуральной аналгезии в родах (99%), степень экстренности кесарева сечения (73%) и уровень сенсорной блокады (61%).

Варианты анестезии включают следующее: манипуляция эпидуральным катетером (подтянуть 0,5–1 см) или его замена, выполнение комбинированной спинально-эпидуральной или спинальной анестезии, а также индукция общей анестезии [35].

Кроме эпидуральной аналгезии без пункции твердой мозговой оболочки роды могут быть обезболены комбинированной спинально-эпидуральной аналгезией (КСЭА), при которой твердая мозговая оболочка прокалывается спинальной иглой

мелкого калибра. Имеются данные о том, что аналгезия родов, инициированная методом КСЭА, более эффективна для обезболивания родового акта [54, 69, 72]. В то же время в ретроспективном исследовании, включившем 1025 рожениц, сравнивали эпидуральную с комбинированной спинально-эпидуральной аналгезией, где продемонстрировали более высокую частоту неудачной конверсии при проведении ЭА по сравнению с КСЭА [64]. Методика КСЭА позволяет лучше идентифицировать эпидуральное пространство и последующее размещение катетера, а пункционное отверстие в твердой мозговой оболочке улучшает проникновение местного анестетика и тем самым повышает качество анестезии [24, 76].

Другие исследователи не смогли продемонстрировать разницу между эпидуральной и комбинированной спинально-эпидуральной аналгезией [40, 69].

Таким образом, комбинированная спинально-эпидуральная аналгезия более надежна как способ обезболивания родов, хотя в настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать вывод о преимуществе КСЭА перед ЭА при конверсии в эпидуральную анестезию для кесарева сечения. Несколько исследований показали, что выполнение нейроаксиальных методов аналгезии родов акушерскими анестезиологами снижает вероятность неудачной эпидуральной конверсии [55, 87].

Сообщается о 2 из 70 случаев неудачной конверсии после установки эпидурального катетера акушерским анестезиологом по сравнению с 20 из 170 случаев катетеризации, выполненных «неакушерским» анестезиологом. Показано, что акушерский анестезиолог добился большего успеха, так как он с большей уверенностью может манипулировать эпидуральным катетером или использовать другие техники нейроаксиальной анестезии, чтобы избежать необходимости проведения общей анестезии [55, 87].

В исследовании Campbell D.C. и соавт. (2009) частота общей анестезии при выполнении конверсии «неакушерским» анестезиологом составила 5,5% по сравнению с 1,2%, если манипуляции проводил анестезиолог акушерского профиля. Другие авторы показали частоту неудач конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию 7,2 и 1,6% соответственно [40, 69].

Одно из возможных объяснений этой разницы заключается в том, что акушерские анестезиологи умеют более корректно манипулировать эпидуральным катетером у акушерских пациенток. Продемонстрировано, что 84,6% (22 из 26) плохо функционирующих эпидуральных катетеров можно успешно восстановить путем подтягивания на 1 см, свидетельством чего является появление анестетического эффекта после такой манипуляции. Было показано, что 58,3% акушерских анестезиологов используют эту технику, при том, что только 5,9% «неакушерских» анестезиологов поступали таким образом [28]. Общая частота неудачной конверсии эпидуральной анестезии подтверждается и другими авторами [29, 56, 58].

В ряде исследований сообщается, что потребность в дополнительных болюсах местного анестетика для лечения

прорывной боли при проведении эпидуральной аналгезии родов связана с более высокой частотой неудач конверсии эпидуральной анестезии [42, 84]. Даже один незапланированный болюс увеличивает вероятность неэффективности эпидуральной конверсии. Количество болюсов было лучшим предиктором неэффективности перехода из эпидуральной аналгезии в анестезию [28, 69].

Метаанализ показал, что частота неэффективности эпидуральной конверсии увеличилась в 3 раза у рожениц, которым потребовались дополнительные болюсы во время родов [24].

Степень экстренности кесарева сечения также связана с неудачной эпидуральной конверсией. Было выявлено до 25% неудач эпидуральной конверсии в случаях, когда кесарево сечение проводили непосредственно при развитии угрозы для жизни плода [48, 56, 69, 77, 81]. Срочность необходимости проведения операции связана с неэффективностью эпидуральной трансформации, учитывая, что конверсия эпидуральной аналгезии в анестезию не всегда может быть достигнута за несколько минут, отведенных для проведения кесарева сечения по жизненным показаниям. Было выявлено, что при общей анестезии операцию можно начать в среднем на 8 минут быстрее, чем при регионарной [26, 69].

Таким образом, уровень срочности кесарева сечения в высокой степени позволяет прогнозировать неэффективность эпидуральной конверсии. Однако хорошо известно, что общая анестезия часто бывает предпочтительнее, когда время играет решающее значение.

При попытке конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию после введения местного анестетика в эпидуральный катетер следует определить уровень развития сенсорного блока за счет потери восприятия ощущения укола выше Th_5 – Th_6 и исчезновение ощущения холода на уровне Th_3 [69, 93]. Если хирургическая стадия анестезии не может быть достигнута, тогда переходят на альтернативные методы, такие как различные варианты нейроаксиальной анестезии или общую анестезию. Неудачная попытка преобразования эпидуральной аналгезии родов в анестезию при необходимости выполнения кесарева сечения ставит перед анестезиологом сложную клиническую проблему выбора наиболее оптимального метода анестезии в данной ситуации.

Эпидуральная анестезия. После неудачной эпидуральной конверсии возможно установить новый катетер в эпидуральное пространство. Lee S. и соавт. сообщили, что 21 из 1025 катетеров были заменены во время родов перед кесаревым сечением, при этом во всех случаях замены удалось успешно преобразовать эпидуральную аналгезию в анестезию для оперативного родоразрешения [53, 64, 94].

Однако замена эпидурального катетера требует много времени. При этом следует помнить о необходимости тщательного титрования местного анестетика для достижения хирургической стадии анестезии, так как повторное введение полной дозы местного анестетика в эпидуральное пространство может привести к развитию системной токсичности

в результате имеющейся вероятности миграции катетера, а также других осложнений [10, 69].

Спинальная анестезия. После эпидуральной аналгезии родов может быть применена спинальная анестезия для кесарева сечения, которая проводится чаще из-за недостаточно функционирующей эпидуральной аналгезии, либо сразу до попытки проведения эпидуральной конверсии или после неудачной эпидуральной конверсии. Решение начать спинальную анестезию после эпидуральной аналгезии родов остается спорным и должно предприниматься с осторожностью. Спинальный доступ включает удаление эпидурального катетера и повторную пункцию для проведения спинальной анестезии. Спинальную анестезию предпочитают некоторые практики, которые считают, что это может обеспечить лучшую анестезию по сравнению с эпидуральной [69].

Традиционно начало спинальной анестезии вскоре после прекращения эпидуральной во время родов не поощрялось из-за многочисленных сообщений о последующем развитии высокого или тотального спинального блока [69, 35]. Для снижения риска развития данного осложнения, когда СА инициируется вскоре после неудачной попытки эпидуральной конверсии, следует уменьшить дозу местного анестетика, который вводят в спинномозговое пространство, или выдержать паузу между последним введением местного анестетика в эпидуральный катетер и спинномозговое пространство [69].

Более трети анестезиологов столкнулись с развитием высокого или тотального спинального блока при спинальной анестезии, но эти осложнения были зарегистрированы почти в девять раз реже при проведении КСЭА [35, 62].

Оптимальная доза местного анестетика для проведения спинальной анестезии после эпидуральной аналгезии родов неизвестна. Некоторые исследования показывают, что снижение дозы анестетика может отрицательно сказаться на эффективности проводимой анестезии, в результате чего увеличивается потребность в применении внутривенных или ингаляционных анестетиков, необходимых для проведения общей анестезии [69].

Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. КСЭА получила широкое распространение в анестезиологической практике и повсеместно используется не только в акушерстве, но и в общей хирургии, травматологии-ортопедии, урологии, гинекологии и пр. Быстрое начало и длительное действие анестезии, возможность продолжения обезболивания в послеоперационном периоде являются основными преимуществами КСЭА перед спинальной и эпидуральной анестезией [12].

Данный способ анестезии представляет собой привлекательный вариант после неудачной эпидуральной конверсии, поскольку обеспечивает быстрое начало, надежную анестезию и возможность продлить блокаду за счет дополнительного введения местного анестетика в эпидуральный катетер [69]. При проведении комбинированной спинально-эпидуральной анестезии сначала намеренно низкую дозу местного анестетика вводят в субарахноидальное пространство, напри-

мер 6–9 мг 0,75% гипербарического бупивакаина, что снижает риск развития высокого спинального блока. Если полученный блок неадекватен для хирургической стадии анестезии, дополнительные дозы местного анестетика могут быть введены через вновь установленный эпидуральный катетер [69].

Некоторые авторы сообщают о более длительном времени, необходимом для выполнения КСЭА по сравнению со СА, но только одно испытание показало клинически значимую разницу в 11 минут [62]. Специалисты выражают озабоченность по поводу непроверенного эпидурального катетера при начале кесарева сечения в условиях КСЭА. После введения небольшой дозы местного анестетика интратекально, в дальнейшем введенный эпидурально МА может увеличить распределение анестетика в спинномозговом канале, тем самым возрастает вероятность увеличения уровня развития сенсорного блока [69].

Продленная спинальная анестезия. Продленная спинальная анестезия долгое время считалась оптимальным вариантом, особенно для пациентов с сердечно-легочными заболеваниями, при которых уровень сенсорного блока необходимо тщательно контролировать [69]. Проведение продленной спинальной анестезии показано также и пациентам других категорий, в частности в вертеброневрологии, при наличии ожирения и в случае предполагаемой трудной интубации трахеи [69]. Однако вероятность возникновения постпункционной головной боли после пункции твердой мозговой оболочки иглой большого диаметра остается высокой [69].

В ряде случаев спинальная анестезия может быть неудачной. Существует широкий спектр определений термина «неудачная спинальная анестезия», но во многих публикациях указываются две основные позиции. Во-первых, частичная неудача определяется как боль или дискомфорт, возникающие во время операции и требующие дополнительной внутривенной или ингаляционной аналгезии [22]. Во-вторых, полная неудача определяется как неспособность достичь адекватной сенсорной блокады, что делает необходимым проведение общей анестезии [89]. Частота полной неудачи спинальной анестезии, требующей перехода на общую анестезию при кесаревом сечении, составляет от 0,5 до 6,4% [79].

Кроме этого, продленная спинальная анестезия может быть связана с развитием неврологических осложнений [34, 69]. По этим причинам продленную спинальную анестезию используют пациенткам, у которых при катетеризации эпидурального пространства происходит непреднамеренная пункция твердой мозговой оболочки эпидуральной иглой.

Инфильтрация местного анестетика. Инфильтрацию местного анестетика использовали в прошлом, когда не проводили нейроаксиальную анестезию или общую анестезию. Этот метод обезболивания в настоящее время не применяют, в основном из-за отсутствия обучения и опыта, что приводит к неадекватной анестезии, возможности отсрочки оказания помощи. Однако в экстренной ситуации инфильтрация местного анестетика может быть использована, чтобы усилить недостаточно функционирующую нейроаксиальную анестезию [69,

80]. До 10,7% пациенток во время кесарева сечения после конверсии эпидуральной анестезии из аналгезии испытывают дискомфорт или беспокойство, что требует дополнительного введения внутривенных и/или ингаляционных анестетиков [69, 80].

Общая анестезия. Нейроаксиальная анестезия обычно предпочтительнее общей анестезии при кесаревом сечении, так как позволяет матери непосредственно участвовать в процессе родов, уменьшает вероятность проблем с интубацией при трудных дыхательных путях, позволяет избегать депрессивного воздействия препаратов для системной анестезии на плод и тонус матки. Также во время проведения общей анестезии возможно сохранение сознания женщины. В то же время применение нейроаксиальной анестезии облегчает проведение послеоперационного обезболивания [24, 61].

Переход на общую анестезию и отказ от использования эпидурального катетера для хирургической стадии анестезии во время КС считается неэффективным вариантом использования регионарной анестезии [53, 96].

Многие специалисты при экстренном кесаревом сечении, связанном с ухудшением состояния плода, предпочитают проводить общую анестезию без каких-либо попыток преобразования эпидуральной аналгезии в анестезию [28, 61, 94].

Такой подход может исходить из представления, что для индукции общей анестезии требуется меньше времени, чем для того, чтобы преобразовать эпидуральную аналгезию в анестезию. E. Palmer и соавт. (2018) в ретроспективном исследовании продемонстрировали значительно меньший интервал времени от индукции до разреза при общей анестезии, который составил 6 минут по сравнению с 11 минутами при эпидуральной анестезии, но эта разница во времени не коррелировала с худшими неонатальными исходами [72]. Напротив, использование общей анестезии связано с более низкими оценками новорожденных по шкале Апгар через пять минут после родов, необходимостью масочной вентиляции и поступлением новорожденных в отделение реанимации [35, 70, 96].

Еще в 2007 г. P. Porham и соавт. показали отсутствие достоверного различия затраченного времени от момента выставления показаний для кесарева сечения до извлечения плода при общей и эпидуральной анестезии, которое составило 17 ± 6 мин и 19 ± 9 мин соответственно [77].

Общая анестезия была связана с сохранением сознания во время операции и осложнениями, связанными с аспирацией и неудачной интубацией, а также с критическими инцидентами, происходящими в основном после преобразования регионарной анестезии, а не первичным переходом на общую анестезию [74, 96].

Одним из важных достижений, которое описали S. Ismail и соавт. (2015) было уменьшение числа случаев отказа от проведения конверсии, о чем свидетельствует проведение в 40,3% случаев общей анестезии без попытки конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию для выполнения кесарева сечения. Основной причиной отказа от использования конверсии эпидуральной анестезии у 50 (28,4%) женщин было

экстренное кесарево сечение. Ранее авторы описывали использование общей анестезии как основной метод анестезиологического обеспечения без каких-либо попыток конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию из-за срочности кесарева сечения [47, 53].

Преобразование эпидуральной аналгезии родов в анестезию при кесаревом сечении — важная стратегия ограничения применения общей анестезии в акушерстве. Высокий показатель успешной конверсии эпидуральной анестезии может представлять собой хороший критерий качества оказания медицинской помощи, указывающий на предшествующее наличие функциональной эпидуральной аналгезии, а также на отказ от общей анестезии [24, 45].

Стратегии, направленные на совершенствование успеха конверсии обезболивания родов в анестезию, будут способствовать повышению безопасности и улучшению качества оказываемой анестезиологической помощи в акушерстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидуральная аналгезия родов позиционируется как наиболее эффективный метод облегчения родовой боли, который в случае экстренного кесарева сечения можно преобразовать в эпидуральную анестезию, используя существующий эпидуральный катетер для введения местных анестетиков. Оптимальный метод конверсии эпидуральной аналгезии, не оказывающий отрицательного влияния на внутриутробное состояние плода и новорожденного, до настоящего времени не определен. Риск неудачного перехода от эпидуральной аналгезии родов к анестезии возрастает с увеличением количества болюсов местного анестетика, вводимых во время родов, степенью срочности кесарева сечения, продолжительностью обезболивания родов и оказанием помощи «неакушерским» анестезиологом.

В случае неудачи эпидуральной конверсии предпочтительнее использование спинальной или комбинированной спинально-эпидуральной анестезии по сравнению с общей анестезией при кесаревом сечении. Отсутствует однозначный подход к выбору местного анестетика, его дозировке, концентрации и комбинации разных препаратов при конверсии эпидуральной аналгезии в анестезию при кесаревом сечении, что требует дальнейшего изучения.

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

- Абабков С.Г., Авдюнина И.А., Аверин А.П. и др. Анестезиология-реаниматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Куликов А.В., Овезов А.М., Петрухин В.А., Проценко Д.Н., Упрямова Е.Ю., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. 2018;(5):99110.
- Александрович Ю.С., Муриева Э.А., Пшениснов К. В., Рязанова О.В. Особенности гормонального статуса матери и новорожденного ребенка при использовании длительной эпидуральной анальгезии в родах. Педиатр. СПб. 2011;2(4):51–55.
- Антипин Э.Э., Уваров Д.Н., Недашковский Э.В., Кушев И.П. Эпидуральная анальгезия в первом периоде родов — есть ли альтернатива? Анестезиология и реаниматология. 2014;1:18–22.
- Боженков К.А., Шифман Е.М., Густоварова Т.А. Эпидуральная анальгезия родов: взгляд сквозь десятилетия. Сибирское медицинское обозрение. 2020;2(122):5–12.
- Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
- Исмаилова Д.М., Додхоева М.Ф., Додоева К.С., Карабаев Д.И. Опыт применения длительной эпидуральной анальгезии и ее влияние на течение родов и перинатальные исходы. Вестник Авиценны. 2014;1(58):70–74.
- Корячкин В.А., Заболотский Д.В. Место регионарных методов анестезии в хирургическом обезболивании. Медицина: теория и практика. 2018;3(4):65–69.
- Куликов А.В., Шифман Е.М., Роненсон А.М., Овезов А.М. Методические рекомендации. Коррекция артериальной гипотонии при нейроаксиальной анестезии во время операции кесарево сечение. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2021;15(1):67–84.
- Ляхин Р.Е., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Куликов А.В., Овечкин А.М., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Филиппович Г.В., Шифман Е.М. Методические рекомендации министерства здравоохранения российской федерации по системной токсичности местных анестетиков. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2019;13(1-4):31–41.
- Неймарк М.И., Иванова О.С. Обоснование целесообразности паравертебральной блокады для анальгезии самопроизвольных родов. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(3):26–33.
- Проценко Д.Н., Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А., Марченко Р.А., Колобова Е.А. Комбинированная двухуровневая спинально-эпидуральная анестезия с фиксацией эпидурального катетера в подкожном канале с использованием модифицированной спинномозговой иглы. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022;11(2):264–273.
- Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. М.; 2021.
- Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Влияние анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012;6(3):38–43.
- Рязанова О.В., Александрович Ю.С. Применение левобупивакаина для регионарной анестезии/анальгезии в акушерской и гинекологической практике. Обзор литературы. Анестезиология и реаниматология. 2018;63(1):16–20.
- Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Шифман Е.М., Пшениснов К.В., Резник В.А., Куликов А.В., Дробинская А.Н. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты. Педиатр. 2016;7(3):117–127. DOI: 10.17816/PED73117-127.
- Унжаков В.В., Нетесин Е.С., Горбачев В.И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(1):46–51.
- Упрямова Е.Ю., Шифман Е.М., Краснопольский В.И., Овезов А.М. Программированный интермиттирующий эпидуральный болюс (PIEB) для обезбоживания самопроизвольных родов. Анестезиология и реаниматология. 2020;(4):69–77.
- Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(5):65–73.
- Anim-Somuah M., Smyth R.M., Cyna A.M., Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD000331. DOI: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.
- Aragão F.F., Aragão P.W., Martins C.A., Leal KFCS., Ferraz Tobias A. Analgesia de parto no neuroeixo: uma revisão da literature. [Neuraxial labor analgesia: a literature review]. Braz J Anesthesiol. 2019;69(3):291–298.
- Ashagrie H.E., Ahmed S.A., Melesse D.Y. The incidence and factors associated with failed spinal anesthesia among parturients underwent cesarean section, 2019: a prospective observational study. Int J Surg Open. 2020;24:47–51.
- Bamgbade O.A., Khalaf W.M., Ajai O. et al. Obstetric anaesthesia outcome in obese and non-obese parturients undergoing caesarean delivery: an observational study. Int. J. Obstetr. Anesth., 2009;18(3):221–225.
- Bauer M.E., Kountanis J.A., Tsen L.C., Greenfield M.L., Mhyre J.M. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: a systematic review and meta-analysis of observational trials. Int J Obstet Anesth. 2012;21:294–309.



25. Bauer M.E., Mhyre J.M. Active management of labor epidural analgesia is the key to successful conversion of epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia. *Anesth Analg.* 2016;123:1074–6.
26. Beckmann M., Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2012;52:316–320. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2012.01457.x
27. Cacciapuoti A., Castello G., Francesco A. Levobupivacaina, bupivacaina racemica e ropivacaina nel blocco del plesso brachiale. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68:599–605.
28. Campbell D.C., Tran T. Conversion of epidural labour analgesia to epidural anesthesia for intrapartum Cesarean delivery. *Can J Anaesth.* 2009;56:19–26.
29. Casati A., Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005; 19:247–268.
30. Chandra S., Nugroho A.M., Agus H., Susilo A.P. How Low Can We Go? A Double-Blinded Randomized Controlled Trial to Compare Bupivacaine 5 mg and Bupivacaine 7.5 mg for Spinal Anesthesia in Cesarean Delivery in Indonesian Population. *Anesth Pain Med.* 2019;9(2):e91275.
31. Chao W.H., Cheng W.S., Hu L.M., Liao C.C. Risk factors for epidural anesthesia blockade failure in cesarean section: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):338.
32. Cheng C.R., Su T.H., Hung Y.C., Wang P.T. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2002;40:13–20.
33. Cheng W., Xiong C., Li H., Wen J., Peng J., Wu S., Pan H., Chen L., Xia W., Zhao Y. Effects of early- and late- neuraxial analgesia on multiparous women: a retrospective monocentric study. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):8.
34. Cohn J., Moaveni D., Sznol J., Ranasinghe J. Complications of 761 short-term intrathecal macrocatheters in obstetric patients: a retrospective review of cases over a 12-year period. *Int J Obstet Anesth.* 2016;25:30–6.
35. Desai N., Gardner A., Carvalho B. Labor Epidural Analgesia to Cesarean Section Anesthetic Conversion Failure: A National Survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2019;2019:6381792. DOI: 10.1155/2019/6381792.
36. Desai N., Carvalho B. Conversion of labour epidural analgesia to surgical anaesthesia for emergency intrapartum Cesarean section. *BJA Educ.* 2020;20(1):26–31.
37. de Souza Soares E.C., Balki M., Downey K., Ye X.Y., Carvalho JCA. Assessment of sensory block during labour epidural analgesia: a prospective cohort study to determine the influence of the direction of testing. *Can J Anaesth.* 2022;69(6):750–755.
38. Dickson M.A., Jenkins J. Extension of epidural blockade for emergency caesarean section. Assessment of a bolus dose of bupivacaine 0.5% 10 ml following an infusion of 0.1% for analgesia in labour. *Anaesthesia.* 1994;49:636–638.
39. Ferrer L.E., Romero D.J., Vásquez O.I., Matute E.C., Van de Velde M. Effect of programmed intermittent epidural boluses and continuous epidural infusion on labor analgesia and obstetric outcomes: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):915–922.
40. Gambling D., Berkowitz J., Farrell T.R., Pue A., Shay D. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesth Analg.* 2013;116(3):636–43.
41. Goffard P., Leloup R., Vercruyssen Y., Fils J.F., Gautier P.E., Kapesidou Y. Comparison of equipotent doses of intrathecal hyperbaric prilocaine 2% and hyperbaric bupivacaine 0.5% for elective caesarean section: A prospective, randomised, controlled, two-centre clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(3):227–235.
42. Goring-Morris J., Russell I.F. A randomised comparison of 0.5% bupivacaine with a lidocaine/epinephrine/fentanyl mixture for epidural top-up for emergency caesarean section after “low dose” epidural for labour. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15:109–114.
43. Grap S.M., Patel G.R., Huang J., Vaida S.J. Risk factors for labor epidural conversion failure requiring general anesthesia for cesarean delivery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2022;38(1):118–123. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_192_20.
44. Guglielminotti J., Landau R., Daw J., Friedman A.M., Chihuri S., Li G. Use of Labor Neuraxial Analgesia for Vaginal Delivery and Severe Maternal Morbidity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220137.
45. Haller G., Stoelwinder J., Myles P.S., McNeil J. Quality and safety indicators in anesthesia. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1158–1175.
46. Halliday L., Nelson S.M., Kearns R.J. Epidural analgesia in labor: A narrative review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(2):356–364.
47. Halpern S.H., Soliman A., Yee J., Angle P., Ioscovich A. Conversion of epidural labour analgesia to anaesthesia for Cesarean section: a prospective study of the incidence and determinants of failure. *British Journal of Anaesthesia.* 2009;102:240–243. DOI: 10.1093/bja/aen352
48. Hassanin A.S., El-Shahawy H.F., Hussain S.H., Bahaa Eldin A.M., Elhawary M.M., Elbakery M., Elsafty MSE. Impact of interval between induction of spinal anesthesia to delivery on umbilical arterial cord pH of neonates delivered by elective cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):216.
49. Hattler J., Klimek M., Rossaint R., Heesen M. The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;123(4):955–64.
50. Herrera-Gomez A., Garcia-Martinez O., Ramos-Torrecillas J., De Luna-Bertos E., Ruiz C., Ocana-Peinado F.M. Retrospective study of the association between epidural analgesia during labor and complications for the newborn. *Midwifery* 2015;31:613–616. DOI: 10.1016/j.midw.2015.02.013.
51. Herrera-Gómez A., Luna-Bertos E., Ramos-Torrecillas J. et al. The effect of epidural analgesia alone and in association with other variables on the risk of cesarean section. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):393–398.
52. Hillyard S.G., Bate T.E., Corcoran T.B., Paech M.J., O’Sullivan G. Extending epidural analgesia for emergency Cesarean section: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;107(5):668–78.
53. Ismail S., Chugtai Sh., Hussain A. Incidence of cesarean section and analysis of risk factors for failed conversion of labor epidural to

- surgical anesthesia: A prospective, observational study in a tertiary care center. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(4):535–541.
54. Jankovic D. Combined Spinal and Epidural Anesthesia (CSE). In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy*. Springer, Cham. 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-05131-4_43.
 55. Jian Z., Longqing R., Dayuan W., Fei J., Bo L., Gang Z., Siying Z., Yan G. Prolonged duration of epidural labour analgesia decreases the success rate of epidural anaesthesia for caesarean section. *Ann Med*. 2022;54(1):1112–1117.
 56. Katakura Y., Nagamine Y., Goto T., Sumikura H. Association of chorioamnionitis with failed conversion of epidural labor analgesia to cesarean delivery anesthesia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250596.
 57. Kearns R.J., Lucas D.N. Neuraxial analgesia in labour and the foetus. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2023;37(1):73–86.
 58. Kim D.K. Anything that can go wrong, will go wrong: should a pre-existing epidural catheter be discarded for an intrapartum cesarean section? *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(4):373. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.4.373.
 59. Kim H., Shin S.H., Ko M.J., Park Y.H., Lee K.H., Kim K.H. et al. Correlation Between Anthropometric Measurements and Sensory Block Level of Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesth Pain Med*. 2021;11(5):e118627.
 60. Kinsella S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia*. 2008;63:822–832.
 61. Kinsella S.M., Winton A.L., Mushambi M.C. et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2015;24(4):356–374.
 62. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M., Heesen M. Combined spinal-epidural vs. spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(7):875–888.
 63. Koyyalamudi V., Sidhu G., Cornett E.M., Nguyen V., Labrie-Brown C., Fox C.J. et al. New labor pain treatment options. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:11.
 64. Lee S., Lew E., Lim Y., Sia A.T. Failure of augmentation of labor epidural analgesia for intrapartum cesarean delivery: a retrospective review. *Anesth Analg*. 2009;108(1):252–4.
 65. Li P., Ma X., Han S., Kawagoe I., Ruetzler K., Lal A., Cao L., Duan R., Li J. Risk factors for failure of conversion from epidural labor analgesia to cesarean section anesthesia and general anesthesia incidence: an updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2278020.
 66. Liu P.L., Feldman H.S., Giasi R., Patterson M.K., Covino B.G. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg*. 1983;62:375–379.
 67. Liu X., Zhang H., Zhang H., Guo M., Gao Y., Du C. Intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusions for labor analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234353.
 68. Maetzold E., Lambers D.S., Devaiah C.G., Habli M. The effect of combined spinal epidural versus epidural analgesia on fetal heart rate in laboring patients at risk for uteroplacental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):46–51.
 69. Mankowitz S.K., Gonzalez Fiol A., Smiley R. Failure to extend epidural labor analgesia for cesarean delivery anesthesia: a focused review. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1174–1180.
 70. Moore A., el-Bahrawy A., Hatzakorzian R., Li-Pi-Shan W. Maternal Epidural Fentanyl Administered for Labor Analgesia Is Found in Neonatal Urine 24 Hours After Birth. *Breastfeed Med*. 2016;11(1):40–1.
 71. Orbach-Zinger S., Friedman L., Avramovich A., Ilgiaeva N., Orvieto R., Sulkes J. et al. Risk factors for failure to extend labor epidural analgesia to epidural anesthesia for Cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:1014–1018.
 72. Palmer E., Ciechanowicz S., Reeve A., Harris S., Wong D.J.N., Sultan P. Operating room-to-incision interval and neonatal outcome in emergency caesarean section: a retrospective 5-year cohort study. *Anaesthesia*. 2018;73(7):825–831.
 73. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2004;13(4):227–233.
 74. Pandit J.J., Andrade J., Bogod D.G., Hitchman J.M., Jonker W.R., Lucas N. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549–59.
 75. Panni M.K., Segal S. Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor. *Anesthesiology*. 2003;98:957–63.
 76. Poma S., Scudeller L., Verga C., Mirabile G., Gardella B., Broglia F. et al. Effects of combined spinal-epidural analgesia on first stage of labor: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32:3559–3565.
 77. Popham P., Buettner A., Mendola M. Anaesthesia for emergency caesarean section, 2000-2004, at the Royal Women's Hospital, Melbourne. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(1):74–9.
 78. Powell M.F., Jarzombek K.W., Venhuizen K.J., Tubinis M.D., Morgan C.J., Frölich M.A. Comparing Bupivacaine, Lidocaine, and a Combination of Bupivacaine and Lidocaine for Labor Epidural Activation: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):55–60.
 79. Punchuklang W., Nivatpumin P., Jintadawong T. Total failure of spinal anesthesia for cesarean delivery, associated factors, and outcomes: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(27):e29813.
 80. Purva M., Russell I., Kinsella M. Conversion from regional to general anaesthesia for caesarean section: are we meeting the standards? *Anaesthesia*. 2012;67(11):1278–9.
 81. Raafat Elghamry M., Naguib T.M., Mansour R.F. Anesthetic Conversion of Preexisting Labor Epidural Analgesia for Emergency Cesarean Section and Efficacy of Levobupivacaine with or Without Magnesium Sulphate: A Prospective Randomized Study. *Anesth Pain Med*. 2022;12(1):e121647.
 82. Rahmati J., Shahriari M., Shahriari A., Nataj M., Shabani Z., Moddi V. Effectiveness of Spinal Analgesia for Labor Pain Compared with Epidural Analgesia. *AnesthPainMed*. 2021;11(2):e113350.
 83. Ramin S.M., Gambling D.R., Lucas M.J., Sharma S.K., Sidawi J.E., Leveno K.J. Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):783–9.



84. Regan K.J., O'Sullivan G. The extension of epidural blockade for emergency caesarean section: a survey of current UK practice. *Anaesthesia*. 2008;63:136–142.
85. Polley L.S., Columb M.O., Naughton N.N., Wagner D.S., van de Ven C.J. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology*. 1999;90:944–950.
86. Riazanova O.V., Alexandrovich Y.S., Guseva Y.V., Ioscovich A.M. A randomized comparison of low dose ropivacaine programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labour analgesia. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2019;26(1):25–30. DOI: 10.2478/rjaic-2019-0004.
87. Riley E.T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11:81–84.
88. Rimsza R.R., Perez W.M., Babbar S., O'Brien M., Vricella L.K. Time from neuraxial anesthesia placement to delivery is inversely proportional to umbilical arterial cord pH at scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(389):e1–9.
89. Rukew A., Adebayo O.K., Fatiregun A.A. Failed obstetric spinal anesthesia in a Nigerian teaching hospital: incidence and risk factors. *Anesth Analg*. 2015;121:1301–5.
90. Sanders R.D., Mallory S., Lucas D.N., Chan T., Yeo S., Yentis S.M. Extending low-dose epidural analgesia for emergency caesarean section using ropivacaine 0.75%. *Anaesthesia*. 2004;59:988–992.
91. Shen C., Chen L., Yue C., Cheng J. Extending epidural analgesia for intrapartum cesarean section following epidural labor analgesia: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(6):1127–1133.
92. Šklebar I., Vrljičak M., Habek D., Šklebar T., Šakić L. Conversion rate of epidural analgesia to caesarean section regional or general anesthesia. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 2):15–21.
93. Sng B.L., Pay L.L., Sia A.T. Comparison of 2% lignocaine with adrenaline and fentanyl, 0.75% ropivacaine and 0.5% levobupivacaine for extension of epidural analgesia for urgent caesarean section after low dose epidural infusion during labour. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):659–64.
94. Tortosa J.C., Parry N.S., Mercier F.J., Mazoit J.X., Benhamou D. Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003;91:532–535.
95. Wei Y., Wang Y., Zhao Y., Wu C., Liu H., Yang Z. High Dosage of Patient-Controlled Epidural Analgesia (PCEA) with Low Background Infusion during Labor: A Randomized Controlled Trial. *J. Pers. Med*. 2023;13.
96. Wiskott K., Jebrin R., Ioscovich D., Grisar-Granovsky S., Tevet A., Shatalin D., Ioscovich A. General versus regional anesthesia for emergency cesarean delivery in a high-volume high-resource referral center: a retrospective cohort study. *Anesthesia for Emergency Cesarean Delivery*. 2020;27:6–10.
97. Wong C.A. General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2010;19:209–217.
98. Zeng Y., Jiang T., Zheng Y.H., He W.R., Wang X.W., Wei H., Wang L., Liu Z.R., Zhang X.F., Yi C., Chen K.M. Evaluation efficacy and safety of epidural analgesia in second-trimester induced labor: A single-center, prospective, non-randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30767.
99. Zhu S., Wei D., Zhang D., Jia F., Liu B., Zhang J. Prolonged epidural labor analgesia increases risks of epidural analgesia failure for conversion to cesarean section. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(8):1244–1249.

REFERENCES

1. Ababkov S.G., Avdyunina I.A., Averin A.P. i dr. *Anesteziologiya-reanimatologiya*. [Anesthesiology-intensive care]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
2. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinickaya T.E., Kulikov A.V., Ovezov A.M., Petruhin V.A., Prochenko D.N., Upryamova E.Yu., Filippov O.S., Shifman E.M. *Nejroaksial'nye metody obezbolivaniya rodov*. [Neuroaxial methods of labor analgesia]. *Klinicheskie rekomendacii. Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;5:99110. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Murieva E.A., Pshenisnov K. V., Ryazanova O.V. Osobennosti gormonal'nogo statusa materi i novorozhdennogo rebenka pri ispol'zovanii dlitel'noj epidural'noj analgezii v rodah. [Hormonal status features of mother and newborn if long-term epidural analgesia was used during delivery]. *Pediatr. Sankt-Peterburg*. 2011;2(4):51–55. (in Russian)
4. Antipin E.E., Uvarov D.N., Nedashkovskij E.V., Kushev I.P. Epidural'naya anal'geziya v pervom periode rodov — est' li al'ternativa? [Epidural analgesia in the first stage of labor — is there an alternative?] *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;1:18–22. (in Russian).
5. Bozhenkov K.A., Shifman E.M., Gustovarova T.A. Epidural'naya anal'geziya rodov: vzglyad skvoz' desyatiletiya. [Epidural analgesia for labor: a view through decades]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2020;2(122):5–12. (in Russian).
6. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. *Rukovodstvo po perinatologii*. [A guide to perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian)
7. Ismailova D.M., Dodhoeva M.F., Dodoeva K.S., Karabaev D.I. Opyt primeneniya dlitel'noj epidural'noj analgezii i eyo vliyanie na techenie rodov i perinatal'nye iskhody. [Experience of long epidural analgesia and its influence on the delivery currency and perinatal outcomes]. *Vestnik Avicenny*. 2014;1(58):70–74. (in Russian).
8. Koryachkin V.A., Zabolotskij D.V. Mesto regional'nykh metodov anestezii v hirurgicheskom obezbolivanii. [The place of regional anesthesia methods in surgical anesthesia]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018;3(4):65–69. (in Russian).
9. Kulikov A.V., Shifman E.M., Ronenson A.M., Ovezov A.M. Metodicheskie rekomendacii «Korrekcija arterial'noj gipotonii pri nejroaksial'noj anestezii vo vremya operacii kesarevo sechenie». [Treatment of hypotension during neuraxial anesthesia for cesarean section: Clinical guidelines]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2021;15(1):67–84. (in Russian).
10. Lahin R.E., Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A., Zabolotskij D.V., Koryachkin V.A., Kulikov A.V., Ovechkin A.M., Uvarov D.N., Ul'rih G.E., Filippovich G.V., Shifman E.M. *Metodicheskie rekomendacii minis-*

- terstva zdravoochraneniya rossijskoj federacii po sistemnoj toksichnosti mestnyh anestetikov. [Methodical recommendations of the ministry of health of the russian federation on systemic toxicity of local anesthetic]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2019;13(1-4):31–41. (in Russian).
11. Nejmark M.I., Ivanova O.S. Obosnovanie celesoobraznosti paravertebral'noj blokady dlya anal'gezii samoproizvol'nyh rodov. [Rationale for paravertebral block for analgesia in spontaneous labor]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018;15(3):26–33. (in Russian).
 12. Prochenko D.N., Yamshchikov O.N., Marchenko A.P., Emel'yanov S.A., Marchenko R.A., Kolobova E.A. Kombinirovannaya dvuhurovnevaya spinal'no-epidural'naya anesteziya s fiksaciej epidural'nogo katetera v podkozhnom kanale s ispol'zovaniem modificirovannoj spinnomozgovoj igly. [Combined Double-Segment Spinal-Epidural Anesthesia With Fixation of the Epidural Catheter in the Subcutaneous Canal Using a Modified Spinal Needle]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch"*. 2022;11(2):264–273. (in Russian).
 13. Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva secheniya. [Single birth, delivery by caesarean section]. *Klinicheskie rekomendacii*. Moskva; 2021. (in Russian).
 14. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Vliyanie anestezii pri operativnom rodorazreshenii na neurologicheskij status novorozhdennoego. [Effect of anesthesia on neurological status of newborn in abdominal delivery]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2012;6(3):38–43. (in Russian).
 15. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S. Primenenie levobupivakaina dlya regionalnoj anestezii/anal'gezii v akusherskoj i ginekologicheskoy praktike. Obzor literatury. [The use of levobupivacaine for regional anesthesia/analgesia in obstetric and gynecological practice]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2018;63(1):16–20. (in Russian).
 16. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Shifman E.M., Pshenishnov K.V., Reznik V.A., Kulikov A.V., Drobinskaya A.N. Sovremennye aspekty terapii matochnykh krovotachenij pri predlezhanii placenty. [Modern aspects of therapy of uterine bleeding during placenta previa]. *Pediatr*. 2016;7(3):117–127. DOI: 10.17816/PED73117-127 (in Russian).
 17. Unzhakov V.V., Netesin E.S., Gorbachev V.I. Spornye voprosy sistemnoj toksichnosti mestnyh anestetikov. [Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020;17(1):46–51. (in Russian).
 18. Upryamova E.Yu., Shifman E.M., Krasnopol'skij V.I., Ovezov A.M. Programmirovannyj intermittiruyushchij epidural'nyj bolyus (PIEB) dlya obezbolivaniya samoproizvol'nyh rodov. [Programmed intermittent epidural bolus (PIEB) for labor pain relief]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020;(4):69–77. (in Russian).
 19. Shakirov R.T., Kinzhalova S.V., Makarov R.A. Nejroaksial'nye metody obezbolivaniya rodov. [Neuraxial methods of pain relief in labor]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018;15(5):65–73. (in Russian).
 20. Anim-Somuah M., Smyth R.M., Cyna A.M., Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000331. DOI: 10.1002/14651858.CD000331.pub4.
 21. Aragão F.F., Aragão P.W., Martins C.A., Leal KFCS., Ferraz Tobias A. Analgesia de parto no neuroeixo: uma revisão da literature. [Neuraxial labor analgesia: a literature review]. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(3):291–298.
 22. Ashagrie H.E., Ahmed S.A., Melesse D.Y. The incidence and factors associated with failed spinal anesthesia among parturients underwent cesarean section, 2019: a prospective observational study. *Int J Surg Open*. 2020;24:47–51.
 23. Bamgbade O.A., Khalaf W.M., Ajai O. et al. Obstetric anaesthesia outcome in obese and non-obese parturients undergoing caesarean delivery: an observational study. *Int. J. Obstet. Anesth*. 2009;18(3):221–225.
 24. Bauer M.E., Kountanis J.A., Tsen L.C., Greenfield M.L., Mhyre J.M. Risk factors for failed conversion of labor epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia: a systematic review and meta-analysis of observational trials. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:294–309.
 25. Bauer M.E., Mhyre J.M. Active management of labor epidural analgesia is the key to successful conversion of epidural analgesia to cesarean delivery anesthesia. *Anesth Analg*. 2016;123:1074–6.
 26. Beckmann M., Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;52:316–320. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2012.01457.x
 27. Cacciapuoti A., Castello G., Francesco A. Levobupivacaina, bupivacaina racemica e ropivacaina nel blocco del plesso brachiale. *Minerva Anesthesiol*. 2002;68:599–605.
 28. Campbell D.C., Tran T. Conversion of epidural labour analgesia to epidural anesthesia for intrapartum Cesarean delivery. *Can J Anaesth*. 2009;56:19–26.
 29. Casati A., Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005; 19:247–268.
 30. Chandra S., Nugroho A.M., Agus H., Susilo A.P. How Low Can We Go? A Double-Blinded Randomized Controlled Trial to Compare Bupivacaine 5 mg and Bupivacaine 7.5 mg for Spinal Anesthesia in Cesarean Delivery in Indonesian Population. *Anesth Pain Med*. 2019;9(2):e91275.
 31. Chao W.H., Cheng W.S., Hu L.M., Liao C.C. Risk factors for epidural anesthesia blockade failure in cesarean section: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):338.
 32. Cheng C.R., Su T.H., Hung Y.C., Wang P.T. A comparative study of the safety and efficacy of 0.5% levobupivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in subjects undergoing elective caesarean section. *Acta Anaesthesiol Sin*. 2002;40:13–20.
 33. Cheng W., Xiong C., Li H., Wen J., Peng J., Wu S., Pan H., Chen L., Xia W., Zhao Y. Effects of early- and late- neuraxial analgesia on multiparous women: a retrospective monocentric study. *BMC Anesthesiol*. 2024;24(1):8.
 34. Cohn J., Moaveni D., Sznol J., Ranasinghe J. Complications of 761 short-term intrathecal macrocatheters in obstetric patients: a retrospective review of cases over a 12-year period. *Int J Obstet Anesth*. 2016;25:30–6.
 35. Desai N., Gardner A., Carvalho B. Labor Epidural Analgesia to Cesarean Section Anesthetic Conversion Failure: A Nation-

- al Survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2019;2019:6381792. DOI: 10.1155/2019/6381792.
36. Desai N., Carvalho B. Conversion of labour epidural analgesia to surgical anaesthesia for emergency intrapartum Caesarean section. *BJA Educ.* 2020;20(1):26–31.
37. de Souza Soares E.C., Balki M., Downey K., Ye X.Y., Carvalho JCA. Assessment of sensory block during labour epidural analgesia: a prospective cohort study to determine the influence of the direction of testing. *Can J Anaesth.* 2022;69(6):750–755.
38. Dickson M.A., Jenkins J. Extension of epidural blockade for emergency caesarean section. Assessment of a bolus dose of bupivacaine 0.5% 10 ml following an infusion of 0.1% for analgesia in labour. *Anaesthesia.* 1994;49:636–638.
39. Ferrer L.E., Romero D.J., Vásquez O.I., Matute E.C., Van de Velde M. Effect of programmed intermittent epidural boluses and continuous epidural infusion on labor analgesia and obstetric outcomes: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):915–922.
40. Gambling D., Berkowitz J., Farrell T.R., Pue A., Shay D. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesth Analg.* 2013;116(3):636–43.
41. Goffard P., Leloup R., Vercruyse Y., Fils J.F., Gautier P.E., Kapesidou Y. Comparison of equipotent doses of intrathecal hyperbaric prilocaine 2% and hyperbaric bupivacaine 0.5% for elective caesarean section: A prospective, randomised, controlled, two-centre clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(3):227–235.
42. Goring-Morris J., Russell I.F. A randomised comparison of 0.5% bupivacaine with a lidocaine/epinephrine/fentanyl mixture for epidural top-up for emergency caesarean section after “low dose” epidural for labour. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15:109–114.
43. Grap S.M., Patel G.R., Huang J., Vaida S.J. Risk factors for labor epidural conversion failure requiring general anesthesia for caesarean delivery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2022;38(1):118–123. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_192_20.
44. Guglielminotti J., Landau R., Daw J., Friedman A.M., Chihuri S., Li G. Use of Labor Neuraxial Analgesia for Vaginal Delivery and Severe Maternal Morbidity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220137.
45. Haller G., Stoelwinder J., Myles P.S., McNeil J. Quality and safety indicators in anesthesia. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1158–1175.
46. Halliday L., Nelson S.M., Kearns R.J. Epidural analgesia in labor: A narrative review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(2):356–364.
47. Halpern S.H., Soliman A., Yee J., Angle P., Ioscovich A. Conversion of epidural labour analgesia to anaesthesia for Caesarean section: a prospective study of the incidence and determinants of failure. *British Journal of Anaesthesia.* 2009;102:240–243. DOI: 10.1093/bja/aen352
48. Hassanin A.S., El-Shahawy H.F., Hussain S.H., Bahaa Eldin A.M., Elhawary M.M., Elbakry M., Elsafty M.S.E. Impact of interval between induction of spinal anesthesia to delivery on umbilical arterial cord ph of neonates delivered by elective caesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):216.
49. Hattler J., Klimek M., Rossaint R., Heesen M. The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016;123(4):955–64.
50. Herrera-Gomez A., Garcia-Martinez O., Ramos-Torrecillas J., De Luna-Bertos E., Ruiz C., Ocana-Peinado F.M. Retrospective study of the association between epidural analgesia during labor and complications for the newborn. *Midwifery* 2015;31:613–616. DOI: 10.1016/j.midw.2015.02.013.
51. Herrera-Gómez A., Luna-Bertos E., Ramos-Torrecillas J. et al. The effect of epidural analgesia alone and in association with other variables on the risk of cesarean section. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):393–398.
52. Hillyard S.G., Bate T.E., Corcoran T.B., Paech M.J., O'Sullivan G. Extending epidural analgesia for emergency Caesarean section: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;107(5):668–78.
53. Ismail S., Chughtai Sh., Hussain A. Incidence of cesarean section and analysis of risk factors for failed conversion of labor epidural to surgical anesthesia: A prospective, observational study in a tertiary care center. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(4):535–541.
54. Jankovic D. Combined Spinal and Epidural Anesthesia (CSE). In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy.* Springer, Cham. 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-05131-4_43.
55. Jian Z., Longqing R., Dayuan W., Fei J., Bo L., Gang Z., Siying Z., Yan G. Prolonged duration of epidural labour analgesia decreases the success rate of epidural anaesthesia for caesarean section. *Ann Med.* 2022;54(1):1112–1117.
56. Katakura Y., Nagamine Y., Goto T., Sumikura H. Association of chorioamnionitis with failed conversion of epidural labor analgesia to cesarean delivery anesthesia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250596.
57. Kearns R.J., Lucas D.N. Neuraxial analgesia in labour and the foetus. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023;37(1):73–86.
58. Kim D.K. Anything that can go wrong, will go wrong: should a pre-existing epidural catheter be discarded for an intrapartum caesarean section? *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(4):373. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.4.373.
59. Kim H., Shin S.H., Ko M.J., Park Y.H., Lee K.H., Kim K.H. et al. Correlation Between Anthropometric Measurements and Sensory Block Level of Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesth Pain Med.* 2021;11(5):e118627.
60. Kinsella S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia.* 2008;63:822–832.
61. Kinsella S.M., Winton A.L., Mushambi M.C. et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2015;24(4):356–374.
62. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M., Heesen M. Combined spinal-epidural vs. spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Anaesthesia.* 2018;73(7):875–888.
63. Koyyalamudi V., Sidhu G., Cornett E.M., Nguyen V., Labrie-Brown C., Fox C.J. et al. New labor pain treatment options. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:11.

64. Lee S., Lew E., Lim Y., Sia A.T. Failure of augmentation of labor epidural analgesia for intrapartum cesarean delivery: a retrospective review. *Anesth Analg*. 2009;108(1):252–4.
65. Li P., Ma X., Han S., Kawagoe I., Ruetzler K., Lal A., Cao L., Duan R., Li J. Risk factors for failure of conversion from epidural labor analgesia to cesarean section anesthesia and general anesthesia incidence: an updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2278020.
66. Liu P.L., Feldman H.S., Giasi R., Patterson M.K., Covino B.G. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg*. 1983;62:375–379.
67. Liu X., Zhang H., Zhang H., Guo M., Gao Y., Du C. Intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusions for labor analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234353.
68. Maetzold E., Lambers D.S., Devaiah C.G., Habli M. The effect of combined spinal epidural versus epidural analgesia on fetal heart rate in laboring patients at risk for uteroplacental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):46–51.
69. Mankowitz S.K., Gonzalez Fiol A., Smiley R. Failure to extend epidural labor analgesia for cesarean delivery anesthesia: a focused review. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1174–1180.
70. Moore A., el-Bahrawy A., Hatzakorzian R., Li-Pi-Shan W. Maternal Epidural Fentanyl Administered for Labor Analgesia Is Found in Neonatal Urine 24 Hours After Birth. *Breastfeed Med*. 2016;11(1):40–1.
71. Orbach-Zinger S., Friedman L., Avramovich A., Ilgiaeva N., Orvieto R., Sulkes J. et al. Risk factors for failure to extend labor epidural analgesia to epidural anesthesia for Cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:1014–1018.
72. Palmer E., Ciechanowicz S., Reeve A., Harris S., Wong D.J.N., Sultan P. Operating room-to-incision interval and neonatal outcome in emergency caesarean section: a retrospective 5-year cohort study. *Anaesthesia*. 2018;73(7):825–831.
73. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2004;13(4):227–233.
74. Pandit J.J., Andrade J., Bogod D.G., Hitchman J.M., Jonker W.R., Lucas N. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113:549–59.
75. Panni M.K., Segal S. Local anesthetic requirements are greater in dystocia than in normal labor. *Anesthesiology*. 2003;98:957–63.
76. Poma S., Scudeller L., Verga C., Mirabile G., Gardella B., Broglia F. et al. Effects of combined spinal-epidural analgesia on first stage of labor: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32:3559–3565.
77. Popham P., Buettner A., Mendola M. Anaesthesia for emergency caesarean section, 2000-2004, at the Royal Women's Hospital, Melbourne. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(1):74–9.
78. Powell M.F., Jarzombek K.W., Venhuizen K.J., Tubinis M.D., Morgan C.J., Frölich M.A. Comparing Bupivacaine, Lidocaine, and a Combination of Bupivacaine and Lidocaine for Labor Epidural Activation: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(2):55–60.
79. Punchuklang W., Nivatpumin P., Jintadawong T. Total failure of spinal anesthesia for cesarean delivery, associated factors, and outcomes: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(27):e29813.
80. Purva M., Russell I., Kinsella M. Conversion from regional to general anaesthesia for caesarean section: are we meeting the standards? *Anaesthesia*. 2012;67(11):1278–9.
81. Raafat Elghamry M., Naguib T.M., Mansour R.F. Anesthetic Conversion of Preexisting Labor Epidural Analgesia for Emergency Cesarean Section and Efficacy of Levobupivacaine with or Without Magnesium Sulphate: A Prospective Randomized Study. *Anesth Pain Med*. 2022;12(1):e121647.
82. Rahmati J., Shahriari M., Shahriari A., Nataj M., Shabani Z., Mododi V. Effectiveness of Spinal Analgesia for Labor Pain Compared with Epidural Analgesia. *AnesthPainMed*. 2021;11(2):e113350.
83. Ramin S.M., Gambling D.R., Lucas M.J., Sharma S.K., Sidawi J.E., Leveno K.J. Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):783–9.
84. Regan K.J., O'Sullivan G. The extension of epidural blockade for emergency caesarean section: a survey of current UK practice. *Anaesthesia*. 2008;63:136–142.
85. Polley L.S., Columb M.O., Naughton N.N., Wagner D.S., van de Ven C.J. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology*. 1999;90:944–950.
86. Riazanova O.V., Alexandrovich Y.S., Guseva Y.V., Ioscovich A.M. A randomized comparison of low dose ropivacaine programmed intermittent epidural bolus with continuous epidural infusion for labour analgesia. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2019;26(1):25–30. DOI: 10.2478/rjaic-2019-0004.
87. Riley E.T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11:81–84.
88. Rimsza R.R., Perez W.M., Babbar S., O'Brien M., Vricella L.K. Time from neuraxial anesthesia placement to delivery is inversely proportional to umbilical arterial cord pH at scheduled cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(389):e1–9.
89. Rukewe A., Adebayo O.K., Fatiregun A.A. Failed obstetric spinal anesthesia in a Nigerian teaching hospital: incidence and risk factors. *Anesth Analg*. 2015;121:1301–5.
90. Sanders R.D., Mallory S., Lucas D.N., Chan T., Yeo S., Yentis S.M. Extending low-dose epidural analgesia for emergency caesarean section using ropivacaine 0.75%. *Anaesthesia*. 2004;59:988–992.
91. Shen C., Chen L., Yue C., Cheng J. Extending epidural analgesia for intrapartum cesarean section following epidural labor analgesia: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(6):1127–1133.
92. Šklebar I., Vrljičak M., Habek D., Šklebar T., Šakić L. Conversion rate of epidural analgesia to caesarean section regional or general anesthesia. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 2):15–21.
93. Sng B.L., Pay L.L., Sia A.T. Comparison of 2% lignocaine with adrenaline and fentanyl, 0.75% ropivacaine and 0.5% levobupi-



- vacaine for extension of epidural analgesia for urgent caesarean section after low dose epidural infusion during labour. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):659–64.
94. Tortosa J.C., Parry N.S., Mercier F.J., Mazoit J.X., Benhamou D. Efficacy of augmentation of epidural analgesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003;91:532–535.
95. Wei Y., Wang Y., Zhao Y., Wu C., Liu H., Yang Z. High Dosage of Patient-Controlled Epidural Analgesia (PCEA) with Low Background Infusion during Labor: A Randomized Controlled Trial. *J. Pers. Med*. 2023;13.
96. Wiskott K., Jebrin R., Ioscovich D., Grisaru-Granovsky S., Tevet A., Shatalin D., Ioscovich A. General versus regional anesthesia for emergency cesarean delivery in a high-volume high-resource referral center: a retrospective cohort study. *Anesthesia for Emergency Cesarean Delivery*. 2020;27:6–10.
97. Wong C.A. General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2010;19:209–217.
98. Zeng Y., Jiang T., Zheng Y.H., He W.R., Wang X.W., Wei H., Wang L., Liu Z.R., Zhang X.F., Yi C., Chen K.M. Evaluation efficacy and safety of epidural analgesia in second-trimester induced labor: A single-center, prospective, non-randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30767.
99. Zhu S., Wei D., Zhang D., Jia F., Liu B., Zhang J. Prolonged epidural labor analgesia increases risks of epidural analgesia failure for conversion to cesarean section. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(8):1244–1249.

DOI: 10.56871/RBR.2024.84.99.009
УДК 617.713-001.3-092-003.93+577.218

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ РОГОВИЦЫ

© Александр Абрамович Стадников¹, Дмитрий Вячеславович Олейник²

¹ Оренбургский государственный медицинский университет. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

² Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова». 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

Контактная информация: Дмитрий Вячеславович Олейник — врач-офтальмолог. E-mail: wedil@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3421-6602> SPIN: 4158-7760

Для цитирования: Стадников А.А., Олейник Д.В. Молекулярно-генетические аспекты репарации тканей роговицы // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 80–85. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.84.99.009>

Поступила: 15.02.2024

Одобрена: 11.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. В статье приводится обзор научной литературы по вопросам репаративного гистогенеза и дифференцировки клеток в роговице на генетическом уровне. Наиболее уязвимой оболочкой при травмах глаза является роговица. Важное значение приобретает оценка процессов ее регенерации, в том числе на молекулярно-генетическом уровне. Знания о молекулярной биологии регенераторных генов далеки от полноты, и многие аспекты остаются недостаточно изученными. В регенерации тканей роговицы, в том числе после травмы, принимают участие гены *MKI67*, *TAB3*, *PAX6*. В данном обзоре делается акцент на этих трех генах. Белок Ki-67 — универсальный маркер пролиферации, необходим для поддержания клеточного цикла. Pax-6 — ранний маркер дифференцировки эпителиальных клеток роговицы. Экспрессия данного гена подавляется во многих тканях взрослого человека, но она сохраняется в роговице глаза, участвуя в нормальном ее функционировании. Ген *TAB3* как коррелят активации TGF- β способствует увеличению интенсивности пролиферации и миграции эпителиоцитов, содействует быстрому заживлению раневой поверхности. В настоящее время актуализируется изучение закономерностей цито- и гистогенезов, дифференцировки клеток и тканей органа зрения, их физиологической и репаративной регенерации и регуляции этих процессов на молекулярно-генетическом уровне в аспекте регенеративной медицины.

Ключевые слова: регенерация, роговица, экспрессия генов

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF CORNEAL TISSUE REPAIR

© Aleksandr A. Stadnikov¹, Dmitriy V. Oleynik²

¹ Orenburg State Medical University. 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000 Russian Federation

² Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. 17 Salmyshskaya str., Orenburg 460047 Russian Federation

Contact information: Dmitriy V. Oleynik — ophthalmologist. E-mail: wedil@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3421-6602> SPIN: 4158-7760

For citation: Stadnikov AA, Oleynik DV. Molecular genetic aspects of corneal tissue repair. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):80-85. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.84.99.009>

Received: 15.02.2024

Revised: 11.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The article is devoted to a scientific literature review on the issues of reparative histogenesis and cell differentiation in the cornea at the genetic level. The most vulnerable membrane in case of eye injuries is the cornea. In this regard, the assessment of its regeneration processes, including at the molecular genetic level, becomes important. Knowledge of the molecular biology of regenerative genes is far from complete, and many aspects remain insufficiently studied. The genes *MKI67*, *TAB3*, *PAX6* are involved in the regeneration of corneal tissue, including after injury. This review focuses on these three genes. Ki-67 protein is a universal marker of proliferation and is necessary for maintaining the cell cycle. Pax-6 is an early marker of corneal epithelial cell differentiation. Expression of this gene is suppressed in many tissues of an adult, but it persists in eye cornea, participating in the normal functioning of the



cornea. *TAB3* gene, as a correlate of TGF- β activation, helps to increase the intensity of proliferation and migration of epithelial cells and promotes rapid healing of the wound surface. Currently, the study of the patterns of cyto- and histogenesis, differentiation of cells and tissues of the organ of vision, their physiological and reparative regeneration and the regulation of these processes at the molecular genetic level in the aspect of regenerative medicine is being updated.

Keywords: regeneration, cornea, gene expression

Определяющим моментом в развитии и функциональной специализации тканей являются их генетическая детерминация и последующая дифференцировка. При нормальном ходе развития в компетентном материале под воздействием того или иного индуктора происходит первоначально неустойчивая (лабильная) детерминация, а позднее — необратимая (стабильная) детерминация [5]. Только после этого возникает зачаток конкретной ткани. В основе тканевой детерминации роговицы лежит экспрессия тех или иных тканеспецифических генов, предопределяющих синтез нуклеиновых кислот и белков [4].

В ходе репаративного гистогенеза нередко приходится наблюдать координированную экспрессию генов, когда в клетках происходит синтез нескольких специфических для них белковых субстратов или когда какой-либо гуморальный фактор индуцирует экспрессию нескольких генетических локусов в клетках различного тканевого типа.

Изучая регенерацию роговицы, следует остановиться на некоторых генах, действие которых описано и играет ключевую роль в развитии и дифференцировке тканей переднего отрезка глаза.

Ki-67 первоначально был идентифицирован как антиген, распознаваемый моноклональным антителом, созданным путем иммунизации мышей ядрами, выделенными из клеточной линии лимфомы Ходжкина L428 [16]. Клонирование и секвенирование комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) Ki-67 [15, 37] показали, что аминокислотная последовательность имеет мало сходства с другими известными белками, поэтому белок был назван в честь антитела, которое его идентифицировало. Ki происходит из Киля (Германия), где были разработаны антитела, причем 67 — это номер лунки на 96-луночном планшете. Весь локус гена *Ki-67* был секвенирован в 1996 году и было обнаружено, что он содержит приблизительно 30 000 оснований [41].

Ген *MKI67*, кодирующий белок Ki-67, является универсальным маркером пролиферации и выявляется в клетках во всех фазах митотического цикла, кроме G0 [1]. Белок Ki-67 необходим и для поддержания клеточного цикла.

Недостатком метода определения гена *MKI67* является то, что митоз — самая быстрая фаза клеточного цикла, что может привести к занижению реальных значений оценки его количества [12]. Период полураспада белка составляет около 90 минут [19], поэтому ингибирование синтеза белка в течение 60 минут приводит к значительному снижению уровня белка Ki-67 [6].

Средний уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка Ki-67 в пролиферирующих клетках, по-видимому, не зависит от типа клетки. Аналогичные уровни рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка наблюдаются в нескольких линиях клеток человека [30].

Экспрессия белка Ki-67 является полезным маркером ранних предраковых поражений [7]. Подтверждением изменения экспрессии Ki-67 в глазу являются экспериментальные работы.

Так, при воздействии фемтосекундным лазером (системой, способной генерировать сверхкороткие импульсы лазерного излучения длительностью от 5 фемтосекунд и выше) на роговицу, экспрессия белка Ki-67 увеличивается на первые сутки и достигает максимума в клетках эпителия на третьи сутки [29].

В ранние сроки повреждения роговицы клетки с высокой экспрессией Ki-67 локализованы преимущественно в области ростковой зоны лимба [3].

При изучении птеригиума было выявлено, что экспрессия Ki-67 увеличивалась и зависела от длительности заболевания, но не зависела от степени распространения на роговицу и тяжести заболевания [22]. Обнаружено, что количество иммунопозитивных клеток к Ki-67 в эпителиальном слое птеригиума значительно выше, чем в нормальной конъюнктиве, граничащей с роговицей [26]. В нормальной конъюнктиве экспрессия Ki-67 составляет <5% [27].

В 1991 году у человека на коротком плече хромосомы 11 в регионе 11p13 был идентифицирован ген *PAX6* [40]. *Pax-6* — ранний маркер дифференцировки эпителиальных клеток роговицы [24]. Ген *PAX6* является критическим регуляторным геном, кодирует специфический ДНК-связывающий фактор транскрипции, способный инициировать развитие глаза в эмбриогенезе [20, 42].

Экспрессия *PAX6* подавляется во многих тканях взрослого человека, но она сохраняется в роговице глаза взрослого [23], что свидетельствует о необходимости участия *PAX6* не только в процессах онтогенеза, но и в нормальном функционировании роговицы глаза [14], где роговая оболочка глаза участвует в поддержании и заживлении ран [10, 25].

PAX6 поддерживает процесс регенерации, обеспечивая цитодифференцировку эпителиальных клеток роговицы человека [22]. Вместе с тем ген *PAX6* играет ключевую роль в поддержании мультипотентного состояния нескольких видов клеток (радужки, пигментного эпителия сетчатки и нейрональной

сетчатки). Такое совмещение функций регуляции объясняется наличием в его структуре разных функциональных доменов [2].

Во взрослом организме белок PAX6 отвечает за поддержание пула стволовых клеток в эпителии хрусталика, лимбе роговицы, пигментном эпителии ресничного тела и радужки [28].

Транскриптомный анализ (RNA-seq) эпителия роговицы из эмбрионов мыши подтвердил, что PAX6 был относительно высоко экспрессирован в эпителии роговицы, что указывает на ключевую роль PAX6 в развитии этого клеточного слоя [36].

Идентифицирован PAX6 как ключевой молекулярный фактор, способный перепрограммировать эпителиальные клетки кожи кролика, чтобы дать начало эпителиальным клеткам и восстановить роговицу [34]. В исследованиях на кроликах PAX6 идентифицирован как клеточный молекулярный фактор, способный перепрограммировать эпителиальные клетки кожи кролика, трансдифференцировать их в роговичноподобный эпителий и восстановить дефекты поверхности роговицы.

Было показано, что изменение уровня экспрессии PAX6 как в меньшую, так и в большую сторону влияет на дифференцировку клеток, реакцию заживления эрозии и прозрачность роговицы [11].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является широко исследуемым цитокином, который синтезируется практически во всех клетках и тканях организма.

Экспрессию гена *TAB3* рассматривали как коррелят активности TGF- β (трансформирующий ростовой фактор бета), который в условиях травмы роговицы способствует увеличению интенсивности пролиферации и миграции эпителиоцитов, что способствует быстрому заживлению раневой поверхности [32].

Цитокины TGF- β были впервые обнаружены в начале 1980-х годов, и три изоформы TGF- β были идентифицированы у млекопитающих (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3) [17].

TGF- β 1, 2 и 3 были обнаружены в водной среде и стекловидном теле человеческого глаза [4, 8]. Кроме того, эти лиганды также экспрессируются в роговице, цилиарном эпителии, хрусталике, сетчатке и кровеносных сосудах [9].

В зависимости от клеточного контекста члены семейства TGF- β могут либо ингибировать, либо стимулировать пролиферацию, контролировать оборот внеклеточного матрикса, а также участвовать в эпителиально-мезенхимальных взаимодействиях во время эмбриогенеза. Их активность также связана с восстановлением тканей и модуляцией иммунного ответа [18].

Интегрированный процесс клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки, десквамации и апоптоза поддерживает гомеостаз взрослого эпителия роговицы, но изменение этих процессов приводит к стойкой аномалии роговицы и может привести к слепоте. TGF- β обычно ограничен здоровым интактным эпителием роговицы [39]. В поврежденной роговице слабо экспрессируется TGF- β 1, в то время как TGF- β 2 выражен. M.I. Nish и соавт. [21] сообщили о различиях в уровне TGF- β 3 после повреждения роговицы у кур. TGF- β RI и II также экспрессируются в поврежденной строме, участвуя, таким образом, в процессе заживления ран в ткани роговицы [43]. После повреждения роговицы сверхэкспрессия белка

TGF- β приводит к увеличению профибротических факторов и провоспалительных цитокинов.

Взятые вместе эти наблюдения подтверждают стимулирующую роль членов семейства TGF- β в процессе заживления ран роговицы, показывая, что они могут представлять собой терапевтические мишени для лечения повреждения роговицы.

Белки семейства TGF- β , передающие сигналы через путь SMAD, (белки SMAD — преобразователи сигналов и транскрипционные модуляторы, которые опосредуют несколько сигнальных путей), вероятно, необходимы для поддержания гомеостаза эпителия роговицы [35]. Таким образом, блокирование активности TGF- β на уровне передачи сигналов SMAD было предложено в качестве варианта лечения для ускорения заживления ран роговицы. Действительно, блокирование активности белка TGF- β путем переноса *in vivo* гена растворимого рецептора TGF- β типа RII ускоряет восстановление тканей поврежденной роговицы у крыс. Блокирование активности TGF- β путем аденовирусного переноса гена растворимого рецептора TGF- β типа RII приводит к ингибированию помутнения роговицы, отека и ангиогенеза [31]. Использование ингибитора рецептора TGF- β (SB431542) также поддерживает нормальные эндотелиальные фенотипы культивируемых эндотелиальных клеток роговицы [33].

Моноклональные антитела являются потенциальными средствами лечения рубцевания роговицы: было показано, что антагонисты TGF- β , такие как антитела к TGF- β 1 и - β 2, ингибируют образование кожных рубцов в ранах грызунов [38]. Использование траниласта, ингибитора TGF- β , уменьшало рецидивы фиброза роговицы или первичного птеригиума, дегенеративного заболевания поверхности глаза с фиброваскулярным ростом бульбарной конъюнктивы на роговицу [13].

Таким образом, к настоящему времени наблюдается тенденция к оптимизации процессов определения приоритетно фундаментальных исследований, в том числе в офтальмологии. Это касается изучения закономерностей цито- и гистогенеза, дифференцировки клеток и тканей органа зрения, их физиологической и репаративной регенерации и регуляции этих процессов на молекулярно-генетическом уровне. В этой связи приведенный, очевидно неполный, перечень генетических маркеров элементарных гистогенетических процессов структурных элементов роговицы будет объективной методологической основой доказательной офтальмологии.

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. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. М.: РУДН; 2008.
2. Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Марахов А.В., Зинченко Р.А. Характеристика гена PAX6 и роль его мутаций в развитии наследственной патологии органа зрения. Генетика. М.: Наука. 2018;54(9):979–987.
3. Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В. с соавт. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008;3(4):55–59.
4. Канюков В.Н., Стадников А.А. Экспериментально-гистологические основы новых технологий в офтальмохирургии. Оренбург: Южный Урал; 2009.
5. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез: морфологические очерки. Медицина, Ленинградское отделение; 1971.
6. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. Cell Prolif. 1992;25:31–40. DOI:10.1111/j.1365-2184.1992.tb01435.x.
7. Chui J., Coroneo M.T., Tat L.T., Crouch R., Wakefield D., Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: A stem cell disorder with premalignant features. Am J Pathol. 2011;178:817–27.
8. Connor T.B., Jr., Roberts A.B., Sporn M.B., Danielpour D., Dart L.L., Michels R.G., de Bustros S., Enger C., Kato H., Lansing M. et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor- β type 2 levels in the eye. J. Clin. Investig. 1989;83:1661–1666.
9. Darland D.C., Link B.A., Nishi R. Activin A and follistatin expression in developing targets of ciliary ganglion neurons suggests a role in regulating neurotransmitter phenotype. Neuron. 1995;15:857–866. DOI:10.1016/0896-6273(95)90176-0.
10. Davis J., Duncan M.K., Robison W.G. Jr, Piatigorsky J. Requirement for Pax6 in corneal morphogenesis: a role in adhesion. J Cell Sci. 2003;116:2157–2167.
11. Davis J., Piatigorsky J. Overexpression of Pax6 in mouse cornea directly alters corneal epithelial cells: changes in immune function, vascularization, and differentiation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(7):4158–68. DOI: 10.1167/iovs.10-6726.
12. Duchrow M., Schluter C., Wohlenberg C., Flad H.D., Gerdes J. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. Cell Prolif. 1996;29:1–12. DOI:10.1111/j.1365-2184.1996.tb00090.x.
13. Fukuda K., Chikama T., Takahashi M., Nishida T. Long-term follow-up after lamellar keratoplasty in a patient with bilateral idiopathic corneal keloid. Cornea. 2011;30:1491–1494. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31822018f2.
14. Garcia-Villegas R., Escamilla J., Sánchez-Guzmán E., et al. Pax-6 is expressed early in the differentiation of a corneal epithelial model system. J. Cell. Physiol. 2009;220:348–356.
15. Gerdes J. et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am. J. Pathol. 1991;138:867–873.
16. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int. J. Cancer 1983;31:13–20. DOI:10.1002/ijc.2910310104.
17. Govinden R., Bhoola K.D. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor- β Pharmacol. Ther. 2003;98:257–265. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00035-4.
18. Hachana S., Larrivé B. TGF- β Superfamily Signaling in the Eye: Implications for Ocular Pathologies. Cells. 2022;11(15):2336. DOI: 10.3390/cells11152336.
19. Heidebrecht H.J., Buck F., Haas K., Wacker H.H., Parwaresch R. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the 'Ki-67' proteins. Cell Prolif. 1996;29:413–425. DOI:10.1111/j.1365-2184.1996.tb00984.x
20. Hill R.E., Favor J., Hogan B.L.M., Ton C.C.T., Saunders G.F., Hanson I.M., Prosser J., Jordan T., Hastie N.D., van Heyningen V. Mouse Small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene. Nature. 1991;354:522–525.
21. Huh M.I., Chang Y., Jung J.C. Temporal and spatial distribution of TGF- β isoforms and signaling intermediates in corneal regenerative wound repair. Histol. Histopathol. 2009;24:1405–1416. DOI: 10.14670/HH-24.1405.
22. Kitazawa K., Hikichi T., Nakamura T., Sotozono C., Kinoshita S., Masui S. PAX6 regulates human corneal epithelium cell identity. Exp Eye Res. 2017;154:30–38. DOI: 10.1016/j.exer.2016.11.005.
23. Koroma B.M., Yang J., Sundin O.H. The Pax-6 homeobox gene is expressed throughout the corneal and conjunctival epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:108–120.
24. Latta L., Stachon T., Seitz B., Szentmáry N. Response to: HCE-T cells express cornea-specific differentiation marker, PAX6 protein. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022;260(12):4019–4020. DOI: 10.1007/s00417-022-05762-y.
25. Leiper L.J., Walczysko P., Kucerova R., Ou J., Shanley L.J., Lawson D., Forrester J.V., McCraig C.D., Zhao M., Collinson J.M. The roles of calcium signaling and ERK1/2 phosphorylation in a Pax6+/- mouse model of epithelial wound-healing delay. BMC Biol. 2006;4:27.
26. Liang K., Zhengxuan J., Ding B.Q., Cheng P., Huang D.K., Tao L.M. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. Molecular Vision. 2011;17:1687–93.
27. Mahesh M., Mittal S.K., Kishore S., Singh A., Gupta N., Rana R. Expression of p53 and Ki-67 proteins in patients with increa-

- sing severity and duration of pterygium. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(4):847–850. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1034_20.
28. Manuel M.N., Mi D., Mason J.O., Price D.J. Regulation of cerebral cortical neurogenesis by the Pax6 transcription factor. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:70. DOI:10.3389/fncel.2015.00070.
 29. Medeiros C.S., Saikia P., de Oliveira R.C., Lassance L., Santhiago M.R., Wilson S.E. Descemet's Membrane Modulation of Posterior Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(4):1010–1020. DOI: 10.1167/iovs.18-26451.
 30. Miller I., Min M., Yang C., Tian C., Gookin S., Carter D., Spencer S.L. Ki67 is a graded rather than a binary marker of proliferation versus quiescence. *Cell Rep.* 2018;24:1105–1112. DOI:10.1016/j.celrep.2018.06.110.
 31. Mohan R.R., Sharma A., Netto M.V., Sinha S., Wilson S.E. Gene therapy in the cornea. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005;24:537–559. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2005.04.001.
 32. Nam S.M., Maeng Y.S., Kim E.K., Seo K.Y., Lew H. Ex Vivo Expansion of Human Limbal Epithelial Cells Using Human Placenta-Derived and Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int.* 2017;2017:4206187. DOI: 10.1155/2017/4206187.
 33. Okumura N., Kay E.P., Nakahara M., Hamuro J., Kinoshita S., Koizumi N. Inhibition of TGF- β signaling enables human corneal endothelial cell expansion in vitro for use in regenerative medicine. *PLoS ONE.* 2013;8:e58000. DOI: 10.1371/journal.pone.0058000.
 34. Ouyang H., Xue Y., Lin Y. et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis. *Nature.* 2014;511(7509):358–361.
 35. Saika S. TGF- β signal transduction in corneal wound healing as a therapeutic target. *Cornea.* 2004;23:S25–S30. DOI: 10.1097/01.icc.0000136668.41000.73.
 36. Sasamoto Y., Hayashi R., Park S.J., Saito-Adachi M., Suzuki Y., Kawasaki S., Quantock A.J., Nakai K., Tsujikawa M., Nishida K. PAX6 Isoforms, along with Reprogramming Factors, Differentially Regulate the Induction of Cornea-specific Genes. *Sci Rep.* 2016;6:20807. DOI: 10.1038/srep20807.
 37. Schluter C., Duchrow M., Wohlenberg C., Becker M.H., Key G., Flad H.D., Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J. Cell Biol.* 1993;123:513–522. DOI:10.1083/jcb.123.3.513.
 38. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor β . *Lancet.* 1992;339:213–214. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90009-R.
 39. Tandon A., Tovey J.C., Sharma A., Gupta R., Mohan R.R. Role of transforming growth factor B in corneal function, biology and pathology. *Curr. Mol. Med.* 2010;10:565–578. DOI: 10.2174/1566524011009060565.
 40. Ton C.C., Hirvonen H., Miwa H. et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeo-box-containing gene from the aniridia region. *Cell.* 1991;67(6):1059–1074.
 41. van Diest P.J., Brugal G., Baak J.P. Proliferation markers in tumours: Interpretation and clinical value. *J Clin Pathol.* 1998;51:716–24.
 42. Zhang W., Cveklova K., Oppermann B., Kantorow M., Cvekl A. Quantitation of PAX6 and PAX6(5a) transcript levels in adult human lens, cornea, and monkey retina. *Mol Vis.* 2001;7:1–5.
 43. Zieske J.D., Hutcheon A.E., Guo X., Chung E.H., Joyce N.C. TGF- β receptor types I and II are differentially expressed during corneal epithelial wound repair. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:1465–1471.

REFERENCES

1. Babichenko I.I., Kovyazin V.A. Novye metody immunogistohimicheskoj diagnostiki opuholevogo rosta. [New methods of immunohistochemical diagnostic of tumor grows]. Moskva: RUDN Publ.; 2008. (in Russian).
2. Vasil'eva T.A., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Marahonov A.V., Zinchenko R.A. Harakteristika gena RAH6 i rol' ego mutacij v razvitii nasledstvennoj patologii organa zreniya. [PAX6 gene characteristic and causative role of PAX6 mutations in inherited eye pathologies]. *Genetika.* Moskva: Nauka Publ. 2018;54(9):979–987. (in Russian).
3. Gololobov V.G., Gajvoronskij I.V., Deev R.V. et al. Reparativnaya regeneraciya mnogoslojnogo epiteliya rogovicy: biotekhnologicheskij potencial. [Regenerative regeneration of multilayered corneal epithelium: biotechnological potential]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2008;3(4):55–59. (in Russian).
4. Kanyukov V.N., Stadnikov A.A. Eksperimental'no-gistologicheskije osnovy novyh tekhnologij v oftal'mohirurgii. [Experimental and histological foundations of new technologies in ophthalmic surgery]. Orenburg: Yuzhnyj Ural Publ.; 2009. (in Russian).
5. Knorre A.G. Embrional'nyj gistogenez: morfologicheskie ocherki. [Embryonic histogenesis: morphological sketches]. *Medicina, Leningradskoe otdelenie Publ.;* 1971. (in Russian).
6. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Prolif.* 1992;25:31–40. DOI:10.1111/j.1365-2184.1992.tb01435.x.
7. Chui J., Coroneo M.T., Tat L.T., Crouch R., Wakefield D., Di Girolamo N. Ophthalmic pterygium: A stem cell disorder with premalignant features. *Am J Pathol.* 2011;178:817–27.
8. Connor T.B., Jr., Roberts A.B., Sporn M.B., Danielpour D., Dart L.L., Michels R.G., de Bustros S., Enger C., Kato H., Lansing M. et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor- β type 2 levels in the eye. *J. Clin. Investig.* 1989;83:1661–1666.
9. Darland D.C., Link B.A., Nishi R. Activin A and follistatin expression in developing targets of ciliary ganglion neurons suggests a role in regulating neurotransmitter phenotype. *Neuron.* 1995;15:857–866. DOI:10.1016/0896-6273(95)90176-0.
10. Davis J., Duncan M.K., Robison W.G. Jr, Piatigorsky J. Requirement for Pax6 in corneal morphogenesis: a role in adhesion. *J Cell Sci.* 2003;116:2157–2167.
11. Davis J., Piatigorsky J. Overexpression of Pax6 in mouse cornea directly alters corneal epithelial cells: changes in immune function, vascularization, and differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4158–68. DOI: 10.1167/iovs.10-6726.
12. Duchrow M., Schluter C., Wohlenberg C., Flad H.D., Gerdes J. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. *Cell Prolif.* 1996;29:1–12. DOI:10.1111/j.1365-2184.1996.tb00090.x.



13. Fukuda K., Chikama T., Takahashi M., Nishida T. Long-term follow-up after lamellar keratoplasty in a patient with bilateral idiopathic corneal keloid. *Cornea*. 2011;30:1491–1494. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31822018f2.
14. García-Villegas R., Escamilla J., Sánchez-Guzmán E., et al. Pax-6 is expressed early in the differentiation of a corneal epithelial model system. *J. Cell. Physiol.* 2009;220:348–356.
15. Gerdes J. et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am. J. Pathol.* 1991;138:867–873.
16. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer* 1983;31:13–20. DOI:10.1002/ijc.2910310104.
17. Govinden R., Bhoola K.D. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor- β Pharmacol. Ther. 2003;98:257–265. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00035-4.
18. Hachana S., Larrivée B. TGF- β Superfamily Signaling in the Eye: Implications for Ocular Pathologies. *Cells*. 2022;11(15):2336. DOI: 10.3390/cells11152336.
19. Heidebrecht H.J., Buck F., Haas K., Wacker H.H., Parwaresch R. Monoclonal antibodies Ki-S3 and Ki-S5 yield new data on the 'Ki-67' proteins. *Cell Prolif.* 1996;29:413–425. DOI:10.1111/j.1365-2184.1996.tb00984.x
20. Hill R.E., Favor J., Hogan B.L.M., Ton C.C.T., Saunders G.F., Hanson I.M., Prosser J., Jordan T., Hastie N.D., van Heyningen V. Mouse Small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene. *Nature*. 1991;354:522–525.
21. Huh M.I., Chang Y., Jung J.C. Temporal and spatial distribution of TGF- β isoforms and signaling intermediates in corneal regenerative wound repair. *Histol. Histopathol.* 2009;24:1405–1416. DOI: 10.14670/HH-24.1405.
22. Kitazawa K., Hikichi T., Nakamura T., Sotozono C., Kinoshita S., Masui S. PAX6 regulates human corneal epithelium cell identity. *Exp Eye Res.* 2017;154:30–38. DOI: 10.1016/j.exer.2016.11.005.
23. Koroma B.M., Yang J., Sundin O.H. The Pax-6 homeobox gene is expressed throughout the corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:108–120.
24. Latta L., Stachon T., Seitz B., Szentmáry N. Response to: HCE-T cells express cornea-specific differentiation marker, PAX6 protein. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(12):4019–4020. DOI: 10.1007/s00417-022-05762-y.
25. Leiper L.J., Walczysko P., Kucerova R., Ou J., Shanley L.J., Lawson D., Forrester J.V., McCraig C.D., Zhao M., Collinson J.M. The roles of calcium signaling and ERK1/2 phosphorylation in a Pax6+/- mouse model of epithelial wound-healing delay. *BMC Biol.* 2006;4:27.
26. Liang K., Zhengxuan J., Ding B.Q., Cheng P., Huang D.K., Tao L.M. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Molecular Vision.* 2011;17:1687–93.
27. Mahesh M., Mittal S.K., Kishore S., Singh A., Gupta N., Rana R. Expression of p53 and Ki-67 proteins in patients with increasing severity and duration of pterygium. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(4):847–850. DOI: 10.4103/ijjo.IJO_1034_20.
28. Manuel M.N., Mi D., Mason J.O., Price D.J. Regulation of cerebral cortical neurogenesis by the Pax6 transcription factor. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:70. DOI:10.3389/fncel.2015.00070.
29. Medeiros C.S., Saikia P., de Oliveira R.C., Lassance L., Santhiago M.R., Wilson S.E. Descemet's Membrane Modulation of Posterior Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(4):1010–1020. DOI: 10.1167/iops.18-26451.
30. Miller I., Min M., Yang C., Tian C., Gookin S., Carter D., Spencer S.L. Ki67 is a graded rather than a binary marker of proliferation versus quiescence. *Cell Rep.* 2018;24:1105–1112. DOI:10.1016/j.celrep.2018.06.110.
31. Mohan R.R., Sharma A., Netto M.V., Sinha S., Wilson S.E. Gene therapy in the cornea. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005;24:537–559. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2005.04.001.
32. Nam S.M., Maeng Y.S., Kim E.K., Seo K.Y., Lew H. Ex Vivo Expansion of Human Limbal Epithelial Cells Using Human Placenta-Derived and Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int.* 2017;2017:4206187. DOI: 10.1155/2017/4206187.
33. Okumura N., Kay E.P., Nakahara M., Hamuro J., Kinoshita S., Koizumi N. Inhibition of TGF- β signaling enables human corneal endothelial cell expansion in vitro for use in regenerative medicine. *PLoS ONE.* 2013;8:e58000. DOI: 10.1371/journal.pone.0058000.
34. Ouyang H., Xue Y., Lin Y. et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis. *Nature.* 2014;511(7509):358–361.
35. Saika S. TGF- β signal transduction in corneal wound healing as a therapeutic target. *Cornea.* 2004;23:S25–S30. DOI: 10.1097/01.ico.0000136668.41000.73.
36. Sasamoto Y., Hayashi R., Park S.J., Saito-Adachi M., Suzuki Y., Kawasaki S., Quantock A.J., Nakai K., Tsujikawa M., Nishida K. PAX6 Isoforms, along with Reprogramming Factors, Differentially Regulate the Induction of Cornea-specific Genes. *Sci Rep.* 2016;6:20807. DOI: 10.1038/srep20807.
37. Schluter C., Duchrow M., Wohlenberg C., Becker M.H., Key G., Flad H.D., Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J. Cell Biol.* 1993;123:513–522. DOI:10.1083/jcb.123.3.513.
38. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor β *Lancet.* 1992;339:213–214. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90009-R.
39. Tandon A., Tovey J.C., Sharma A., Gupta R., Mohan R.R. Role of transforming growth factor B in corneal function, biology and pathology. *Curr. Mol. Med.* 2010;10:565–578. DOI: 10.2174/1566524011009060565.
40. Ton C.C., Hirvonen H., Miwa H. et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeo-box-containing gene from the aniridia region. *Cell.* 1991;67(6):1059–1074.
41. van Diest P.J., Brugal G., Baak J.P. Proliferation markers in tumours: Interpretation and clinical value. *J Clin Pathol.* 1998;51:716–24.
42. Zhang W., Cveklova K., Oppermann B., Kantorow M., Cvekl A. Quantitation of PAX6 and PAX6(5a) transcript levels in adult human lens, cornea, and monkey retina. *Mol Vis.* 2001;7:1–5.
43. Zieske J.D., Hutcheon A.E., Guo X., Chung E.H., Joyce N.C. TGF- β receptor types I and II are differentially expressed during corneal epithelial wound repair. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42:1465–1471.

DOI: 10.56871/RBR.2024.97.48.010
УДК 612.017.11+544.13+616-084

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ (ЛЕКЦИЯ)

© Нина Валентиновна Скребцова

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

Контактная информация: Нина Валентиновна Скребцова — д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии.
E-mail: niskrebcova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571> SPIN: 8472-6915

Для цитирования: Скребцова Н.В. Физиологическая роль глутатиона в организме (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 86–95. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.48.010>

Поступила: 19.02.2024

Одобрена: 08.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Трипептид глутатион — небольшая тиольная молекула, защищающая организм от активных форм кислорода, старения, воздействия ксенобиотиков, разрушительного воспаления, различных форм клеточной смерти, многих заболеваний, являющихся ведущими причинами смертности во всем мире. Глутатион содержится во всех животных клетках, обеспечивая оптимальное функционирование в условиях воздействия различных неблагоприятных факторов внешней среды. В лекции рассматриваются строение и синтез глутатиона в организме, его ключевая роль в формировании антиоксидантной защиты, в обеспечении детоксикации экзогенных и эндогенных ксенобиотиков. Обсуждается участие системы глутатиона в протекании процессов врожденного и приобретенного иммунитета, запрограммированной клеточной смерти, в пролиферации клеток, в процессах репарации и синтеза ДНК. Приводится перечень факторов, которые способны истощать систему глутатиона, что сопровождается снижением резервных возможностей клетки, вплоть до гибели. Обсуждается содержание глутатиона в продуктах питания и возможности транспорта его во внутреннюю среду из пищи. Рассматриваются изменения содержания глутатиона при различных способах его введения в организм. Автор ставил перед собой задачу показать читателю многообразие физиологических аспектов роли глутатиона, дать целостную картину значимости этой молекулы для организма, продемонстрировать важность и возможность профилактики истощения системы глутатиона.

Ключевые слова: глутатион, антиоксидант, глутатионпероксидаза, детоксикация, глутатионтрансфераза, транспортеры глутатиона, профилактика заболеваний

PHYSIOLOGICAL ROLE OF GLUTATHIONE IN THE HUMAN BODY (LECTURE)

© Nina V. Skrebtsova

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

Contact information: Nina V. Skrebtsova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology.
E-mail: niskrebcova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571> SPIN: 8472-6915

For citation: Skrebtsova NV. Physiological role of glutathione in the human body (lecture). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):86–95.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.97.48.010>

Received: 19.02.2024

Revised: 08.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Glutathione tripeptide is a small thiol molecule, which protects the body from reactive oxygen forms, aging, exposure to xenobiotics, destructive inflammation, various forms of cell death, and many diseases that are the leading causes of mortality worldwide. Glutathione is found in all animal cells. It ensures optimal performance under the effect of various adverse environmental factors. The report gives an overview of the structure and synthesis of glutathione in the body, its key role in the formation of antioxidant protection, detoxification of exogenous and endogenous xenobiotics. We discuss the participation of the glutathione system in the innate and acquired immune response processes,



programmed cell death, cell proliferation, DNA repair and synthesis. The article provides a list of factors that cause glutathione system depletion followed by a decrease in the reserve capacity of the cell, up to its death. The content of glutathione in food products and the possibility of its transport into the internal environment from food are discussed. Changes in the content of glutathione depending on the methods of its introduction into the body are considered. The objective was to provide the variety of physiological aspects of the role of glutathione, to give a complex impression of the importance of this molecule for the body, to demonstrate the significance and possibility of preventing depletion of the glutathione system.

Keywords: glutathione, antioxidant, glutathione peroxidase, detoxification, glutathione transferase, glutathione transporters, disease prevention

ВВЕДЕНИЕ

Глутатион — это водорастворимый трипептид, образованный остатками трех аминокислот: глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Глутатион содержится во многих растительных, микробных и во всех животных клетках. Снижение его внутриклеточного содержания — важный фактор развития старения, болезни Альцгеймера, Паркинсона, аутизма, шизофрении, катаракты, макулярной дегенерации, глаукомы, остеопороза, канцерогенеза, ишемической болезни сердца, геморрагического и ишемического инсульта, атеросклероза, эмфиземы легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, муковисцидоза, иммунодефицита, вирусных инфекций и сахарного диабета [3, 5, 14, 20, 21].

Молярная концентрация глутатиона в животных клетках (1–10 мМ) выше, чем концентрация большинства органических веществ [4]. Синтез глутатиона происходит в цитозоле, также его обнаруживают в ядре, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, куда он попадает путем внутриклеточного транспорта [53]. Главным органом синтеза глутатиона в организме является печень, которая обеспечивает до 90% всего циркулирующего глутатиона [48].

Цитозольный синтез GSH происходит в рамках двух АТФ-зависимых реакций. Первую реакцию катализирует глутаматцистеинлигаза (другое ее название гамма-глутамилцистеинсинтетаза), которая соединяет глутамат и цистеин. Вторую реакцию катализирует глутатионсинтетаза, которая соединяет гамма-глутамилцистеин и глицин, образуя глутатион. Скорость синтеза глутатиона лимитирует только глутаматцистеинлигаза. Регуляция активности этого фермента осуществляется, во-первых, конкурентным ингибированием глутатионом по принципу отрицательной обратной связи, во-вторых, доступностью цистеина [4]. Физиологическая концентрация цистеина в клетке значительно меньше концентрации глутамата, и при диетическом дефиците аминокислот фиксируется снижение уровня глутатиона в плазме крови, а при повышении поступления цистеина в организм уровень глутатиона нарастает [32].

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Глутаматцистеинлигаза состоит из двух субъединиц, кодируемых разными генами. Экспрессия их индуцируется

воздействием активных форм кислорода и оксида азота, гиподинамией, провоспалительными цитокинами, ликопином, бета-каротином, витамином D [4, 19, 44].

Являясь самой маленькой внутриклеточной тиольной молекулой, глутатион обладает высокой восстановительной способностью, обеспечивая антиоксидантную защиту организма. Глутатион (GSH) — это донор атомов водорода. Две молекулы GSH отдают по атому водорода, образуя димер (GSSG), который является окисленной формой глутатиона: $2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}^+$. Концентрация GSSG в тканях не превышает 0,5–1% от GSH [4, 48].

Окисленный глутатион (GSSG) может быть вновь преобразован в две молекулы восстановленного GSH с помощью фермента глутатионредуктазы и NADPH: $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}_2 \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP} + \text{H}_2\text{O}$.

Наиболее реактивной группой в молекуле глутатиона является сульфгидрильная группа остатка цистеина –SH, которая легко вступает в реакции одно- и двухэлектронного окисления, тиол-дисульфидного обмена, алкилирования и ацетилирования, обеспечивая многочисленные функции глутатиона в клетке [4, 42].

Являясь мощным антиоксидантом, глутатион взаимодействует напрямую со свободными радикалами, супероксидом, синглетным кислородом, радикалами гидроксила [7, 13].

Антиоксидантную функцию глутатион выполняет также в качестве кофермента глутатионпероксидазы. Как известно, этот фермент катализирует реакцию восстановления перекиси водорода и гидропероксидов до воды или спирта ROH. Надо отметить, что в настоящее время известно 7 изоформ глутатионпероксидаз [4], функция которых не ограничивается антиоксидантным эффектом. Например, 4-я изоформа принимает участие в ингибировании воспалительных процессов путем влияния на липоксигеназы и циклооксигеназы [66]. Дефицит глутатионпероксидаз (который напрямую связан со снижением концентрации глутатиона) способствует развитию острого и хронического воспаления сердечно-сосудистой системы, кишечника, ускоряет формирование атеросклероза, увеличивает эмбриональную летальность [42].

В цепи глутатион–аскорбат–токоферол, которая входит в систему антиоксидантной защиты организма, глутатион играет ключевую роль, осуществляя восстановление окисленной аскорбиновой кислоты и токоферола [47].

Важно помнить, что для нормального функционирования организма необходимо небольшое количество активных форм кислорода, которые участвуют в передаче сигналов в клетках [31]. Именно поэтому введение в организм избыточного количества глутатиона может приводить к неблагоприятным последствиям.

Глутатион связан с энергетическим обменом в клетке. Его уровень критически важен для оптимального и эффективного окисления митохондриальных жирных кислот. При недостаточном содержании глутатиона окисление незэтерифицированных жирных кислот в митохондриях снижается, что было продемонстрировано в опытах как на животных, так и на людях [51]. Устранение дефицита глутатиона приводит к восстановлению нарушенного митохондриального окисления жирных кислот.

В процессе окисления питательных веществ в митохондриях образуются активные формы кислорода, которые могут повреждать сами митохондрии. При дефиците GSH возникает митохондриальная дисфункция, которую можно устранить, корректируя уровень глутатиона [40].

В метаболизме эндогенных и экзогенных ксенобиотиков главную роль играют глутатионтрансферазы, катализируя реакции конъюгации, восстановления, изомеризации и др. [48]. Многочисленные глутатионтрансферазы объединены в три семейства: цитозольные, митохондриальные и микросомальные. Некоторые из них вовлечены в синтез простагландинов и лейкотриенов, тестостерона и прогестерона, в деградацию тирозина [4].

Процессы детоксикации идут во всех клетках, особенно активны они в печени, где происходит обезвреживание электрофильных ксенобиотиков почти всех классов. Эти ксенобиотики представляют собой различные вещества: пестициды, лекарства, продукты курения, краски, канцерогены и мутагены. Присоединение к ним глутатиона способствует снижению токсичности за счет уменьшения их активности и приводит к более быстрому выведению этих соединений из организма, так как увеличивается их гидрофильность.

Еще в 1980-х годах считалось, что детоксикация экзогенных ксенобиотиков — это основная функция глутатионтрансфераз. В настоящее время уже очевидно, что первоначальной функцией глутатионтрансфераз является участие в метаболизме токсичных эндогенных веществ. Уже у прокариот глутатионтрансферазы выполняют конъюгирование GSH с вторичными метаболитами оксидативного стресса — альдегидами, хинонами, эпоксидами [42].

Глутатион играет ключевую роль во многих формах запрограммированной клеточной смерти, включая апоптоз, некроптоз, ферроптоз и аутофагию [8, 25, 30, 55]. Апоптоз инициируется и запускается семейством каспаз. Снижение соотношения GSH/GSSG в клетке предшествует активации каспаз и считается ранним событием прогрессирования апоптоза в ответ на различные стимулы [28, 35]. В некоторых случаях истощение GSH не только запускает одну форму запрограммированной гибели клеток, но также может инициировать не-

сколько форм гибели клеток. Эти различные формы гибели клеток могут инициироваться одновременно или последовательно, а затем взаимодействовать друг с другом [23, 27, 68].

Глутатион принимает непосредственное участие в пролиферации клеток. Так, при недостаточном содержании GSH в ядре клеточный цикл останавливается на фазе G1. В начале клеточной пролиферации GSH создает необходимую окислительно-восстановительную среду для стимуляции разложения хроматина. Ядерный глутатион необходим для контроля деградации ядерного белка с помощью ядерной протеасомы [2, 30, 55].

Нормальное протекание процессов врожденного и приобретенного иммунитета не обходится без GSH. Иммунные клетки для ликвидации патогенного агента используют активные формы кислорода, для сдерживания этого процесса в рамках инфекционного очага и предотвращения избыточного воздействия на окружающие ткани используется глутатион. Кроме того, он важен для регуляции таких процессов, как пролиферация Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность полиморфно-ядерных нейтрофилов, функции дендритных клеток [41, 54, 64, 65].

Глутатион необходим клеткам для восстановления поврежденных участков ДНК, белков и других биомолекул. Синтез и репарация поврежденной ДНК идет при участии фермента рибонуклеотидредуктазы (RNR). Система GSH-глутатионредуктаза является донором электронов для этого фермента, тем самым поддерживая синтез и репарацию ДНК [30, 62].

Глутатион является первым защитным барьером для хрусталика, роговицы, сетчатки, кожи, легких и слизистой оболочки кишечника [46, 50].

Таким образом, глутатионовый статус — это показатель жизнеспособности клеток. Когда происходит истощение системы глутатиона, функциональность и резистентность клеток резко снижается, вплоть до гибели.

ФАКТОРЫ, ИСТОЩАЮЩИЕ СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА

Различные экзогенные и эндогенные факторы физической или химической природы способны истощать систему глутатиона. Вирусные инфекции [36], различные излучения [52], в том числе ультрафиолетовое [24], токсины, включая алкоголь, тяжелые металлы, воспаление, средства бытовой химии и диетический дефицит глутатиона и его предшественников приводят к снижению концентрации восстановленного глутатиона [6, 43].

При старении уровень восстановленного глутатиона снижается, а окисленного повышается [42, 59, 67]. Это ухудшение гомеостаза GSH может участвовать, наряду с другими физиологическими явлениями, в развитии возрастных заболеваний.

Таким образом, окислительное истощение глутатиона может опережать его синтез. В таких ситуациях организму крайне важна возможность получения глутатиона из экзогенных источников. Закономерно возникают вопросы о наличии и ко-

личестве глутатиона в пище, возможности транспортировки этого вещества из желудочно-кишечного тракта в плазму крови и его межорганной транспортировки.

СОДЕРЖАНИЕ ГЛУТАТИОНА В ПИЩЕ

Глутатион является обычной составляющей питания человека, так как входит в состав всех клеток животных, дрожжей и многих растений [4, 7, 42, 49]. Источники питания человека содержат как восстановленный, так и окисленный глутатион. Общее содержание глутатиона (GSH+GSSG) в 100 г свежей печени около 200 мг, в 100 г мяса — около 50 мг, в растительных продуктах его содержание колеблется от 1 до 28 мг на 100 г продукта [1, 6].

Т.Л. Пилат и соавт. (2012) приводят списки продуктов, которые содержат не только глутатион, но и инактивирующие его вещества (GRU). Авторы также указывают продукты, которые содержат только глутатион, или только его инактиваторы, или и то, и другое [6].

Например, в списке продуктов, содержащих только глутатион (GSH+GSSG), на первом месте стоит вареная спаржа — 916 нмоль/г общего GSH. В этом списке также мясные продукты, в том числе телячья отбивная и жареный бифштекс — 774 и 434 нмоль/г соответственно, овощи (цветная капуста, брокколи, томаты, морковь, огурец и др.) — в среднем 200 нмоль/г, фрукты (апельсины, персики) — 237 и 241 нмоль/г и т.д. В списке продуктов, содержащих только GRU (где GRU определялось как количество GSH, реагирующее с образцом пищи, нмоль/г пищи), на первом месте молоко и некоторые молочные продукты, далее идут черешня, черника, чернослив, из напитков — чай, кофе и др. Достаточно обширен список продуктов, содержащих глутатион и вещества, его инактивирующие. Авторы отмечают, что свежие фрукты и овощи в основном содержат больше глутатиона, чем GRU, хотя количество глутатиона сильно варьирует. Зерновые продукты, такие как кукуруза и обогащенный белый хлеб, содержали GRU и очень мало GSH. А вот рис, овсянка и цельный белый хлеб имели относительно высокий уровень GSH и низкий — GRU.

ТРАНСПОРТ ГЛУТАТИОНА

Каким образом глутатион из пищи доставляется во внутреннюю среду организма? Известно, что кишечные эпителиальные клетки имеют специальный транспортер для глутатиона и способны импортировать его из просвета кишечника в интактном виде [42, 66]. Параллельно этому процессу энтероциты с помощью ферментов гамма-глутамилтрансферазы и дипептидазы осуществляют гидролиз глутатиона до аминокислот, которые затем транспортируются внутрь клетки, где из них вновь синтезируется глутатион.

Для внутриклеточного транспорта глутатиона через внутреннюю мембрану используются дикарбоксилатный и оксоглутаратный транспортеры [53]. Межорганной транспорт

глутатиона осуществляется с помощью трех групп белков: белками множественной лекарственной резистентности, полипептидами, транспортирующими органические анионы, и белками, связывающими Ral [15, 16]. Глутатион, который синтезируется в гепатоцитах, транспортируется в плазму крови, жидкости эпителиальной выстилки и экзокринные секреты (например, желчь, в неизменном виде, без деградации) [10, 15, 17]. В печени крыс примерно половина GSH высвобождается в плазму крови, а половина переходит через мембрану канальцев в желчь [16].

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ЕГО ВВЕДЕНИЯ

Эффективность применения глутатиона в пищевых добавках очень противоречива. Так, у животных были продемонстрированы неплохие результаты применения глутатиона, которые сопровождались противоканцерогенным эффектом [60], улучшением иммунного статуса [29], усилением детоксикационной функции [38].

В то же время у людей эффективность применения перорального глутатиона спорна. Исследователи связывают это с количеством и активностью кишечного фермента γ -глутамилтранспептидазы, который расщепляет глутатион [9, 69].

Все же есть шестимесячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое показало, что пероральный прием глутатиона в дозе 250 или 1000 мг/день приводил к значительному увеличению запасов глутатиона в организме у 54 некурящих взрослых [58]. В то же время показаны неплохие результаты применения сублингвального глутатиона [22, 61]. Авторы продемонстрировали, что с сублингвальной лекарственной формой трипептид GSH непосредственно ассимилируется через слизистую оболочку щеки. Применение глутатиона (450 мг в сутки) сублингвально приводило к увеличению GSH в плазме крови. Кроме этого, вторичным эффектом применения глутатиона было значительное повышение в плазме крови витамина E.

Исходя из приведенных выше исследований, можно предположить, что пищевой глутатион частично всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, частично — желудочно-кишечного тракта. Часть его гидролизует кишечным, а также печеночным ферментом γ -глутамилтранспептидазой.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДИЕТ НА ГОМЕОСТАЗ ГЛУТАТИОНА

Средиземноморская диета, которая характеризуется высоким потреблением овощей, фруктов, зелени, оливкового масла первого отжима, злаков, бобовых, орехов, умеренным потреблением красного вина, рыбы, молочных продуктов, показала обратную взаимосвязь с уровнем GSSG и, соответственно, с увеличением отношения GSH/GSSG независимо от семейных и генетических факторов [26]. В другом

исследовании приверженность средиземноморской диете взрослых мужчин и женщин продемонстрировала прямую взаимосвязь с уровнем GSH и обратную взаимосвязь с GSSG [18]. Расчеты были проведены с поправкой на возраст, индекс массы тела, пол, расу и наличие хронических заболеваний в анамнезе.

Диета DASH, которая была разработана для лечения и профилактики гипертонии, способствует повышению уровня GSH в плазме крови [11, 12, 57]. Эта диета включает потребление в день 5 порций свежих овощей и фруктов, 7 порций углеводов (в виде цельного зерна, бобовых), 2 порций мяса и 2 молочных продуктов, орехов и семян — 2–3 порции в неделю. В диете делается акцент на сниженное потребление насыщенных жиров и натрия.

Анализ влияния вегетарианских диет показал противоречивые результаты: в ряде исследований было зарегистрировано увеличение GSH в плазме крови, в основном это касалось лиц, имеющих хронические заболевания и сниженный исходный уровень глутатиона [34, 63], другие исследования, наоборот, демонстрировали его снижение [39], либо отсутствие изменений [33, 37, 56]. Такие неоднозначные результаты вегетарианского питания, скорее всего, связаны с возможным аминокислотным дефицитом, нарушающим синтез GSH.

Рационы питания, характерные для современного городского населения и содержащие недостаточные количества свежих овощей и фруктов, могут сопровождаться снижением уровня GSH в плазме крови [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное функционирование системы глутатиона в организме непосредственно связано с резервами здоровья, профилактикой многих заболеваний, замедлением процессов старения и увеличением продолжительности жизни. Поддержание нормального уровня глутатиона возможно при оптимизации питания, особенно в тех случаях, когда под воздействием неблагоприятных факторов происходит истощение антиоксидантных систем организма. Необходимы исследования, которые бы изучали эффекты включения в рацион продуктов, содержащих глутатион и, наоборот, исключение из рациона питания продуктов, его разрушающих, во время окислительного стресса и других неблагоприятных воздействий на организм.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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. Баранов И., Гладин Д., Козлова Н. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mTOR, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2023;8(2):64–77. DOI: 10.56871/RBR.2023.18.67.009.
3. Борисенко О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. Медицинские новости. 2019;7(298):3–8.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомедицинская химия. 2009;55(3):255–277.
5. Переверзев А.П., Романовский Р.П., Шаталова Н.А. Остроумова О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и окислительный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2021;(4):48–58.
6. Пилат Т.Л. Биологически активные вещества продуктов питания и их влияние на процесс детоксикации ксенобиотиков. В кн.: Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:112–143.
7. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (Обзор). Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН. 2012;2(84, ч.2):178–180.
8. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015;6(2):71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77.
9. Allen J., Bradley R.D. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. J. Altern. Complement. Med. 2011;17:827–833.
10. Anderson M.E., Underwood M., Bridges R.J., Meister A. Glutathione metabolism at the blood-cerebrospinal fluid barrier. FASEB J. 1989;3(13):2527–31. DOI: 10.1096/fasebj.3.13.2572501.
11. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Shakeri H., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. Nutrition. 2014;30:1287–1293.
12. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH



- diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29:619–624.
13. Averill-Bates D. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*. 2023;121:109–141.
 14. Bajic V.P., Van Neste C., Obradovic M., Zafirovic S., Radak D., Bajic V.B., Essack M., Isenovic E.R. Glutathione “Redox Homeostasis” and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181.
 15. Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):13–28.
 16. Ballatori N., Truong A.T., Ma A.K., Boyer J.L. Determinants of glutathione efflux and biliary GSH/GSSG ratio in perfused rat liver. *Am J Physiol*. 1989;256:482–490.
 17. Bannani-Baiti B., Toegel S., Viernstein H., Urban E., Noe C.R., Bannani-Baiti I. MInflammation modulates RLIP76/RALBP1 electrophile-glutathione conjugate transporter and housekeeping genes in human blood–brain barrier endothelial cells. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139101.
 18. Bettermann E.L., Hartman T.J., Easley K.A., Ferranti E.P., Jones D.P., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Ziegler T.R., Alvarez J.A. Higher Mediterranean Diet Quality Scores and Lower Body Mass Index Are Associated with a Less-Oxidized Plasma Glutathione and Cysteine Redox Status in Adults. *J. Nutr*. 2018;148:245–253.
 19. Biolo G., Antonione R., De M. Glutathione metabolism in sepsis. *Review Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S591–5.
 20. Bjørklund G., Peana M., Maes M., Dadar M., Severin B. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:470–478.
 21. Bjørklund G., Tinkov A.A., Hosnedlová B., Kizek R., Ajsuvakova O.P., Chirumbolo S., Skal'naya M.G., Peana M., Dadar M., El-Ansary A., Qasem H., Adams J.B., Aaseth J., Skal'ny A.V. The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:149–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017.
 22. Campolo J., Bernardi S., Cozzi L., Rocchiccioli S., Dellanocce C., Cecchetti A., Tonini A., Parolini M., De Chiara B., Micheloni G. et al. Medium-term effect of sublingual l-glutathione supplementation on flow-mediated dilation in subjects with cardiovascular risk factors. *Nutrition*. 2017;38:41–47.
 23. Cao J.Y., Dixon S. J Mechanisms of ferroptosis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2016;73:2195–2209.
 24. Connor M.J., Wheeler L.A. Depletion of cutaneous glutathione by ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol*. 1987;46(2):239–45.
 25. Conrad M., Kagan V.E., Bayir H., Pagnussat G.C., Head B. et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev*. 2018;32:602–619.
 26. Dai J., Jones D.P., Goldberg J., Ziegler T.R., Bostick R.M., Wilson P.W., Manatunga A.K., Shallenberger L., Jones L., Vaccarino V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1364–1370.
 27. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M. et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic. *Cell Death. Cell*. 2012;149:1060–1072.
 28. Franco R., Panayiotidis M.I., Cidlowski J.A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30452–30465. DOI: 10.1074/jbc.M703091200.
 29. Furukawa T., Meydani S.N., Blumberg J.B. Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech. Ageing Dev*. 1987;38:107–117.
 30. Garcia-Giménez J.L., Markovic J., Dasi F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H. et al. Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:3304–16. 10.1016/j.bbagen.2012.10.005.
 31. Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signaling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19:1807–1819.
 32. Gould R., Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(5):1056.
 33. Haldar S., Rowland I.R., Barnett Y.A., Bradbury I., Robson P.J., Powell J., Fletcher J. Influence of habitual diet on antioxidant status: A study in a population of vegetarians and omnivores. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2007;61:1011–1022.
 34. Kahleova H., Matoulek M., Malinska H., Oliyarnik O., Kazdova L., Neskudla T., Skoch A., Hajek M., Hill M., Kahle M. et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet. Med*. 2011; 28:549–559.
 35. Khan M., Yi F., Rasul A. et al. Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction. *IUBMB life*. 2012;64(9):783–794. DOI: 10.1002/iub.1068.
 36. Khanfar A., Qaroot B.A. Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12500–12509.
 37. Kim M.K., Cho S.W., Park Y.K. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. *Nutr. Res. Pract*. 2012;6:155–161.
 38. Kim S.J., Han D., Ahn B.H., Rhee J.S. Effect of glutathione, catechin, and epicatechin on the survival of *Drosophila melanogaster* under paraquat treatment. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1997;61:225–229.
 39. Krajcovicova-Kudlackova M., Simoncic R., Bederova A., Brtkova A., Magalova T., Bartekova S. Alternative nutrition and glutathione levels. *Casopis Lekarů Ceskych*. 1999;138:528–531.
 40. Kumar P., Liu C., Hsu J.W., Chacko S., Minard C., Jahoor F., Sekhar R.V. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: Results of a pilot clinical trial. *Clin Transl Med*. 2021;11(3):e372. DOI: 10.1002/ctm2.372.
 41. Kuppner M.C., Scharner A., Milani V. et al. Ilofamide impairs the allostimulatory capacity of human dendritic cells by intracellular glutathione depletion. *Blood*. 2003;102(10):3668–3674.
 42. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*. 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.

43. Lee S., Lee J., Lee H., Sung J. J. Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury. *Food Biochem.*, 2019;43(11):e13002. DOI: 10.1111/jfbc.13002.
44. Lei G.-S., Zhang C., Cheng B.-H., Lee C.-H. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10).
45. Li L., Zhang G.F., Lee K., Lopez R., Previs S.F., Willard B., McCullough A., Kasumov T. A Western diet induced NAFLD in LDLR(-/-) mice is associated with reduced hepatic glutathione synthesis. *Free Radic Biol. Med.* 2016;96:13–21.
46. Lim J.C., Grey A.C., Zahraei A., Donaldson P.J. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(8):1031–1042. DOI: 10.1111/ceo.13801.
47. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res.* 1994;54:1969S–1975S.
48. Meister A. On the discovery of glutathione. *Trends Biochem Sci.* 1988;13(5):185–8. DOI: 10.1016/0968-0004(88)90148-x.
49. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients.* 2019;11(9):2073. DOI: 10.3390/nu11092073.
50. Moine L., Rivoira M., Díaz de Barboza G., Pérez A., Tolosa de Talamoni N. Glutathione depleting drugs, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 2018;24(44):4979–4988. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.4979.
51. Nguyen D., Samson S.L., Reddy V.T., Gonzalez E.V., Sekhar R.V. Impaired mitochondrial fatty acid oxidation and insulin resistance in aging: novel protective role of glutathione. *Aging Cell.* 2013;12(3):415–425.
52. Nie T., Zou W., Meng Z., Wang L., Ying T., Cai X., Wu J., Zheng Y., Hu B. Bioactive Iridium Nanoclusters with Glutathione Depletion Ability for Enhanced Sonodynamic-Triggered Ferroptosis-Like Cancer Cell Death. *Adv Mater.* 2022;34(45).
53. Oestreicher J., Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport. *Biochem Cell Biol.* 2019;97(3):270–289. DOI: 10.1139/bcb-2018-0189.
54. Oliver J.M., Albertini D.F., Berlin R.D. Effects of glutathione-oxidizing agents on microtubule assembly and microtubule-dependent surface properties of human neutrophils. *J Cell Biol.* 1976;71(3):921–932.
55. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Asp Med.* 2009;30:77–85.
56. Poornima K., Cariappa M., Asha K., Kedilaya H.P., Nandini M. Oxidant and antioxidant status in vegetarians and fish eaters. *Indian J Clin Biochem.* 2003;18:197–205.
57. Razavi Zade M., Telkabadi M.H., Bahmani F., Salehi B., Farshbaf S., Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016;36:563–571.
58. Richie J.P., Jr., Nichenametla S., Neidig W., Calcagnotto A., Haley J.S., Schell T.D., Muscat J.E. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur. J. Nutr.* 2015;54:251–263. DOI: 10.1007/s00394-014-0706-z.
59. Sekhar R.V., Patel S.G., Guthikonda A.P., Reid M., Balasubramanyam A., Taffet G.E., Jahoor F. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:847–853. DOI: 10.3945/ajcn.110.003483.
60. Schwartz J.L., Shklar G. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr Cancer.* 1996;26:229–236.
61. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denisb F.M. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 2015;6:198–205.
62. Sengupta R., Coppo L., Mishra P., Holmgren A. Glutathione-glutaredoxin is an efficient electron donor system for mammalian p53R2-R1-dependent ribonucleotide reductase. *J Biol Chem.* 2019;294(34):12708–12716. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008752.
63. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I., Kitazono T., Tanizaki Y., Kubo M., Ueno H., Ibayashi S., Fujishima M., Iida M. Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population: The Hisayama study. *Stroke.* 2004;35:2072–2077.
64. Short S., Merkel B.J., Caffrey R., McCoy K.L. Defective antigen processing correlates with a low level of intracellular glutathione. *Eur J Immunol.* 1996;26(12):3015–3020.
65. Sido B., Braunstein J., Breitkreutz R., Herfarth C., Meuer S.C. Thiol-mediated redox regulation of intestinal lamina propria T lymphocytes. *J Exp Med.* 2000;192(6):907–912.
66. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G.P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9:624. DOI: 10.3390/antiox9070624.
67. Stewart A.N., Glaser E.P., Mott C.A., Bailey W.M., Sullivan P.G., Patel S.P., Gensel J.C. Advanced Age and Neurotrauma Diminish Glutathione and Impair Antioxidant Defense after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2022;39(15-16):1075–1089.
68. Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer.* 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
69. Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg B.H. The systemic availability of oral glutathione. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;43:667–669.

REFERENCES

- Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tehnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GJeOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
- Baranov I., Gladin D., Kozlova N. Vzaimosvjaz' giperaktivacii signal'nogo puti mTOR, processov starenija i patogenez COVID-19 (obzor literatury). [The relationship between hyperactivation of the immune pathway signal and the spread of COVID-19 (literature review)]. *Russian Biomedical Research (Rossijskie biomedicinskie issledovanija).* 2023;8(2):64–77. DOI: 10.56871/RBR.2023.18.67.009. (in Russian).



3. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalay O.N., Radkovets A.Yu. Biologicheskaya rol' glutationa. [The biological role of glutathione]. *Meditsinskie novosti*. 2019;7(298): 3–8. (in Russian).
4. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Sistema glutationa. I. Sintez, transport, glutationtransferazy, glutationperoksidazy. [The glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009;55(3): 255–277. (in Russian).
5. Pereverzev A.P., Romanovskiy R.R., Shatalova N.A. Ostroumova O.D. Inflameydzhing: vospalenie i oksidativnyy stress kak prichina stareniya i razvitiya kognitivnykh narusheniy. [Inflammation: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and the development of cognitive impairment]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(4):48–58. (in Russian).
6. Pilat T.L. Biologicheski aktivnyye veshchestva produktov pitaniya i ikh vliyanie na protsess detoksikatsii ksenobiotikov. [Biologically active substances of food and their influence on the process of detoxification of xenobiotics]. V kn.: Pilat T.L., Kuz'mina L.P., Izmerova N.I. *Detoksikatsionnoe pitanie*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2012:112–143. (in Russian).
7. Tolpygina O.A. Rol' glutationa v sisteme antioksidantnoy zashchity (Obzor). [The role of glutathione in the antioxidant defense system (Review)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 2(84,Ch.2):178–180. (in Russian).
8. Hajcev N.V., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P., Kravcova A.A., Balashov L.D. Vliyanie vozrasta i pola na harakter otvetnykh reakcij belykh krysov pri dejstvii hronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [Influence of age and gender on the nature of responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015;6(2):71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77. (in Russian).
9. Allen J., Bradley R.D. Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *J Altern Complement Med*. 2011;17:827–833.
10. Anderson M.E., Underwood M., Bridges R.J., Meister A. Glutathione metabolism at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *FASEB J*. 1989;3(13):2527–31. DOI: 10.1096/fasebj.3.13.2572501.
11. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Shakeri H., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Nutrition*. 2014;30:1287–1293.
12. Asemi Z., Samimi M., Tabassi Z., Sabihi S.S., Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29:619–624.
13. Averill-Bates D. The antioxidant glutathione. *Vitam Horm*. 2023;121:109–141.
14. Bajic V.P., Van Neste C., Obradovic M., Zafirovic S., Radak D., Bajic V.B., Essack M., Isenovic E.R. Glutathione "Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181.
15. Ballatori N., Krance S.M., Marchan R., Hammond C.L. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):13–28.
16. Ballatori N., Truong A.T., Ma A.K., Boyer J.L. Determinants of glutathione efflux and biliary GSH/GSSG ratio in perfused rat liver. *Am J Physiol*. 1989;256:482–490.
17. Bennani-Baiti B., Toegel S., Viernstein H., Urban E., Noe C.R., Bennani-Baiti I. MInflammation modulates RLIP76/RALBP1 electrophile-glutathione conjugate transporter and housekeeping genes in human blood-brain barrier endothelial cells. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139101.
18. Bettermann E.L., Hartman T.J., Easley K.A., Ferranti E.P., Jones D.P., Quyyumi A.A., Vaccarino V., Ziegler T.R., Alvarez J.A. Higher Mediterranean Diet Quality Scores and Lower Body Mass Index Are Associated with a Less-Oxidized Plasma Glutathione and Cysteine Redox Status in Adults. *J Nutr*. 2018;148:245–253.
19. Biolo G., Antonione R., De M. Glutathione metabolism in sepsis. *Review Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S591–5.
20. Bjørklund G., Peana M., Maes M., Dadar M., Severin B. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:470–478.
21. Bjørklund G., Tinkov A.A., Hosnedlová B., Kizek R., Ajsuvakova O.P., Chirumbolo S., Skalnaya M.G., Peana M., Dadar M., El-Ansary A., Qasem H., Adams J.B., Aaseth J., Skalny A.V. The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:149–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017.
22. Campolo J., Bernardi S., Cozzi L., Rocchiccioli S., Dellanoce C., Cecchetti A., Tonini A., Parolini M., De Chiara B., Micheloni G. et al. Medium-term effect of sublingual l-glutathione supplementation on flow-mediated dilation in subjects with cardiovascular risk factors. *Nutrition*. 2017;38:41–47.
23. Cao J.Y., Dixon S. J Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:2195–2209.
24. Connor M.J., Wheeler L.A. Depletion of cutaneous glutathione by ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol*. 1987;46(2):239–45.
25. Conrad M., Kagan V.E., Bayir H., Pagnussat G.C., Head B. et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev*. 2018;32:602–619.
26. Dai J., Jones D.P., Goldberg J., Ziegler T.R., Bostick R.M., Wilson P.W., Manatunga A.K., Shallenberger L., Jones L., Vaccarino V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1364–1370.
27. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M. et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*. 2012;149:1060–1072.
28. Franco R., Panayiotidis M.I., Cidlowski J.A. Glutathione depletion is necessary for apoptosis in lymphoid cells independent of reactive oxygen species formation. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30452–30465. DOI: 10.1074/jbc.M703091200.
29. Furukawa T., Meydani S.N., Blumberg J.B. Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech Ageing Dev*. 1987;38:107–117.
30. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasi F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H. et al. Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:3304–16. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.005.

31. Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signaling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19:1807–1819.
32. Gould R., Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(5):1056.
33. Haldar S., Rowland I.R., Barnett Y.A., Bradbury I., Robson P.J., Powell J., Fletcher J. Influence of habitual diet on antioxidant status: A study in a population of vegetarians and omnivores. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1011–1022.
34. Kahleova H., Matoulek M., Malinska H., Oliyarnik O., Kazdova L., Neskudla T., Skoch A., Hajek M., Hill M., Kahle M. et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28:549–559.
35. Khan M., Yi F., Rasul A. et al. Alantolactone induces apoptosis in glioblastoma cells via GSH depletion, ROS generation, and mitochondrial dysfunction. *IUBMB life*. 2012;64(9):783–794. DOI: 10.1002/iub.1068.
36. Khanfar A., Qaroot B.A. Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):12500–12509.
37. Kim M.K., Cho S.W., Park Y.K. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. *Nutr Res Pract*. 2012;6:155–161.
38. Kim S.J., Han D., Ahn B.H., Rhee J.S. Effect of glutathione, catechin, and epicatechin on the survival of *Drosophila melanogaster* under paraquat treatment. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 1997;61:225–229.
39. Krajcovicova-Kudlackova M., Simoncic R., Bederova A., Brtkova A., Magalova T., Bartekova S. Alternative nutrition and glutathione levels. *Casopis Lekarů Ceskych*. 1999;138:528–531.
40. Kumar P., Liu C., Hsu J.W., Chacko S., Minard C., Jahoor F., Sekhar R.V. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: Results of a pilot clinical trial. *Clin Transl Med*. 2021;11(3):e372. DOI: 10.1002/ctm2.372.
41. Kuppner M.C., Scharner A., Milani V. et al. Ifofamide impairs the allostimulatory capacity of human dendritic cells by intracellular glutathione depletion. *Blood*. 2003;102(10):3668–3674.
42. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*. 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
43. Lee S., Lee J., Lee H., Sung J.J. Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury. *Food Biochem*. 2019;43(11):e13002. DOI: 10.1111/jfbc.13002.
44. Lei G.-S., Zhang C., Cheng B.-H., Lee C.-H. Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10).
45. Li L., Zhang G.F., Lee K., Lopez R., Previs S.F., Willard B., McCullough A., Kasumov T. A Western diet induced NAFLD in LDLR(-) mice is associated with reduced hepatic glutathione synthesis. *Free Radic Biol. Med*. 2016;96:13–21.
46. Lim J.C., Grey A.C., Zahraei A., Donaldson P.J. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(8):1031–1042. DOI: 10.1111/ceo.13801.
47. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res*. 1994;54:1969S–1975S.
48. Meister A. On the discovery of glutathione. *Trends Biochem Sci*. 1988;13(5):185–8. DOI: 10.1016/0968-0004(88)90148-x.
49. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*. 2019;11(9):2073. DOI: 10.3390/nu11092073.
50. Moine L., Rivoira M., Díaz de Barboza G., Pérez A., Tolosa de Talamoni N. Glutathione depleting drugs, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):4979–4988. DOI: 10.3748/wjg.v24.i44.4979.
51. Nguyen D., Samson S.L., Reddy V.T., Gonzalez E.V., Sekhar R.V. Impaired mitochondrial fatty acid oxidation and insulin resistance in aging: novel protective role of glutathione. *Aging Cell*. 2013;12(3):415–425.
52. Nie T., Zou W., Meng Z., Wang L., Ying T., Cai X., Wu J., Zheng Y., Hu B. Bioactive Iridium Nanoclusters with Glutathione Depletion Ability for Enhanced Sonodynamic-Triggered Ferroptosis-Like Cancer Cell Death. *Adv Mater*. 2022;34(45).
53. Oestreicher J., Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport. *Biochem Cell Biol*. 2019;97(3):270–289. DOI: 10.1139/bcb-2018-0189.
54. Oliver J.M., Albertini D.F., Berlin R.D. Effects of glutathione-oxidizing agents on microtubule assembly and microtubule-dependent surface properties of human neutrophils. *J Cell Biol*. 1976;71(3):921–932.
55. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Asp Med*. 2009;30:77–85.
56. Poornima K., Cariappa M., Asha K., Kedilaya H.P., Nandini M. Oxidant and antioxidant status in vegetarians and fish eaters. *Indian J. Clin. Biochem*. 2003;18:197–205.
57. Razavi Zade M., Telkabadi M.H., Bahmani F., Salehi B., Farshbaf S., Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver Int*. 2016;36:563–571.
58. Richie J.P., Jr., Nichenametla S., Neidig W., Calcagnotto A., Haley J.S., Schell T.D., Muscat J.E. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur J Nutr*. 2015;54:251–263. DOI: 10.1007/s00394-014-0706-z.
59. Sekhar R.V., Patel S.G., Guthikonda A.P., Reid M., Balasubramanyam A., Taffet G.E., Jahoor F. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;94:847–853. DOI: 10.3945/ajcn.110.003483.
60. Schwartz J.L., Shklar G. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr. Cancer*. 1996;26:229–236.



61. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denisb F.M. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. *Redox Biol.* 2015;6:198–205.
62. Sengupta R., Coppo L., Mishra P., Holmgren A. Glutathione-glutaredoxin is an efficient electron donor system for mammalian p53R2-R1-dependent ribonucleotide reductase. *J Biol Chem.* 2019;294(34):12708–12716. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008752.
63. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I., Kitazono T., Tanizaki Y., Kubo M., Ueno H., Ibayashi S., Fujishima M., Iida M. Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population: The Hisayama study. *Stroke.* 2004;35:2072–2077.
64. Short S., Merkel B.J., Caffrey R., McCoy K.L. Defective antigen processing correlates with a low level of intracellular glutathione. *Eur J Immunol.* 1996;26(12):3015–3020.
65. Sido B., Braunstein J., Breitzkreutz R., Herfarth C., Meuer S.C. Thiol-mediated redox regulation of intestinal lamina propria T lymphocytes. *J Exp Med.* 2000;192(6):907–912.
66. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G.P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants.* 2020;9:624. DOI: 10.3390/antiox9070624.
67. Stewart A.N., Glaser E.P., Mott C.A., Bailey W.M., Sullivan P.G., Patel S.P., Gensel J.C. Advanced Age and Neurotrauma Diminish Glutathione and Impair Antioxidant Defense after Spinal Cord Injury. *J. Neurotrauma.* 2022;39(15-16):1075–1089.
68. Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer.* 2015;14(1):48. DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
69. Witschi A., Reddy S., Stofer B., Lauterburg B.H. The systemic availability of oral glutathione. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;43:667–669.



DOI: 10.56871/RBR.2024.38.52.011
УДК 616-005.1-08+612.112+616.151.5+616.155

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ЛЕКЦИЯ)

© Михаил Маркович Забежинский, Лев Дмитриевич Балашов,
Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова

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

Контактная информация: Михаил Маркович Забежинский — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4028-5197> SPIN: 7052-4730

Для цитирования: Забежинский М.М., Балашов Л.Д., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Патология системы гемостаза (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 96–108. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.38.52.011>

Поступила: 21.02.2024

Одобрена: 08.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Механизмы развития многих весьма распространенных заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, опухоли, инфекционная патология и др.) связаны с патологическими изменениями в системе гемостаза. Понимание патофизиологии этих нарушений лежит в основе правильной диагностики и эффективного лечения. В данной лекции, предназначенной для студентов медицинских вузов и врачей различных специальностей, кратко изложены базовые представления о структурных компонентах и механизмах функционирования системы гемостаза, представлены основные группы гемостазопатий, описаны виды, причины и механизмы развития геморрагических диатезов, тромбофилических синдромов, тромбогеморрагического синдрома.

Ключевые слова: гемостаз, геморрагический синдром, тромбофилический синдром, тромбогеморрагический синдром

PATHOPHYSIOLOGY OF HEMOSTASIS (LECTURE)

© Mikhail M. Zabzhinsky, Lev D. Balashov, Sarng S. Purveev, Anna N. Kosova

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

Contact information: Mikhail M. Zabzhinsky — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology with the course of Immunopathology. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4028-5197> SPIN: 7052-4730

For citation: Zabzhinsky MM, Balashov LD, Purveev SS, Kosova AN. Pathophysiology of hemostasis (lecture). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):96-108. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.38.52.011>

Received: 21.02.2024

Revised: 08.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The mechanisms of development of many very common diseases (myocardial infarction, stroke, tumors, infectious pathology, and others) are associated with pathological changes in the hemostasis system. Understanding the pathophysiology of these changes is at the heart of proper diagnosis and effective treatment. This lecture, intended for medical students and doctors of various specialties, briefly summarizes the basic ideas about the structural components and mechanisms of the hemostasis system, presents the main groups of hemostasiopathies, describes the types, causes and mechanisms of the development of hemorrhagic diathesis, thrombophilic syndromes, thrombohemorrhagic syndrome.

Keywords: hemostasis, hemorrhagic syndrome, thrombophilic syndrome, thrombohemorrhagic syndrome

Патология системы гемостаза играет важную роль в механизмах развития многих весьма распространенных заболеваний, в том числе являющихся наиболее частыми причинами смерти населения во всем мире, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, сахарный диабет, опухоли, ин-

фекционные болезни, травмы, акушерско-гинекологическая патология, аутоиммунные заболевания, геморрагические диатезы и др. При всех видах шока также неизбежно возникают нарушения в системе гемостаза. Тромбоземболические осложнения — одно из тяжелых последствий гемостазопатий — яв-



ляются непосредственными причинами смерти в 25% случаев летальных исходов в мире [30, 31]. Распространенность и значимость гемостазапатий создает необходимость формирования у студентов медицинских вузов и врачей различных клинических специальностей корректных, основанных на современных научных данных, базовых представлений о структурных компонентах, функциях, возможных патологиях системы гемостаза, причинах и механизмах их развития и последствиях.

КРАТКИЙ ОЧЕРК ФИЗИОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Понять патологию системы гемостаза можно только на основе знаний о ее нормальной физиологии. Согласно современным представлениям, система гемостаза — это совокупность структурных компонентов (так называемых звеньев) и тонко сбалансированных, частично антагонистических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки, локальный и обратимый характер тромбоза и жидкое состояние крови и целостность кровеносных сосудов вне повреждения [17, 18, 22, 23, 40]. Обеспечивая текучесть крови и целостность сосудистого русла, регулируя агрегатное состояние крови [14], система гемостаза формирует динамическое пространство внутренней среды организма, во многом обуславливая гомеостаз. При повреждении сосудистой стенки, изменении состава крови, нарушении характера кровотока (классическая триада Вирхова, определяющая условия тромбообразования) в системе гемостаза активируются механизмы тромбообразования, направленные на остановку кровотечения и локализацию патологического процесса. Эти же механизмы обеспечивают формирование барьера вокруг очага воспаления, а также участвуют в реакциях неспецифической защиты и в механизмах восстановления поврежденной ткани. Недостаточность или избыточность этих механизмов в условиях патологии может приводить соответственно к развитию геморрагических и тромбофилических синдромов.

Основными структурными компонентами системы гемостаза являются три звена: сосудистое, клеточное и плазменное. Все три звена теснейшим образом взаимодействуют между собой, обеспечивая баланс между механизмами тромборезистентности и процессами тромбообразования. В сосудистом звене ключевую роль играют клетки эндотелия, выстилающие сосудистое русло изнутри и представляющие, благодаря широкому спектру синтезируемых ими биологически активных веществ, гигантский эндокринный, паракринный и аутокринный орган человеческого организма, регулирующий активность тромбоцитов и лейкоцитов, тонус и проницаемость сосудов, активность свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем [2, 18]. В физиологических условиях интактный эндотелий обеспечивает так называемую тромборезистентность, продуцируя антиагреганты — NO, Pgl₂ (простациклин), ЭФР (эндотелиальный фактор релаксации); антикоагулянты — гликозаминогликаны

(гепаран-сульфат, дерматан-сульфат и др.), тромбомодулин, ИПТФ (ингибитор пути тканевого фактора); активаторы фибринолиза — t-PA (тканевой активатор плазминогена) и u-PA (урокиназный активатор плазминогена). При повреждении экзо- и эндогенными факторами сосудистая стенка реагирует незамедлительным спазмом и превращается в мощную тромбогенную поверхность, активирующую тромбоциты и каскад коагуляции. Поврежденный эндотелий начинает вырабатывать: вазоконстрикторы — эндотелин-1; агреганты — ФАТ (фактор активации тромбоцитов); ФВ (фактор фон Виллебранда) — адаптер адгезии тромбоцитов к обнажившемуся в результате повреждения субэндотелиальному коллагену; ТФ (тканевой фактор), запускающий каскад коагуляции (вырабатывается прежде всего субэндотелиальными гладкомышечными клетками и фибробластами); ИТАП-1 и ИТАП-2 (ингибиторы тканевого активатора плазминогена), ограничивающие фибринолитическую активность в месте образования гемостатической пробки [1, 10, 11, 40].

Ключевым компонентом клеточного звена системы гемостаза являются тромбоциты. Они представляют собой самые маленькие, диаметром около 3 мкм, безъядерные клеточные элементы крови, образующиеся при фрагментации мегакариоцитов, локализованных в костном мозге и, как было показано в современных исследованиях, в микрососудах легких [19, 20, 29]. Количество тромбоцитов в периферической крови колеблется от 180 до 400×10⁹ в литре. Время их жизни в циркуляторном русле составляет 7–10 дней. Несмотря на отсутствие ядра и малые размеры, структура тромбоцитов весьма сложна и удивительно пластична, что вполне соответствует их многообразным функциям, к которым относится не только гемостатическая, но также и трофическая (прежде всего по отношению к сосудистой стенке), участие в иммунных реакциях, процессах ангиогенеза, регенерации [7, 19, 20, 25, 29, 32].

На поверхности тромбоцитов находится широкий набор рецепторов, весь спектр которых невозможно охарактеризовать в рамках данной лекции. Часть этих рецепторов экспрессируются и активируются при повреждении сосудистой стенки и обуславливают адгезию и агрегацию, то есть прилипание тромбоцитов к месту повреждения сосудистой стенки и слипание их между собой соответственно. Среди этих рецепторов особенно важен, в свете дальнейшего разговора о дефектах системы гемостаза, трансмембранный рецепторный комплекс GPIIb-V-IX (в среднем 25 000 таких комплексов имеется на мембране тромбоцита), взаимодействующий с фактором фон Виллебранда, играющим роль адаптера адгезии тромбоцитов к оголенному в результате повреждения субэндотелиальному коллагену, а также участвующим в активации тромбоцитов и в их взаимодействии с факторами свертывания фXI, фXII, ВМК (высокомолекулярный кининоген) фVIIa. Велика роль и гликопротеинового рецептора GPVI, обуславливающего непосредственное взаимодействие тромбоцитов с коллагеном (без посредников) на более поздних стадиях адгезии. В механизмах агрегации тромбоцитов ключевую роль играют интегриновые рецепторы GPIIb/IIIa (α_{IIb}β_{III}). Эти рецепторы

и к поврежденному эндотелию и способны высвобождать во внеклеточное пространство ядерный хроматин, формируя так называемые нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки (NET), активирующие коагуляцию. Этот интереснейший феномен был открыт в 2004 году Brinkman и соавт. и назван нетозом (Netosis) [34].

Эритроциты также важные участники клеточного звена системы гемостаза, во многом определяющие гемореологические свойства крови. Они способны формировать агрегаты с тромбоцитами, участвуя в формировании красных тромбов, высвобождать АДФ и ТхА₂, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, подавлять активность фибринолиза [41]. Механизмы участия клеточного и сосудистого звена в остановке кровотечения условно называют первичным сосудисто-тромбоцитарным гемостазом.

К плазменному звену системы гемостаза относят компоненты свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Компоненты свертывающей системы представлены так называемыми факторами свертывания —

сериновыми протеазами, каскадно активирующими друг друга, и их кофакторами. Со времени работ Morawitz (1905) в процессе коагуляции (свертывания) выделяют ряд ключевых стадий: высвобождение тканевого фактора (по старой терминологии тканевого тромбопластина), превращение активированным тромбопластином протромбина (фII) в тромбин (фIIa) в присутствии кальция, превращение фибриногена (фI) в фибрин (фIa) под действием тромбина. Каскадная модель коагуляции, сформировавшаяся в 60-е годы XX века, более детально характеризует стадии этого процесса и разграничивает так называемые внутренний (все компоненты которого присутствуют в кровотоке) и внешний (активирующийся поступающим извне ТФ) пути образования протромбиназного комплекса (рис. 2). Эта модель вполне подходит для описания процесса свертывания крови *in vitro*, в частности в ходе постановки лабораторных тестов, например ПВ (протромбинового времени) и АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), в связи с чем актуальна и по сей день.

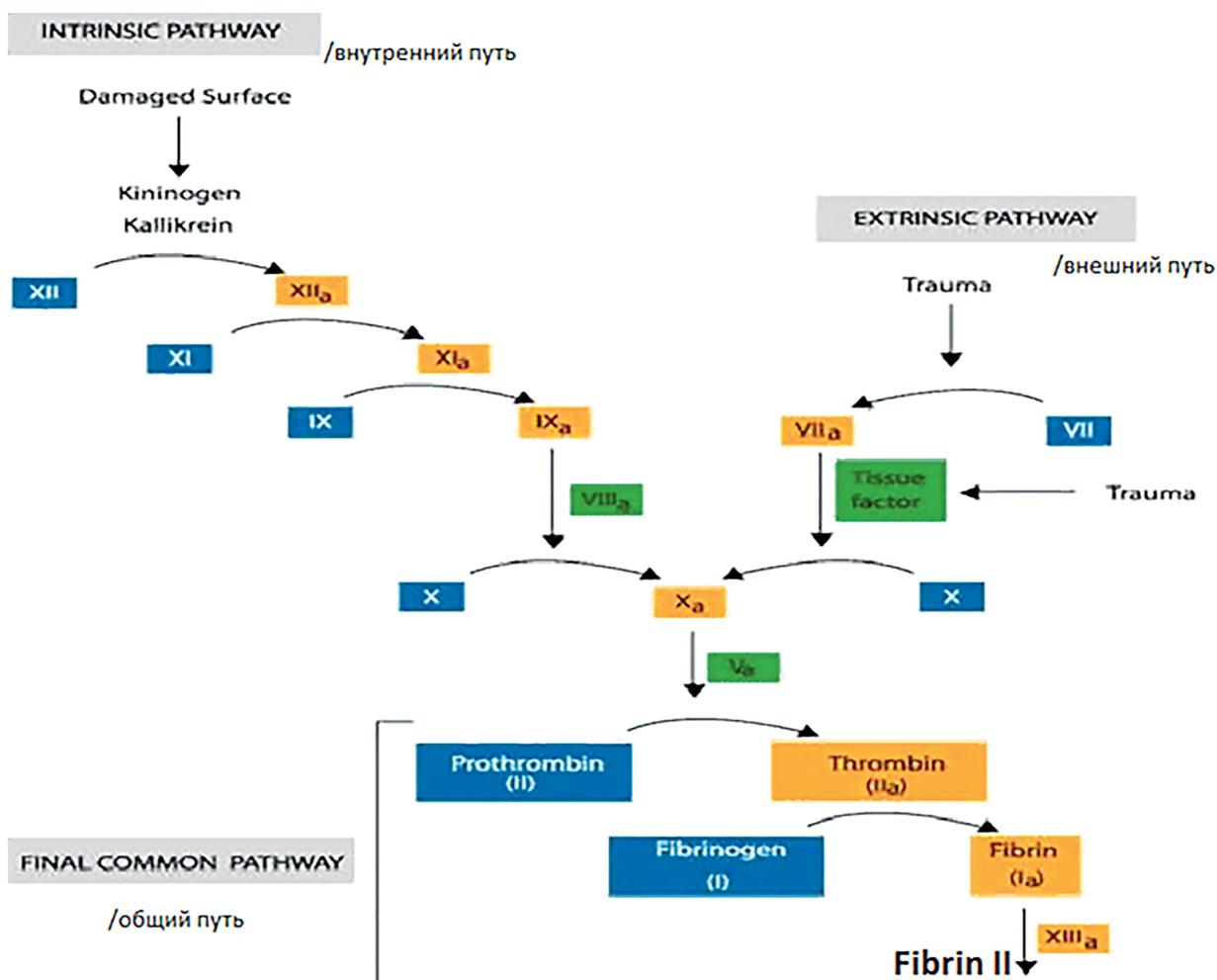


Рис. 2. Каскадная модель коагуляции [23]
 Fig. 2 Cascade coagulation model [23]

ный протеин, присутствующий на эндотелиальных клетках. Тромбомодулин образует комплекс с тромбином, который активирует протеин С, связанный с соответствующим рецептором на эндотелии. Таким образом, тромбин используется в данном случае как активатор одного из важных компонентов противосвертывающей системы [40].

Обратимый характер тромбоза обеспечивается фибринолитической системой. Ключевым компонентом этой системы является плазмин (фибринолизин), образующийся из плазминогена. Превращение плазминогена в плазмин катализируется активаторами плазминогена, среди которых наибольшее значение придают тканевым активаторам плазминогена (t-PA, u-PA) продуцируемым эндотелием, моноцитами, мегакариоцитами. Плазмин расщепляет фибрин и фибриноген, в результате чего образуются ПДФ (продукты деградации фибрина и фибриногена), часть из которых обладает свойствами вторичных антикоагулянтов и антитромботиков, в частности фрагмент Y конкурентно ингибирует тромбин, фрагменты D и E тормозят агрегацию тромбоцитов. Плазмин способен расщеплять и целый ряд факторов свертывания: V, VIII, XI, XII, XIII, ФВ. Процесс образования плазмينا уравнивается целым рядом ингибиторов. К ним относятся ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП-1, ИАП-2, ИАП-3), образующиеся в эндотелии, гладкомышечных клетках, тромбоцитах, и ингибиторы непосредственно самого плазмينا, важнейшим из которых является α_2 -антиплазмин, продуцируемый печенью [23].

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОСТАЗОПАТИЙ. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ГЕМОСТАЗОПАТИЙ

В системе гемостаза благодаря механизмам сдержек и противовесов в физиологических условиях поддерживается динамический баланс между механизмами, участвующими в остановке кровотечения (первичный и вторичный гемостаз), и механизмами, обуславливающими тромборезистентность (назовем их условно антигемостаз). Нарушение этого баланса и лежит в основе гемостазапатий. Принципиально можно выделить три варианта нарушений баланса в системе гемостаза. Первый вариант представлен состояниями, при которых механизмы остановки кровотечения по разным причинам оказываются недостаточными по отношению к механизмам тромборезистентности. Результатом такого дисбаланса является склонность к повышенной кровоточивости — геморрагические диатезы — I группа гемостазапатий. Второй вариант представлен большой группой наследственных и приобретенных расстройств, при которых механизмы тромбообразования преобладают над механизмами тромборезистентности. Такие состояния, характеризующиеся повышенной склонностью к тромбообразованию, называют тромбофилическими синдромами. Если бы система гемостаза была статической, то варианты гемостазапатий этим бы и исчерпывались. Однако в условиях динамической системы возможен третий вариант

дисбаланса, своего рода «качели», при котором на первой фазе баланс патологически смещается в сторону механизмов тромбообразования с избыточным неконтролируемым генерализованным образованием тромбов в сосудах различных областей, а на второй фазе наблюдается смещение равновесия в противоположном направлении с развитием патологического дефицита (в результате избыточного потребления) тромбоцитов, факторов свертывания, вследствие чего у пациента наблюдается повышенная кровоточивость (рис. 3). Общее название III группы гемостазапатий — тромбогеморрагический синдром. Наиболее частым примером этого варианта гемостазапатий является ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Рассмотрим несколько подробнее каждую из вышеперечисленных основных трех групп гемостазапатий.

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Геморрагические диатезы характеризуются повышенной склонностью к кровотечениям и могут развиваться в результате патологических дефектов в различных звеньях системы гемостаза: сосудистом, клеточном и плазменном. Геморрагические диатезы, обусловленные дефектами сосудистого звена, называют вазопатиями, клеточного звена — тромбоцитопатиями и тромбоцитопениями, плазменного звена — коагулопатиями. По этиологии три вышеназванные вида геморрагических диатезов могут быть наследственными и приобретенными. В рамках одной лекции невозможно подробно описать причины и механизмы всех заболеваний, характеризующихся повышенной кровоточивостью. Остается возможность охарактеризовать некоторые наиболее актуальные механизмы поражения сосудов, тромбоцитов, свертывающей системы крови.

Среди механизмов, повреждающих сосудистую стенку и лежащих в основе геморрагических васкулитов, распространены иммунопатологические. В результате действия провоцирующих факторов — бактериальных, вирусных, лекарственных антигенов — в организме предрасположенных больных формируются иммунные комплексы, откладывающиеся в микрососудах кожи, почек, желудочно-кишечного тракта и других областей. Иммунные комплексы способны активировать систему комплемента и вызывать воспаление сосудистой стенки с развитием кровоточивости. Именно эти механизмы лежат в основе весьма распространенной у детей болезни Шенлейна-Геноха (инфекционно-аллергический капилляротоксикоз), клинически проявляющейся пурпурой — диффузной, мелкоочечной, геморрагической сыпью. Наряду с сосудах кожи может поражаться микроциркуляторное русло почек, желудочно-кишечного тракта, околосуставных областей [28].

Кроме иммунопатологических механизмов к повреждению сосудистой стенки может приводить и целый ряд других факторов: повышение кровяного давления, нарушение метаболизма, прямое повреждающее действие токсинов, инфек-

ционных агентов, лекарств, дефицит витаминов, в частности дефицит витамина С (цинга, или скорбут). Витамин С необходим для посттрансляционной модификации коллагена (гидроксилирования пролина и лизина). Коллаген играет важную роль во взаимодействии тромбоцитов с сосудистой стенкой в ходе так называемого сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Дефект коллагена приводит к повышенной кровоточивости.

Наследственные дефекты коллагена при синдроме Элерса–Данло и синдроме Марфана также могут сопровождаться склонностью к кровотечениям. Наиболее распространенной наследственной вазопатией, сопровождающейся геморрагическим синдромом, является болезнь Ослера–Вебера–Рендю (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) [23, 27]. В основе заболевания в подавляющем большинстве случаев лежит дефект генов, расположенных в хромосомах 9 и 12, кодирующих гликопротеин мембраны эндотелия эндоглин (1-й тип) и белок ACVRL 1 (ранее ALK-1) (2-й тип), которые участвуют во взаимодействии с ТФР β (трансформирующий фактор роста β). В результате у больных наблюдаются дефекты сосудистой стенки с дилатацией капилляров и венул, образованием телеангиэктазий, артериовенозных шунтов, высоким риском разрыва сосудистой стенки и кровотечений. У большинства пациентов (90% случаев) наблюдаются носовые кровотечения из патологически расширенных дефектных сосудов слизистой оболочки носа. Кроме того, могут поражаться сосуды кожи (75%), легких (33–50%), печени (30%), желудочно-кишечного тракта (15%), центральной нервной системы (5–23%) [24].

Дефицит количества (тромбоцитопения) и дефекты качества (тромбоцитопатии) тромбоцитов лежат в основе большинства геморрагических диатезов (до 80%, по данным Баркагана З.С.) [3]. Принципиально тромбоцитопении могут возникнуть в результате повышенного разрушения тромбоцитов и/или их предшественников — мегакариоцитов, повышенного потребления тромбоцитов в ходе тромбообразования, снижения продукции тромбоцитов в костном мозге (например, при апластической анемии), кровопотери, секвестрации тромбоцитов в селезенке [23].

Наиболее распространенными являются тромбоцитопении разрушения, обусловленные иммунопатологическими механизмами. У взрослых наиболее типичной формой иммунопатологической тромбоцитопении является болезнь Верльгофа (хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура), чаще поражающая женщин 20–30 лет. По сути, болезнь Верльгофа является аутоиммунным заболеванием, когда в организме пациентов по не вполне понятным причинам образуются антитела к нормальным антигенам на поверхности тромбоцитов, в частности к рецепторам агрегации GPIIb/IIIa. Помеченные антителами тромбоциты элиминируются в селезенке, возникает тяжелая тромбоцитопения (менее $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$), сопровождающаяся носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, меноррагиями, петехиями и экхимозами на коже.

У детей также нередко встречается иммунная тромбоцитопения, возникающая часто после перенесенных вирусных

инфекций (краснуха, ветряная оспа, грипп), вакцинации, приема лекарственных препаратов (хинин, хинидин, препараты золота, гепарин). В отличие от болезни Верльгофа, в данном случае в организме больного ребенка вырабатываются антитела против вирусных и других гетероантигенов, адсорбированных на поверхности тромбоцитов. Поскольку антигены вирусов со временем элиминируются, иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей в 80% случаев проходит спонтанно в течение 2 месяцев [23]. Иммунные тромбоцитопении могут возникнуть и внутриутробно у ребенка при антигенной несовместимости тромбоцитов матери и плода (изоиммунный вариант) или у матери с болезнью Верльгофа (трансиммунный вариант).

Важными механизмами тромбоцитопатий являются наследственные дефекты тех или иных структурных компонентов, участвующих в тромбоцитарном гемостазе. Учитывая сложность строения тромбоцитов, наблюдается достаточно большое разнообразие наследственных дефектов. Самым распространенным наследственным заболеванием, приводящим к расстройству не только тромбоцитарного, но и коагуляционного гемостаза, является болезнь Виллебранда. В основе этого заболевания лежат дефекты гена, расположенного в хромосоме 12 и кодирующего ФВ. ФВ синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, имеет сложное мультимерное строение и участвует в процессах начальной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену, играя роль адаптера и взаимодействуя, с одной стороны, с коллагеном, с другой — с рецепторами GPIb-V-IX на поверхности тромбоцитов. Кроме того, ФВ связывается с циркулирующим фактором VIII, стабилизируя его и локализуя в месте активации механизмов остановки кровотечения. При разных формах болезни Виллебранда возможны снижение общего количества ФВ (встречается в 70%) или качественные дефекты различных доменов ФВ, обуславливающие разнообразные соотношения нарушения тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. По сути, этот вариант геморрагического диатеза является комбинированным с элементами вазопатии, тромбоцитопатии, коагулопатии [3, 6, 22, 23].

Из интересных наследственных тромбоцитопатий нужно отметить синдром Бернара–Сулье, характеризующийся дефектом рецепторов адгезии — GPIb-V-IX, и тромбастению Гланцмана, вызванную дефектом рецепторов агрегации — GPIIb/IIIa. Описаны наследственные дефекты и дефицит α -гранул (синдром серых тромбоцитов), дефицит плотных гранул (при синдромах Германского–Пудлака, Чедиака–Хигаси, Грисцелли), дефекты фосфолипидов мембраны тромбоцитов (синдром Скотт) и др. [26, 35].

Приобретенные тромбоцитопатии могут возникать на фоне уремии, парапротеинемий, приема лекарственных препаратов. Классическим примером является тромбоцитопатия, вызванная приемом аспирина. Аспирин блокирует ЦОГ (циклооксигеназу), вследствие чего снижается синтез ТхА₂ в тромбоцитах, что в свою очередь приводит к снижению секреции содержимого гранул тромбоцитов и к снижению агрегации.

Поражения свертывающей системы крови — коагулопатии — обусловлены прежде всего наследственным и приобретенным дефицитом факторов свертывания или нарушением их активности. Среди наследственных коагулопатий наиболее часто встречаются, наряду с уже упомянутой выше болезнью Виллебранда, гемофилии А и В, характеризующиеся дефицитом и/или нарушением активности VIII и IX факторов свертывания соответственно. Обе гемофилии наследуются по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и клинически проявляются весьма характерным гематомным типом кровоточивости с преобладанием кровоизлияний в крупные суставы конечностей (гематрозы), под кожу и в мышцы [3].

Одной из наиболее частых причин приобретенных коагулопатий является дефицит витамина К. Этот витамин относится к жирорастворимым, поступает в организм с пищей (зелень, овощи, говяжья печень, куриное мясо), а также образуется нормальной микрофлорой кишечника. Он необходим для образования активных факторов свертывания X, IX, VII, II, а также активации антикоагулянтов протеинов С и S. Механизм витамин К зависимой активации заключается в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты этих белков, что необходимо для их связывания с Ca и фосфолипидами мембраны тромбоцитов и эндотелия. Недостаток витамина К в организме пациента может быть связан с энтеропатиями и кишечным дисбактериозом, нарушением желчеотделения и болезнями печени и поджелудочной железы, лечением антикоагулянтами непрямого действия [22].

Поражения печени — вторая наиболее значимая причина приобретенных коагулопатий. Поскольку в печени синтезируется большинство факторов коагуляции, гепатопатии могут приводить к дефициту не только К-витаминзависимых факторов, но и целого ряда других — V, I, XI, XIII.

Наряду с поражением свертывающей системы крови к повышенной кровоточивости могут привести наследственные и приобретенные дефекты фибринолитической системы, в частности наследственный дефицит α_2 -антиплазмина, избыточное образование активаторов плазминогена, недостаточность инактивации активаторов плазминогена [23].

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Тромбофилии — наследственные и приобретенные нарушения системы гемостаза, характеризующиеся предрасположенностью к избыточному, рецидивирующему тромбообразованию, которое может осложняться обтурацией сосудов с развитием ишемии и инфарктов органов (если тромбоз произошел в артериальном русле) и венозного застоя (если тромбоз произошел в венах), а также тромбоэмболией, в том числе наиболее грозным ее вариантом — тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Для понимания механизмов тромбофилий непреходящее значение имеет так называемая триада Вирхова, сформулированная еще в XIX веке. Согласно этой триаде для запуска процесса тромбообразования необ-

ходимо наличие хотя бы одного из трех условий: повреждение сосудистой стенки, изменение состава крови и изменение характера кровотока. В основе механизмов тромбофилий всегда лежит действие одного или нескольких факторов из этой триады. Видный отечественный исследователь гемостазопатий З.С. Баркаган в зависимости от причин и механизмов выделяет 10 групп тромбофилических синдромов [4].

В первую группу включены так называемые гемореологические формы, при которых склонность к тромбообразованию обусловлена сгущением крови, как это бывает, например, при истинной полицитемии.

Во вторую группу включены тромбофилии, вызванные увеличением количества тромбоцитов и/или повышением их адгезивных и агрегационных способностей. Увеличение количества тромбоцитов — тромбоцитоз — может быть первичным (эссенциальный тромбоцитоз) и вторичным реактивным, например при острых и хронических инфекциях. Повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов может быть наследственным (синдром «вязких» тромбоцитов) и приобретенным (при сахарном диабете). Адгезия и агрегация тромбоцитов может повышаться и вследствие гиперпродукции или недостаточной деградации ФВ [8].

В третью группу вошли формы, обусловленные наследственным и приобретенным дефицитом антикоагулянтов: АТ (антитромбина), протеинов С и S, ИПТФ.

К четвертой группе относят формы, обусловленные гиперпродукцией и аномалиями факторов свертывания. Среди этих видов патологии наиболее часто встречается так называемая мутация Лейден — наследственная аномалия V фактора, при которой он становится резистентен к ингибирующему действию протеина С, вследствие чего патологически усиливается каскад коагуляции [27]. На втором месте по частоте стоит наследственно обусловленный избыточный синтез II фактора свертывания — протромбина.

В пятую группу тромбофилий З.С. Баркаган включил патологии системы гемостаза, обусловленные наследственным и приобретенным снижением фибринолиза, вызванным недостаточной продукцией эндотелием ТАП или повышенной продукцией ИТАП.

К шестой группе относят метаболические тромбофилии, возникающие при атеросклерозе, сахарном диабете, гипергомоцистеинемии. Здесь ведущим механизмом является дисфункция эндотелия, сопровождающаяся снижением его тромборезистентности [5, 18].

В седьмую группу включены аутоиммунные тромбофилии, среди которых ведущее место занимает антифосфолипидный синдром. Этот синдром встречается при системной красной волчанке, хронических вирусных инфекциях, лимфомах и характеризуется образованием в организме пациентов большого количества аутоантител к фосфолипидам мембран клеток эндотелия, активированных тромбоцитов, моноцитов. В результате возникает дисбаланс в системе гемостаза, в 75% случаев проявляющийся тромбофилией, в 25% — повышенной кровоточивостью.

К восьмой группе относят паранеопластические тромбофилии, сопровождающие онкологические заболевания. В патогенезе паранеопластических тромбофилий важную роль играют механизмы, связанные с нарушением опухолевыми клетками структурной и функциональной целостности эндотелия; активацией опухолевыми клетками тромбоцитов; повышенным синтезом опухолью прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза; прокоагулянтной активностью присутствующих в зоне опухоли макрофагов [13].

В девятую группу включены ятрогенные тромбофилии, например вызванные приемом гормональных контрацептивов. Эстрогены, входящие в состав этих препаратов, увеличивают синтез целого ряда факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI) [15].

В десятую группу вошли тромбофилии, возникшие при сочетании нескольких из вышеназванных нарушений. Например, прием гормональных контрацептивов пациенткой с мутацией Лейдена повышает риск венозного тромбоза в 30–35 раз, тогда как сама по себе мутация Лейдена повышает риск тромбоза в 3–7 раз [15, 27].

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В изучении тромбгеморрагического синдрома приоритет принадлежит отечественным исследователям, прежде всего М.С. Мачабели с коллегами и последователями, проделавшими, начиная с 60-х годов XX века, огромную работу по расшифровке его механизмов и в полной мере оценившими общебиологическое и общемедицинское значение этого патологического процесса [3, 14].

Тромбгеморрагический синдром представлен в клинической практике целым рядом патологий, в первую очередь ДВС-синдромом, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой, гемолитико-уремическим синдромом, гепарин-индуцированной тромбоцитической тромбоцитопенией и др. Некоторые заболевания, отнесенные в данной лекции к другим видам гемостазопатий, например болезнь Шенлейна–Геноха и паранеопластические тромбофилии, по своему патогенезу также тяготеют к тромбгеморрагическому синдрому [22, 27].

Тромбгеморрагический синдром характеризуется фазным тотальным динамическим дисбалансом во всех звеньях системы гемостаза, который можно уподобить раскачиванию качелей (маятника), когда все попытки организма (а иногда и лечащего врача) стабилизировать ситуацию в большинстве случаев приводят к еще большей амплитуде раскачивания (рис. 4).

Пусковым механизмом тромбгеморрагического синдрома является гиперактивация экзо- и эндогенными факторами одного из звеньев системы гемостаза (коагуляционного, тромбоцитарного, сосудистого), приводящая к распространенному, нелокальному, неконтролируемому тромбообразованию. При этом естественные эндогенные механизмы (тромборезистентность сосудистой стенки, ингибиторы свертывания, фибринолитическая система), обеспечивающие локальный и обратимый характер тромбоза, оказываются несостоятельными. Избыточное распространенное тромбообразование приводит к характерным последствиям — ишемическим повреждениям различных органов, полиорганной недостаточности. В последующем механизмы тромбообразования истощаются, возникает так называемая коагулопатия потребления, характеризующаяся тромбоцитопенией, дефицитом факторов



Рис. 4. Дисбаланс в системе гемостаза при тромбгеморрагическом синдроме
Fig. 4. Imbalance in the hemostasis system in thrombohemorrhagic syndrome

свертывания, активацией фибринолитической системы и клинически проявляющаяся кровоточивостью. Такова общая картина тромбгеморрагического синдрома [3].

С точки зрения клинической практики наиболее актуальным и распространенным вариантом тромбгеморрагического синдрома является ДВС-синдром, который всегда вторичен и может развиваться как осложнение широкого круга заболеваний: сепсиса (прежде всего, вызванного грамотрицательными бактериями), целого ряда вирусных инфекций (включая COVID-19); травм, ожогов, хирургических операций, синдрома длительного раздавливания, массивного гемолиза, панкреатита, солидных опухолей, острого промиелоцитарного лейкоза, акушерской патологии (преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода), при всех видах шока, при укусах ядовитых змей. Все вышеназванные заболевания характеризуются поступлением в кровь большого количества прокоагулянтов, прежде всего ТФ, что приводит к гиперкоагуляции с генерацией избыточного количества тромбина, активацией тромбоцитов, продукцией фибрина и образованием в сосудах микроциркуляторного русла различных областей большого количества тромбов [3, 9, 36, 37]. Условно выделяют четыре стадии ДВС-синдрома: I стадия — гиперкоагуляции и активации тромбоцитов; II стадия — переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией; III стадия — глубокой гипокоагуляции, обусловленной потреблением факторов свертывания и тромбоцитов; IV — восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений) [3, 14]. Течение ДВС-синдрома достаточно разнообразно и может быть как острым, так и хроническим рецидивирующим. Последствия в основном сводятся к развитию тяжелой полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, надпочечниковой, печеночной) с преобладанием поражений различных органов в зависимости от особенностей основного заболевания.

Лечение ДВС-синдрома — одна из сложнейших и до сих пор до конца не решенных проблем. Врачу-клиницисту очень важно понимать динамический, стадийный характер тромбгеморрагического синдрома. Как при раскачивании качелей одно и то же по величине и направлению воздействие, произведенное в разное время, может либо увеличить амплитуду раскачивания, либо уменьшить, так и при лечении ДВС введение одного и того же лекарственного препарата может оказать благотворное воздействие при своевременном применении и пагубный разрушительный эффект — при несвоевременном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что с высокой вероятностью практически каждому клиницисту придется на практике столкнуться с необходимостью диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза. Успех лечения во многом будет зависеть от понимания врачом патофизиологии гемостазопатий.

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. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013;1:122–127. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endoteliya-v-mehanizmah-gemostaza>.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1988.
4. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Проблемы гематологии и переливания крови. 1996;3:5–15.
5. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. Российские биомедицинские исследования. 2022;1:44–59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protssessah>.
6. Грин Д., Ладлем К.А. Геморрагические заболевания и синдромы. Перевод с английского под ред. О.В. Сомоновой. Практическая медицина; 2014.
7. Горбачева И., Сычева Ю. Патология пародонта и артериальная гипертензия. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(3):59–68. DOI: 10.56871/UTJ.2023.14.31.006.
8. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015;1:54–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>.
9. Дондурей Е.А., Пшеничная К.И., Иванова И.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19. Педиатр. 2023;14(1):35–43. DOI: 10.17816/PED14135-43.

10. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). Бюл. физ. и пат. дых. 2018;68:107–116. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endoteliya-v-organizme-i-universalnye-mehanizmy-izmeneniya-ego-aktivnosti-obzor-literatury>.
11. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Турова А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования. 2011;11(3):611–617. URL: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=29285>.
12. Латыпов И., Пюрвеев С., Некрасов М., Деданишвили Н., Тагиров Н. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции. Russian Biomedical Research. 2024;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008.
13. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Карапетян Л.Г., Солопова А.Г. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных. Ж. акуш. и жен. болезн. 2012;6:3–17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-i-problemy-profilaktiki-trombozov-u-onkologicheskikh-bolnyh>.
14. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. Ж. Проблемы гематологии и переливания крови. 1981;1:48–54.
15. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Аккер Л.В. Роль тромбогенных ДНК-полиморфизмов в выборе метода контрацепции. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009;7:239–248. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombogennyh-dnk-polimorfizmov-v-vybore-metoda-kontratsepsii>.
16. Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. Онкогематология. 2014;2:65–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-i-gemostaz>.
17. Патфизиология. Учебник: в 2 т. Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009;2.
18. Васильев А.Г., Власов Т.Д., Галагудза М.М., ред. Патфизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СПбГПМУ;2023.
19. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018;6:785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak>.
20. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. Медицинская иммунология. 2019;1:9–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-2-trombotsity-kak-uchastniki-immunnyh-reaktsiy>.
21. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. Медицинский Совет. 2019;16:66–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-sistemu-gemostaza-kletchnaya-teoriya>.
22. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медвузов. Издание 5-е. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015.
23. Шиффман Ф.Дж. Патфизиология крови. Пер. с англ. Н.Б.Серебряная, В.И.Соловьев. М.: БИНОМ; 2020.
24. Щеглов Д.В., Носенко Н.Н., Конотопчик С.В., Чебанюк С.В. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, или болезнь Ослера-Рендю-Вебера. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія. 2016;1(15):73–86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemorragicheskaya-teleangiektaziya-ili-bolezn-oslera-rendyu-vebera>.
25. Якименко А.О., Свешникова А.Н., Артеменко Е.О., Пантелеев М.А. Этот загадочный тромбоцит. Природа. 2014;2:3–9.
26. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M.G., Marchetti M., Alberio L. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. J Clin Med. 2021;10(5):894. DOI: 10.3390/jcm10050894.
27. Bick R.L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(2):125–35. DOI: 10.1177/107602960601200201.
28. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7(3):178–94. DOI: 10.1177/107602960100700302.
29. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x.
30. Hsu C., Hutt E., Bloomfield D.M., Gailani D., Weitz J.I. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):625–631. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
31. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: Lancet. 2013;381(9867):628.
32. Michelson A.D. Platelets. 3rd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2013.
33. Monroe D.M, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:41–48.
34. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. Blood. 2019;133(20):2186–2197. DOI: 10.1182/blood-2018-10-862243.
35. Nurden A., Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost. 2011;9(1):76–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04274.x.
36. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G.T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(9):8S–28S. DOI: 10.1177/1076029618806424.



37. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973–1986. DOI: 10.1182/blood.2020007208.
38. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miaskowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123–31. DOI: 10.1177/1043454206298693.
39. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
40. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
41. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271–282. DOI: 10.1111/jth.14360.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tehnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmakh gemostaza. [The role of endothelium in the mechanisms of hemostasis]. *Pediatr. Pediatrician*. 2013;1:122–127. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endoteliya-v-mekhanizmakh-gemostaza>.
3. Barkagan Z.S. Gemorragicheskiye zabolvaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: Meditsina Publ.; 1988. (in Russian).
4. Barkagan Z.S. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofilii. [Clinical and pathogenetic variants, nomenclature and basics of diagnosis of hemato-genous thrombophilias]. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1996;3:5–15. (in Russian).
5. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezhinskiy M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasil'yeva A.V., Pyurveyev S.S., Kosova A.N. Rol' narusheniy obmena gomotsisteina v patologicheskikh protsessakh. [The role of homocysteine metabolism disorders in pathological processes]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2022;1:44–59. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protsessakh>.
6. Grin D., Ladlem K.A. Gemorragicheskiye zabolvaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. *Perevod s angliyskogo pod red. O.V. Somonovoy. Prakticheskaya meditsina*; 2014. (in Russian).
7. Gorbacheva I., Sycheva Yu. Patologiya parodonta i arterial'naya gipertenziya. [Periodontal pathology and arterial hypertension]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2023;5(3):59–68. DOI: 10.56871/UTJ.2023.14.31.006. (in Russian).
8. Domina I.A., Kumsikova M.A., Panteleyev M.A. Trombotsitopatii. [Thrombocytopathies]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015;1:54–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopatii>. (in Russian).
9. Dondurej E.A., Pshenichnaja K.I., Ivanova I.A. Sostojanie sistemy gemostaza u detej s COVID-19. [The state of the hemostasis system in children with COVID-19]. *Pediatr*. 2023;14(1):35–43. DOI: 10.17816/PED14135-43. (in Russian).
10. Dorofiyenko N.N. Rol' sosudistogo endoteliya v organizme i universal'nyye mekhanizmy izmeneniya yego aktivnosti (obzor literatury). [The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changes in its activity (literature review)]. *Byul. fiz. i pat. dykh*. 2018;68:107–116. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endoteliya-v-organizme-i-universalnye-mekhanizmy-izmeneniya-ego-aktivnosti-obzor-literatury>. (in Russian).
11. Kade A.Kh., Zanin S.A., Gubareva Ye.A., Turovaya A.Yu., Bogdanova Yu.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N. Fiziologicheskiye funktsii sosudistogo endoteliya. [Physiological functions of the vascular endothelium]. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2011;11(3):611–617. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>. (in Russian).
12. Latypov I., Pyurveyev S., Nekrasov M., Dedanishvili N., Tagirov N. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmakh arterial'nogo tromboza. arterial'nyy tromboz pri novoy koronavirusnoy infektsii. [Modern ideas about the mechanisms of arterial thrombosis]. *Russian Biomedical Research*. 2024;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008. (in Russian).
13. Makatsariya A.D., Vorob'yev A.V., Karapetyan L.G., Solopova A.G. Trombofiliya i problemy profilaktiki trombozov u onkologicheskikh bol'nykh. [Thrombophilia and problems of thrombosis prevention in cancer patients]. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2012;6:3–17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-i-problemy-profilaktiki-trombozov-u-onkologicheskikh-bolnykh>. (in Russian).
14. Machabeli M.S. Trombogemorragicheskiy sindrom. [Thrombohemorrhagic syndrome]. *Zh. Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981;1:48–54. (in Russian).
15. Momot A.P., Nikolayeva M.G., Serdyuk G.V., Grigor'yeva Ye.Ye., Akker L.V. Rol' trombogennykh DNK-polimorfizmov v vybore metoda kontratsepsii. [The role of thrombogenic DNA polymorphisms in the choice of contraceptive method]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2009;7:239–248. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombogennykh-dnk-polimorfizmov-v-vybore-metoda-kontratsepsii>. (in Russian).
16. Panteleyev M.A., Sveshnikova A.N. Trombotsity i gemostaz. [Platelets and hemostasis]. *Onkogematologiya*. 2014;2:65–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-i-gemostaz>. (in Russian).
17. Patofiziologiya. [Pathophysiology]. *Uchebnik: v 2 t. Pod red. V.V. Novitskogo, Ye.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoy*. 4-ye izd., pererab. i dop. Moskva.: GEOTAR-Media Publ. 2009;2. (in Russian)
18. Vasil'yev A.G., Vlasov T.D., Galagudza M.M. red. Patofiziologiya. Tipovyye patologicheskiye protsessy i sostoyaniya. [Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions]. *Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.*; 2023. (in Russian).
19. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva Ye.Ye., Yakutseni P.P. Trombotsity kak aktivatory i regulatory vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiy. Chast' 1. Osnovnyye kharakteristiki trombotsitov kak vospalitel'nykh kletok. [Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics

- of platelets as inflammatory cells]. *Meditinskaya immunologiya*. 2018;6:785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak>. (in Russian).
20. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva Ye.Ye., Yakutseni P.P. Trombotsity kak aktivatory i regulyatory vospalitel'nykh i immunnykh reaktsiy. Chast' 2. Trombotsity kak uchastniki immunnykh reaktsiy. [Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Platelets as participants in immune reactions]. *Meditinskaya immunologiya*. 2019;1:9–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-2-trombotsity-kak-uchastniki-immunnyh-reaktsiy>. (in Russian).
 21. Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Sovremennyy vzglyad na sistemu gemostaza: kletchnaya teoriya. [Modern view of the hemostasis system: cellular theory]. *Meditinskiy Sovet*. 2019;16:66–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-sistemu-gemostaza-kletchnaya-teoriya>. (in Russian).
 22. Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya (s osnovami immunopatologii). [General pathophysiology (with the basics of immunopathology)]. *Uchebnik dlya studentov medVUZov. Izdaniye 5-ye. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2015*. (in Russian).
 23. Shiffman F.Dzh. Patofiziologiya krovi. [Pathophysiology of blood]. *Per. s angl. N.B.Serebryanaya, V.I.Solov'yev. Moskva: BINOM Publ.; 2020*. (in Russian).
 24. Shcheglov D.V., Nosenko N.N., Konotopchik S.V., Chebanyuk S.V. Nasledstvennaya gemorragicheskaya teleangiektaziya, ili bolezni Oslera-Rendyu-Vebera. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia, or Osler-Rendu-Weber disease]. *Ukrains'ka interventsiyna neyroradiologiya ta khirurgiya*. 2016;1(15):73–86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemorragicheskaya-teleangi-ektaziya-ili-bolezni-oslera-rendyu-vebera>. (in Russian).
 25. Yakimenko A.O., Sveshnikova A.N., Artemenko Ye.O., Panteleyev M.A. Etot zagadochnyy trombotsit. [This mysterious platelet]. *Priroda*. 2014;2:3–9. (in Russian).
 26. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M.G., Marchetti M., Alberio L. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. *J Clin Med*. 2021;10(5):894. DOI: 10.3390/jcm10050894.
 27. Bick R.L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(2):125–35. DOI: 10.1177/107602960601200201.
 28. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(3):178–94. DOI: 10.1177/107602960100700302.
 29. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195–198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x.
 30. Hsu C., Hutt E., Bloomfield D.M., Gailani D., Weitz J.I. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):625–631. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
 31. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628.
 32. Michelson A.D. Platelets. 3rd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press; 2013.
 33. Monroe D.M., Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:41–48.
 34. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood*. 2019;133(20):2186–2197. DOI: 10.1182/blood-2018-10-862243.
 35. Nurden A., Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):76–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04274.x.
 36. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E., Walborn A., Patel P., Fareed J., Elalamy I., Hoppensteadt D., Gerotziafas G.T. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):8S–28S. DOI: 10.1177/1076029618806424.
 37. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139(13):1973–1986. DOI: 10.1182/blood.202007208.
 38. Riddel J.P. Jr., Aouizerat B.E., Miasowski C., Lillicrap D.P. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123–31. DOI: 10.1177/1043454206298693.
 39. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733.
 40. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327–58. DOI: 10.1152/physrev.00016.2011.
 41. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):271–282. DOI: 10.1111/jth.14360.

DOI: 10.56871/RBR.2024.33.64.012
УДК 614.23+616+001.891+929

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ПАВЛОВИЧА АВЦЫНА

© Александр Николаевич Зубрицкий

Европейское общество патологии. Москва, Российская Федерация

Контактная информация: Александр Николаевич Зубрицкий — профессор. E-mail: zubr.alex2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6984-2343> SPIN: 6242-8839

Для цитирования: Зубрицкий А.Н. Памяти Александра Павловича Авцына // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 109–116. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.33.64.012>

Поступила: 07.03.2024

Одобрена: 22.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Статья посвящена жизни и профессиональной деятельности выдающегося советского ученого-патолога, академика АМН СССР, лауреата Государственной премии, премий имени И.В. Давыдовского, И.И. Мечникова и Московского общества испытателей природы, доктора медицинских наук, профессора Александра Павловича Авцына (13.09.1908–20.04.1993), родившегося в Москве в семье инженера и изобретателя. Трудовая жизнь Александра Павловича началась в 15-летнем возрасте, когда он работал в детских нейропсихиатрических лечебницах и одновременно учился в Московской средней школе, которую окончил в 1925 г. Будучи студентом 3-го курса и продолжая работать в патологоанатомических лабораториях, увлекся научной деятельностью, и в 1933 г. после успешного окончания 1-го Московского медицинского института имени И.М. Сеченова устроился работать в Институт нейропсихиатрической профилактики Наркомздрава РСФСР научным сотрудником под руководством проф. П.Е. Снесарева, где приступил к изучению гистопатологии нервной системы. В 1936 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1954 г. на материале, собранном во время Великой Отечественной войны, — докторскую диссертацию на тему «Патологическая анатомия сыпного тифа». Его научными интересами были вопросы военной и географической патологии, патологической анатомии инфекционных болезней, цитопатологии. Его отличали такие черты, как интеллигентность, обаятельность, остроумие, высочайший профессионализм, он был блестящим лектором, полемистом. С 1961 по 1988 гг. Александр Павлович основал, а затем был первым директором Института морфологии человека, на посту которого обосновал и развил такие научные направления, как географическая патология и цитофармакология, а с 1988 по 1993 гг. — был почетным советником директора этого института. Перу А.П. Авцына принадлежит более 250 научных работ, в том числе монографий и глав в руководствах. А.П. Авцын скончался на 85-м году жизни от острой коронарной недостаточности. Похоронен на Ваганьковском кладбище г. Москвы. Об этом и обо всем другом повествуется в представленной статье.

Ключевые слова: Александр Павлович Авцын, ученый-патолог

IN MEMORY OF ALEXANDER PAVLOVICH AVTSYN

© Alexander N. Zubritsky

European Society of Pathology, Moscow, Russian Federation

Contact information: Alexander N. Zubritsky — Professor. E-mail: zubr.alex2012@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6984-2343> SPIN: 6242-8839

For citation: Zubritsky AN. In memory of Alexander Pavlovich Avtsyn. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):109–116.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.33.64.012>

Received: 07.03.2024

Revised: 22.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The article is devoted to the life and professional activities of the outstanding Soviet scientist-pathologist, academician of the USSR Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize, prizes named after I.V. Davydovsky, I.I. Mechnikov and the Moscow Society of Nature Testers, Doctor of Medical Sciences, Professor

Alexander Pavlovich Avtsyn (13.09.1908–20.04.1993), born in Moscow into the family of an engineer and inventor. The working life of Alexander Pavlovich began at the age of 15, working in children's neuropsychiatric hospitals, while simultaneously studying at a Moscow secondary school, from which he graduated in 1925. As a 3rd year student and continuing to work in pathoanatomical laboratories, he became interested in scientific activities and in 1933, after successfully graduating from the 1st Moscow Medical Institute named after I.M. Sechenov, he got a job at the Institute of Neuropsychiatric Prevention of the People's Commissariat of Health of the RSFSR as a researcher under the guidance of Prof. P.E. Snesev, where began studying the histopathology of the nervous system. In 1936, he defended his PhD dissertation, and in 1954, based on the collected material during the Great Patriotic War, defended his doctoral dissertation on the topic "Pathological anatomy of typhus". His scientific interests were issues of military and geographical pathology, pathological anatomy of infectious diseases, and cytopathology. He was distinguished by such traits as intelligence, charm, wit, the highest professionalism, a brilliant lecturer, and a polemicist. From 1961 to 1988, Alexander Pavlovich was the founder and first director of the Institute of Human Morphology, in whose post he founded and developed such scientific directions as geographical pathology and cytopharmacology, and from 1988 to 1993, he was an honorary adviser to the director of this institute. A.P. Avtsyn wrote more than 250 scientific papers, including monographs and chapters in manuals. A.P. Avtsyn died at the 85th year of his life from acute coronary insufficiency. He was buried at the Vagankovsky cemetery in Moscow. This and everything else is described in the presented article.

Keywords: Alexander Pavlovich Avtsyn, scientist-pathologist

On September 13th, 2023 we have celebrated the 115th anniversary birth, and April 20 — the 30th anniversary of death to the outstanding Soviet scientist-pathologist, pathophysiological, neurohistologist, cytologist, educator and organizer, academician of the USSR Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize, prizes named after I.V. Davydovsky, I.I. Mechnikov and the Moscow Society of Nature Testers, Doctor of Medical Sciences, Professor Alexander Pavlovich Avtsyn [1] (Fig. 1, 2).

Alexander Pavlovich Avtsyn was born on September 13, 1908 in Moscow in the family of a talented engineer and inventor in the field of telephone business and electric motors Pavel Ivanovich (1919 death) and housewife Maria Alexandrovna (amazingly beautiful woman with kind eyes, 1889–1949) Avtsyn.

Sasha Avtsyn began his working life back in 1923 at the age of 15, giving lessons, working in kindergartens and children's neuropsychiatric hospitals, while simultaneously studying at Moscow

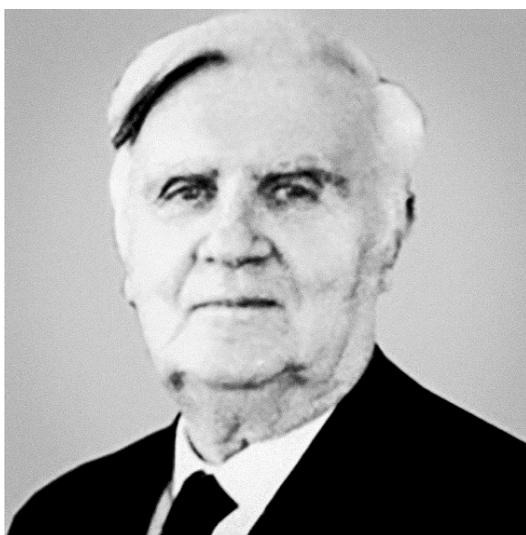


Рис. 1. Александр Павлович Авцын (13.09.1908 — 20.04.1993) (Доступно по: <http://www.morfolhum.ru/about/history/> (дата обращения: 31.10.2023))

Fig. 1. Alexander Pavlovich Avtsyn (13.09.1908 — 20.04.1993) (Available at: <http://www.morfolhum.ru/about/history/> (accessed 31.10.2023))



Рис. 2. Александр Павлович Авцын (Доступно по: <https://edu.monikiweb.ru/istoria-v-litsah.php?p=atabekov-david-nersesovich>) (дата обращения: 31.10.2023))

Fig. 2. Alexander Pavlovich Avtsyn (Available at: <https://edu.monikiweb.ru/istoria-v-litsah.php?p=atabekov-david-nersesovich>) (accessed 31.10.2023))

Secondary School No. 41, from which he graduated in 1925. His non-proletarian origin prevented him from further realizing his dream of becoming a doctor, and only after the personal support of the first People's Commissar of Education of the RSFSR Anatoly Vasilievich Lunacharsky, a stubborn young man in 1929 was still able to enter the medical faculty of Nizhny Novgorod State University. In 1930, student Avtsyn transferred to the Mother See for the 2nd year of the 1st Moscow Medical Institute (1MMI) named after I.M. Sechenov, which he successfully graduated in 1933 [2].

A.P. Avtsyn's scientific interests throughout his bright life were the issues of histopathology of the nervous system, military and geographical pathology, pathological anatomy of infectious diseases, cytopathology and others. He was distinguished by such traits as intelligence, goodwill, charm, wisdom, wit, the highest professionalism with encyclopedic erudition, an excellent storyteller, a brilliant lecturer and polemicist, acute perception of the new and clinical intuition, especially manifested in expeditions. He often liked to repeat a phrase such as "we have nothing original," which in turn can correspond and be recognized as his motto (creed) [3].

A man of science, Alexander Pavlovich, at the same time, never closed himself within the framework of his profession and throughout his life was fond of literature, theater, fine arts, and composing his own poems. Probably, A.P. Avtsyn inherited a craving for travel and expeditions from his father, which he was so

clearly able to realize later during his research into human geographic pathology [4].

As a 3rd year student, continuing to work, in particular, as a laboratory assistant in pathoanatomical laboratories (PAL) and being carried away by scientific activities, from 1933 to 1937 he got a job as a researcher at the PAL of the Institute of Neuropsychiatric Prevention of the People's Commissariat of Health of the RSFSR (now the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation) under the leadership of Professor P.E. Snesev, where he enthusiastically began studying the histopathology of the nervous system, combining this position with external work in Moscow procuratorates under the leadership of Yu.M. Lazovsky and V.A. Klirikova. As a result of this study, in 1936 he gave the first description of mesoglioblastomas arising in children from embryonic microglioblasts and in the same year A.P. Avtsyn defended his dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences, and the observations, looking ahead, collected by him in during the Great Patriotic War (GPW), gave him the opportunity to defend his doctoral dissertation in 1954 on the topic "Pathological anatomy of typhus," which made it possible to create a new concept of this disease [5].

Earlier, in 1939, he proposed an original method for staining myelin fibers in the central nervous system by impregnating histological sections of the brain with phosphorus-molybdenum silver — the



Рис. 3. В Берлине у стен Рейхстага, конец Великой Отечественной войны. А.П. Авцын (слева) рядом с женой Верой Александровной Рыковой. (Доступно по: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (дата обращения: 31.10.2023))

Fig. 3. In Berlin, near the walls of the Reichstag, the end of the Great Patriotic War. A.P. Avtsyn (left), next to his wife Vera Alexandrovna Rykova. (Available at: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (accessed 31.10.2023))

Avtsyn method. Long-term research on the pathology of typhus and other rickettsioses in collaboration with Prof. M.M. Mayevsky allowed A.P. Avtsyn not only to confirm the classical data of I.V. Davydovsky, but also to develop and supplement them in many ways with new observations of fundamental importance, in particular, his description of protracted forms of typhus, which ended fatally as a result of allergic vascular lesions the brain or the heart, and in 1942 he described a valuable diagnostic sign of typhus – a conjunctival rash called the “Chiari–Avtsyn symptom” and proposed an adrenaline test to identify it, and in 1944 he described peculiar cells in the brain stem, giving rise to special trans fascicular fibers — Avtsyn fibers, some of which end near the cerebral vessels [6].

A.P. Avtsyn discovered the formation of a specific capsule in the tissues of experimental animals around a pill of a polycyclic aromatic hydrocarbon, which is a strong carcinogen: dimethylbenzanthracene (DMBA) — the Avtsyn capsule phenomenon. The villous cells in this capsule were named after him. In addition, in 1946, using pathohistological method, he established the angioparalytic effect of *Provacek's rickettsia* toxin and the elimination of this effect under the influence of specific antibodies. Examining the fine structure of central nerve fibers, Alexander Pavlovich showed that they, like peripheral ones, have Ranvier intercepts or their morphological analogues [7].

After graduating from the institute, A.P. Avtsyn also worked as an assistant, then as an associate professor at the Department of Pathological Anatomy of the I MMI, and in 1934 he began working as an assistant prosector at the Moscow Clinical Institute of Infectious Diseases. From 1937 to 1941, he was an assistant, associate professor at the Department of Pathological Anatomy of the 3rd MMI. From 1942 to 1943 — Acting Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy of the I MMI.

During the GPW, A.P. Avtsyn was drafted into the ranks of the Red Army (date of commencement and completion of service: 03.1943 — 09.24.1945). With the rank of military doctor 3rd rank (now major of medical service) as part of the active army of the South-Western, 3rd Ukrainian and 1st Belorussian fronts, he headed the pathoanatomical service of the triage evacuation hospital No. 2613, evacuation hospital No. 3642, then PAL of the central research center clinical hospital of the Soviet Army. By the way, in 1943 A.P. Avtsyn managed to create a family unit by marrying Vera Alexandrovna Rykova, they had no children. The war ended in Berlin, near the walls of the Reichstag (Fig.3). His wife V.A. Rykova (03.07.1904 — 10.11.1994) was born in Moscow (start and end date of service: 23.03.1943 — 04.07.1946). With the rank of captain of the medical service as part of the 3rd Ukrainian Front, 3rd Guards Army, 1st Belorussian Front, she served in triage evacuation hospital No. 2613, had awards: medals “For the Defense of Moscow”, “For the Victory over Germany in the Great Patriotic War” Patriotic War of 1941–1945” [8–10].

During the GPW, A.P. Avtsyn's attention was focused on the study of the pathology of combat trauma. He collected a large pathological material (2500 observations), on the basis of which he developed the pathological anatomy of gunshot osteomyelitis,

infectious and alimentary dystrophy of the wounded, anaerobic pleural infection, tetanus, wound sepsis, complications of gunshot wounds. In 1946, his monograph “Essays on military Pathology” was awarded a prize at the state competition of scientific papers summarizing the experience of military medicine during the GPW [11].

In front-line conditions, A.P. Avtsyn for the first time studied the morphological picture of the effect of the first domestic antibiotics together with academician Z.V. Ermolyeva. Using a large material, he showed the positive effect of streptomycin in tuberculous meningitis, expressed in the disappearance of the exudative component with an increase in the productive reaction. In the field of experimental pathology A.P. Avtsyn proposed new methods for modeling dysentery, typhoid, colibacillary, staphylo-, strepto- and pneumococcal, tuberculosis and leishmanial pneumonia in mice in order to study the chemotherapeutic effect of various antibiotics [12].

From 1945 to 1951 A.P. Avtsyn was a senior researcher at the Laboratory of Pathological Anatomy of Childhood Diseases of the Institute of Normal and Pathological Anatomy of the USSR Academy of Medical Sciences under the leadership of the head of this laboratory, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences M.A. Skvortsov, who was his true teacher and Alexander Pavlovich considered the happiest years of work under his leadership at this institute.

In 1950, by order of the Minister of Health of the USSR A.P. Avtsyn was transferred to the Research Laboratory at the Mausoleum of V.I. Lenin and from 1951 to 1961 was the head of the morphological department of this laboratory, where he carried out extensive scientific and organizational work to strengthen the morphological department, as well as training young specialists in the field of theory and practice of embalming. He was directly involved in the embalming and preservation of Georgy Dimitrov's body in Sofia. For the successful fulfillment of the responsible task of the Government and for his work in the laboratory at the Lenin Mausoleum, A.P. Avtsyn was awarded the Order of Lenin, and the Government of the People's Republic of Bulgaria awarded him the Order “Red Banner of Labor” [13].

From 1955 to 1961, A.P. Avtsyn was part-time head of the morphological department of PAL with the prosectorium of the Institute of Neurosurgery named after N.N. Burdenko of the USSR Academy of Medical Sciences.

In October 1958, A.P. Avtsyn was sent by the USSR Ministry of Health to Switzerland for a meeting of the WHO expert committee. At this meeting, Alexander Pavlovich for the first time expressed his point of view that regional and geographical pathology are two different organizational forms of one science — medical ecology. The scientist also believed that geographical pathology in many ways resembles military pathology. He explained that “severe forms of regional diseases, as a rule, arise in extreme climatogeographical, medical-biological and social conditions. The unfavorable effects of these conditions on a person and his body, on the one hand, cause extreme tension in the adaptation mechanisms, and on the other hand, they conceal the possibility of disadapta-



Рис. 4. Осмотр А.П. Авцыным больного неврологического отделения Мурманской областной больницы. (Доступно по: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (дата обращения 31.10.2023))

Fig. 4. Examination by A.P. Avtsyn of a patient in the neurological department of the Murmansk Regional Hospital. (Available at: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (accessed 31.10.2023))



Рис. 5. У А.П. Авцына хорошее настроение — заседание Ученого совета Института морфологии человека проходит хорошо. (Доступно по: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (дата обращения: 31.10.2023))

Fig. 5. A.P. Avtsyn is in a cheerful mood — the meeting of the Scientific Council of the Institute of Human Morphology is going well. (Available at: <https://roim.historymed.ru/science/publications/8098/> (accessed 31.10.2023))

tion, which can manifest itself in certain forms of weakening of the body, leading to the occurrence of diseases that end in death or premature disability. Therefore, “this is undoubtedly a complex science or even a system of sciences, presenting the greatest opportunities for a multidisciplinary approach.”

In 1960, he experimentally proved the effect of hormones on the development of some brain tumors and showed their differences in the content of sexual chromatin, and in 1963 formulated the main provisions of theoretical neurooncology, introduced the concept of preglyoma for the first time and discovered the preproliferative period in certain types of chemical carcinogenesis in the central nervous system.

In the mid-70s, after a cholera outbreak in the south of the country, A.P. Avtsyn studied in depth the cellular mechanisms of cholera intoxication and NAG infection. In particular, he obtained fundamentally new results that made it possible to explain the “rapid intestinal dehydration syndrome”, and in 1979 he described the nature of ultrastructural changes in organs under a number of pathogenic influences.

From 1961 to 1988, A.P. Avtsyn was the founder and first director of the Scientific Research Institute of Human Morphology (SRIHM) of the USSR Academy of Medical Sciences in Moscow. In this position, Alexander Pavlovich theoretically justified and developed scientific directions in our country — geographical pathology and cytopharmacology, which he paid great attention to not only within the walls of his institute. Under his leadership and with his personal participation, numerous and long-term expeditionary studies were carried out in the regions of the Far and Near North,

the Baikal-Amur Mainline zone, arid zones and highlands, both in our country (Fig. 4) and beyond its borders, in particular the Equatorial Africa. The results of these studies were presented in the form of recommendations aimed at improving disease prevention in the geographic areas studied. He was the first to describe such forms of regional pathology as Kola encephalitis, Magadan pneumopathy, and identified the northern variant of hypertension. That is why A.P. Avtsyn should rightfully be considered one of the recognized leaders of the large school of domestic geographical pathologists, covering many specialties. It should be noted that the SRIHM was organized on the basis of order of the USSR Ministry of Health No. 495 dated November 28, 1960 and began its activities in early 1961, initially located on the basis of the pathology department (PD) of a large multidisciplinary clinical institution — Moscow Regional Research Institute named after M.F. Vladimirov, where from 1961 to 1973 A.P. Avtsyn headed the PD, which at that time was located in the 13th building of this institute, and at the same time was the director SRIHM. In 1973, SRIHM started its activities in its own building at a new location on Tsyurupy Street [14].

From 1968 to 1969, after the death of I.V. Davydovsky, the Department of Pathological Anatomy of the 2nd MMI named after N.I. Pirogov was headed by Academician of the USSR Academy of Medical Sciences A.P. Avtsyn. From 1988 to 1993, A.P. Avtsyn was an honorary adviser to the director of the SRIHM of the USSR Academy of Medical Sciences (now the Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky”).

A.P. Avtsyn is the author of more than 250 scientific works, including monographs and chapters in manuals. Such works as "Essays on Military Pathology" (1946), "Pathological Anatomy of Typhus" (1954), "Pathological Anatomy of Diseases Caused by Rickettsias" (1964), "Introduction to Geographical Pathology" (1972) and the first modern domestic manual on cell pathology "Ultrastructural Foundations of Cell Pathology" (1978), written by A.P. Avtsyn together with Prof. V.A. Shakhlamov, in which his concepts of pathogenic information, its reception by the cell, the stages of this process and its significance for the initiation of any disease were further developed.

A.P. Avtsyn was one of the WHO experts to create a new classification of the brain oncological diseases, took an active part in the USSR Academy of Sciences commission on applied human physiology, in the Presidium of the USSR Academy of Sciences Scientific Council on microelements, was a member of the Presidium of the All-Union and the Board of the Moscow Society of Pathologists, editorial board of the journals "Arkhiv Patologii", "Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences", "Human Physiology", Soviet Committee on the UNESCO Problem "Man and the Biosphere", organizer and honorary chairman of the Moscow Scientific Society of Cytologists, chairman of the Scientific Council of Union significance "Human Morphology", author and editor of the editorial departments "Pathology and Morphology", "Psychiatry" and "Pathological Anatomy" of the 2nd and 3rd editions of the Great Medical Encyclopedia, Small and Brief Medical Encyclopedias, and also headed the Scientific Council on Human Morphology of the USSR Academy of Medical Sciences for over 10 years (Fig. 5). Over 80 PhD and doctoral dissertations have been completed under his supervision.

A.P. Avtsyn's achievements and his great contribution to science were highly appreciated by the state. In 1961, he was elected a corresponding member, and in 1965, an academician of the

USSR Academy of Medical Sciences. In 1982 — laureate of the USSR State Prize for a series of works in the field of geographical pathology and epidemiology of cardiovascular, oncological and nervous diseases, in 1985 — laureate of the I.V. Davydovsky Prize for the collective monograph "Human Pathology in the North", in 1990 — laureate of the I.I. Mechnikov Prize for a series of works "Pathology of Infectious Diseases", and was also awarded two Orders of Lenin, two Orders of the Red Banner of Labor, the Order of the Patriotic War, II degree, and many military and labor medals [15].

In recent years, A.P. Avtsyn has paid much attention to the medical microelementology, the allocation of which is a logical continuation of the classical studies of academician V.I. Vernadsky. The accumulated original material with world literature data on this issue was systematized in 1991 in the collective monograph "Human microelementoses (etiology, classification, organopathology)", and in 1994 this book was awarded the first prize of the oldest Moscow Society of Natural Scientists in the country.

A.P. Avtsyn died suddenly on April 20, 1993 in Moscow at the 85th year of his life from acute coronary insufficiency. He was buried at the Vagankovsky cemetery (site 34) of the capital (Fig. 6) [16]. On the basis of the order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated 27.07.2021, No. 687, the Scientific Research Institute of Human Morphology was named after Academician A.P. Avtsyn.

ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ А.П. АВЦЫНА

1. Авцын А.П. Патологическая анатомия сыпного тифа: Автореф. дисс. для подачи заявления на получение ученой степени доктора медицинских наук. Академия медицинских наук СССР. М.; 1954.



Рис. 6. Надгробный памятник Александру Павловичу Авцыну на родовом участке Ваганьковского кладбища в Москве. Фото Евгения Данилова (2014). (Доступно по: <http://mednecropol.ru/a/avtzy-n-ap/avtzy-n-ap.htm> (дата обращения: 20.08.2023))

Fig. 6. The tombstone monument to Alexander Pavlovich Avtsyn on the family plot of the Vagankovsky cemetery in Moscow. Photo by Evgeny Danilov (2014). (Available at: <http://mednecropol.ru/a/avtzy-n-ap/avtzy-n-ap.htm> (accessed 20.08.2023))

2. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Ответственный редактор В.П.Казначеев. Новосибирск: Научное изд. Сибирский филиал; 1981.

3. Авцын А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы клеточной патологии. М.: Медицина; 1979.

4. Авцын А. П. Очерки военной патологии. М.: Медгиз, Красный Пролетарский; 1946.

5. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. Академия медицинских наук СССР. М.: Медицина; 1972.

6. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.

7. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). Академия наук СССР, АМН СССР. М.: Медицина; 1991.

8. Принципы и методы гистоцитохимического анализа в патологии. Под редакцией А.П.Авцына и др. Академия медицинских наук СССР. Ленинград: Медицинское изд.; 1971.

9. Авцын А.П., Милованов А.П., Анохин М.И. и др. Руководство по пульмонологии детского возраста. Под редакцией Ю.Ф.Домбровской. М.: Медицина; 1978.

10. Авцын А.П., Акимов П.П., Амброзайтис П.К. и др. Актуальные проблемы гемостазиологии: Молекулярно-биологические и физиологические аспекты. Под редакцией Б.В.Петровского и др. 2-е изд. доп. М.: Научное изд.; 1981.

11. Снесарев П.Е. Избранные произведения. Ответственный редактор А.П. Авцын. М.: Медгиз; 1961.

LIST OF THE MAIN SCIENTIFIC WORKS OF A.P. AVTSYN

1. Avtsyn A.P. Pathological anatomy of typhus: Abstract diss. for the application of a scientist degree of Doctor of Medical Sciences. Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow; 1954. (in Russian).

2. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A. Pathology of fluorosis. Responsible Editor V.P.Kaznacheev. Novosibirsk: Science Publ. Siberian Branch; 1981. (in Russian).

3. Avtsyn A.P., Shakhlov V.A. Ultrastructural foundations of cell pathology. Moscow: Medicine Publ.; 1979. (in Russian).

4. Avtsyn A.P. Essays on military pathology. Moscow: Medgiz, Red Proletarian Publ.; 1946. (in Russian).

5. Avtsyn A.P. Introduction to geographical pathology. Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow: Medicine Publ.; 1972. (in Russian).

6. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Human pathology in the North. Moscow: Medicine Publ.; 1985. (in Russian).

7. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Stochkova L.S. Human microelementoses (etiology, classification, organopathology). Academy of Sciences of the USSR, AMS of the USSR. Moscow: Medicine Publ.; 1991. (in Russian).

8. Principles and methods of histochemical analysis in pathology. Edited by A.P.Avtsyn et al. Academy of Medical Sciences of the USSR. Leningrad: Medicine Publ.; 1971. (in Russian).

9. Avtsyn A.P., Milovanov A.P., Anokhin M.I., etc. Manual of pulmonology of childhood. Edited by Yu.F.Dombrovskoy. Moscow: Medicine Publ.; 1978. (in Russian).

10. Avtsyn A.P., Akimov P.P., Ambrozaitis P.K., etc. Actual problems of hemostasiology: Molecular biological and physiological aspects. Edited by B.V.Petrovsky et al. 2nd ed. Suppl. Moscow: Science Publ.; 1981. (in Russian).

11. Snesarev P.E. Selected works. Responsible editor A.P. Avtsyn. Moscow: Medgiz Publ.; 1961. (in Russian).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубрицкий А.Н. Памятные даты российских патологоанатомов 2023. Монография. Математическая морфология. Электронный математический и биомедицинский журнал. 2023;22(4). Доступно по: <http://mbiomorph67.ru/N-80-html/zubritsky-3/zubritsky-3.pdf> (дата обращения: 05.09.2023).
2. 90 лет со дня рождения академика РАМН А.П. Авцына. Архив Патологии. 1998;60(5):3–8.
3. К 110-летию со дня рождения и 25-летию со дня смерти академика АМН СССР Александра Павловича Авцына. В кн.: Зубрицкий А.Н. Юбилейные и памятные даты российских патологоанатомов за четыре года (2015, 2016, 2017 и 2018 гг.). М.: Центр Астрея; 2018:524–527.
4. К 100-летию со дня рождения выдающегося патологоанатома академика АМН СССР А.П. Авцына. Архив Патологии. 2008;70(6):3–5.
5. Авандилов Г.Г. Авцын Александр Павлович. БМЕ. Под ред. Б.В. Петровского, 3-е изд. М.: Советская энциклопедия. 1974;1.
6. Александр Павлович Авцын (60 лет со дня рождения). Архив Патологии. 1968;30(10):92.
7. Александр Павлович Авцын (к 80-летию со дня рождения). Архив Патологии. 1988;50(9):1–5.

8. Авцын Александр Павлович. Память народа. Доступно по: <https://poisk.re/awards/anniversaries/1510199552> (дата обращения: 31.10.2023).
9. Александр Павлович Авцын. Присоединяйтесь к мировой биографической энциклопедии. Прабук.
10. Рыкова Вера Александровна. Память народа. Доступно по: <https://poisk.re/person/officers/5556485> (дата обращения: 31.10.2023).
11. Авцын Александр Павлович. В кн.: Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. А.Н. Зубрицкий (ред.). М.: Центр Астрея; 2015:15–18.
12. Авцын Александр Павлович (13.09.1908–20.04.1993). В кн.: Зубрицкий А.Н. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Издание второе, переработанное, исправленное и дополненное. М.: Центр Астрея; 2017:23–25.
13. Авцын Александр Павлович. Википедия. Доступно по: [https://ru.wikipedia.org/wiki/ Авцын Александр Павлович](https://ru.wikipedia.org/wiki/Авцын_Александр_Павлович) (дата обращения: 20.08.2023).
14. Марачев А.Г., Агаджанян Н.А. Академик РАМН А.П. Авцын — основоположник отечественной школы географической патологии человека и экологической физиологии человека. Физиол. Человека. 2002;28(5):118–122.
15. Франк Г.А., Кнопов М.Ш. Академика А.П. Авцына, выдающегося представителя отечественной патологической анатомии (к 110-летию со дня рождения). Архив Патологии. 2018;80(5):69–71.
16. Авцын Александр Павлович. Медицинский некрополь. Доступно по: <http://mednecropol.ru/a/avtzyn-ap/avtzyn-ap.htm> (дата обращения: 20.08.2023).
4. To the 100th anniversary of the birth of the outstanding pathologist Academician of the USSR Academy of Medical Sciences A.P. Avtsyn. *Arkhiv Patologii*. 2008;70(6):3–5. (in Russian).
5. Avtandilov G.G. Avtsyn Alexander Pavlovich. *BME*. Edited by B.V Petrovsky, 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia. 1974;1. (in Russian).
6. Alexander Pavlovich Avtsyn (60th birthday). *Arkhiv Patologii*. 1968;30(10):92. (in Russian).
7. Alexander Pavlovich Avtsyn (to the 80th birthday). *Arkhiv Patologii*. 1988;50(9):1–5. (in Russian).
8. Avtsyn Alexander Pavlovich. The memory of the people. Available at: <https://poisk.re/awards/anniversaries/1510199552> (accessed 31.10.2023). (in Russian).
9. Aleksandr Pavlovich Avtsyn. Join the world biographical encyclopedia. Prabook.
10. Rykova Vera Alexandrovna. The memory of the people. Available at: <https://poisk.re/person/officers/5556485> (accessed 31.10.2023). (in Russian).
11. Avtsyn Alexander Pavlovich. In: Who's who in the pathological anatomy in Russia. Biographical Directory. A.N.Zubritsky (Ed.). Moscow: Center Astrea Publ.; 2015:15–18. (in Russian).
12. Avtsyn Alexander Pavlovich (13.09.1908–20.04.1993). In: Zubritsky A.N. Who's who in the pathological anatomy in Russia. Biographical Reference Book. Second edition, revised, corrected and augmented. Moscow: Center Astrea Publ.; 2017:23–25. (in Russian).
13. Avtsyn Alexander Pavlovich. Wikipedia. Available at: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Авцын Александр Павлович](https://ru.wikipedia.org/wiki/Авцын_Александр_Павлович) (accessed 20.08.2023). (in Russian).
14. Marachev A.G., Agadzhanian N.A. Academician of the RAMS A.P. Avtsyn is the founder of Russian school of geographical human pathology and ecological human physiology. *Fiziol. Cheloveka*. 2002;28(5):118–122. (in Russian).
15. Frank G.A., Knopov M.Sh. Academician A.P.Avtsyn, an outstanding representative of Russian pathological anatomy (on the occasion of the 110th anniversary of his birth). *Arkhiv Patologii*. 2018;80(5):69–71. (in Russian).
16. Avtsyn Alexander Pavlovich. Medical necropolis. Available at: <http://mednecropol.ru/a/avtzyn-ap/avtzyn-ap.htm> (accessed 20.08.2023). (in Russian).

REFERENCES

1. Zubritsky A.N. Memorable dates of Russian pathologists 2023. Monograph. Mathematical morphology. Electronic mathematical and biomedical journal. 2023;22(4). Available at: <http://mbiomorph67.ru/N-80-html/zubritsky-3/zubritsky-3.pdf> (accessed 05.09.2023). (in Russian).
2. 90 years since the birth of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences A.P. Avtsyn. *Arkhiv Patologii*. 1998;60(5):3–8.
3. To the 110th anniversary of the birth and the 25th anniversary of the death of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Alexander Pavlovich Avtsyn. In: Zubritsky A.N. Jubilee and



DOI: 10.56871/RBR.2024.21.90.013
УДК 929.52+614.23+001.891+579

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА АВЕНИРА МИХАЙЛОВИЧА ЯКОВЛЕВА

© Александр Михайлович Королюк^{1, 2}, Ирина Владимировна Дробот¹,
Ирина Даниловна Анненкова¹, Наталья Сергеевна Мовчан¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов. 198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, 52

Контактная информация: Александр Михайлович Королюк — профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии СПбГПМУ. E-mail: microb3@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-3322> SPIN: 7176-8545

Для цитирования: Королюк А.М., Дробот И.В., Анненкова И.Д., Мовчан Н.С. К 100-летию со дня рождения профессора Авенира Михайловича Яковлева // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 117–121. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.21.90.013>

Поступила: 12.03.2024

Одобрена: 23.04.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Статья посвящена доктору медицинских наук, профессору Авенуру Михайловичу Яковлеву (1923–1994), который 15 лет (1974–1989) заведовал кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Ленинградского педиатрического медицинского института (ныне СПбГПМУ). Ему довелось преодолеть немало трудностей и потрясений, чтобы стать видным ученым и педагогом, полковником медицинской службы, воспитателем нескольких поколений гражданских и военных врачей. Потеря в детстве отца-священника в ходе политических репрессий, ранение в начале войны при эвакуации Военно-медицинской академии (ВМА) из Ленинграда, учеба в военно-фельдшерском училище, участие на разных фронтах в боевых действиях Красной армии, учеба в ВМА, служба в Забайкальском военном округе, адъюнктура и последующая научно-педагогическая работа в ВМА — таковы основные вехи его биографии до прихода в 1974 г. в ЛПМИ. В статье дана оценка основным научно-педагогическим достижениям А.М. Яковлева в разные периоды деятельности и его вкладу в подготовку врачей-педиатров.

Ключевые слова: профессор А.М. Яковлев, военная служба, микробиология, научно-педагогическая работа, история семьи

TO THE 100TH ANNIVERSARY OF AVENIR MIKHAILOVICH YAKOVLEV

© Aleksandr M. Korolyuk^{1, 2}, Irina V. Drobot¹, Irina D. Annenkova¹, Natalya S. Movchan¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations. 52 Svobody str. Saint Petersburg Krasnoye Selo 198320 Russian Federation

Contact information: Aleksandr M. Korolyuk — Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: microb3@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-3322> SPIN: 7176-8545

For citation: Korolyuk AM, Drobot IV, Annenkova ID, Movchan NS. To the 100th anniversary of Avenir Mikhailovich Yakovlev. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):117–121. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.21.90.013>

Received: 12.03.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. The article is dedicated to Professor Avenir Mikhailovich Yakovlev (1923–1994), Doctor of Medical Sciences, who headed the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Leningrad Paediatric Medical Institute (LPMI) for 15 years (1974–1989). He had to overcome many difficulties and shocks to become a prominent scientist and teacher, colonel of medical service, educator of several generations of civilian and military doctors. The loss of his priest father in childhood during political repressions, injury at the beginning of the war during the evacuation of the Military Medical Academy (MMA) from Leningrad, studies at a military paramedical school, participation on various

fronts in Red Army combat operations, studies at the MMA, service in the Transbaikalian Military District, adjuncture and subsequent scientific and pedagogical work at the MMA — these are the main milestones of his biography until he joined the LPMI in 1974. The article evaluates the main scientific and pedagogical achievements of A.M. Yakovlev in different periods of his activity and his contribution to the training of paediatricians.

Keywords: Professor A.M. Yakovlev, military service, microbiology, scientific and pedagogical work, family history

В 2023 году мы отмечали 100-летие со дня рождения выдающегося советского микробиолога профессора Авенира Михайловича Яковлева. Жизненный путь Авенира Михайловича был непрост. Он родился в Ленинграде в семье священника Михаила Николаевича Яковлева, который нес свое служение в Храме Воскресения Христова на Крови (более известном как Храм Спаса на Крови) и в приходском православном Храме Воскресения Христова на набережной Обводного канала у Варшавского вокзала. Это было время активного гонения властей на служителей церкви и на религию вообще. В опубликованных сравнительно недавно мемуарах двух сестер — свидетелей того периода в жизни церкви — находим следующее: «Мы видим себя в нарядном храме Воскресения. Свет от люстр, лампад и свечей мерцает и переливается во множестве мозаик и в окладах икон... На амвоне в облачении и камилавке с крестом в руках стоит наш отец. Отцу сослужит черноволосый протодиакон о. Михаил Яковлев. Сыновья о. Михаила, наши друзья Аркадий и Авенир, в парчовых стихарях прислуживают при архиерейском служении» [1]. Слышавшие чтение и пение о. Михаила отмечали его выдающиеся вокальные данные и тонкий музыкальный слух, яркого тембра баритональный бас протодиакона поистине украшал церковную службу.

В 1930 г. оба храма были закрыты, но еще раньше часть служителей церкви арестовали и расстреляли, другие были сосланы в лагеря или высланы за пределы Ленинграда. В их число попал и протодиакон Яковлев: после ареста и заключения был тяжкий труд на строительстве Беломоро-Балтийского канала, потом ссылка в отдаленный городок Малая Вишера Новгородской области с запретом выезжать за его пределы. После оккупации немцами этих мест он в основном пешком перебрался в Прагу, а затем в Вену, где продолжил служение. Только в 1953 году смог вернуться на Родину. До выхода на пенсию служил протодиаконом в Павловском соборе Гатчины, а затем — в храме Покрова Божией Матери в Мариенбурге под Гатчиной.

После окончания средней школы в 1941 году А.М. Яковлев поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова, которая вскоре была эвакуирована. Сначала был многокилометровый голодный марш на противоположный берег Ладожского озера и дальше до железнодорожной станции. Поехавший на восток эшелон с курсантами попал под бомбы немецкой авиации. Курсант Яковлев получил тяжелую контузию (было подозрение на перелом основания черепа), периодически теряя сознание, все же выдержал весь неблизкий путь до Самарканда. Там теперь дислоцировалась академия. Из-за черепной травмы обучение давалось очень тяжело, по-

этому в 1942 году его перевели для долечивания и дальнейшей учебы в Харьковское военно-фельдшерское училище, находившееся в Ашхабаде.

Пройдя ускоренный курс фельдшерской подготовки, в августе 1943 года в звании лейтенанта медицинской службы был направлен на фронт. Участвовал в боевых действиях на Воронежском, 2-м Украинском и 3-м Белорусском фронтах. В 1945 году его воинская часть была передислоцирована на Дальний Восток для участия в войне с Японией и освобождения Северной Кореи. Только в 1947 году лейтенант медицинской службы Яковлев смог повторно поступить на 1-й курс ВМА им. С.М. Кирова, после окончания которой в 1953 г. был направлен для прохождения дальнейшей службы в войска Дальневосточного военного округа (г. Иркутск).

Будучи слушателем академии, А.М. Яковлев с энтузиазмом трудился в научном кружке при кафедре микробиологии и сумел выполнить самостоятельное исследование, посвященное конкуренции бактериальных антигенов. Его интерес к научной работе был замечен руководством, два года спустя он выдержал конкурс и поступил в адъюнктуру при этой кафедре.

Все последующие годы службы в ВМА А.М. Яковлев вел большую преподавательскую и научно-исследовательскую работу. Занимал последовательно должности адъюнкта, научного сотрудника клиники термических поражений, младшего преподавателя, преподавателя и старшего преподавателя кафедры микробиологии ВМА им. С.М. Кирова. В 1958 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную экспериментальному изучению аэрозольного поражения ботулотоксином и разработке специфических средств защиты от него [2], а в 1967 году — докторскую диссертацию, которая стала фундаментальным исследованием микробиологии ожоговой инфекции [3]. Последние годы военной службы помимо основной деятельности исполнял возложенную на него функцию начальника учебной части кафедры, умело организуя образовательный процесс большого педагогического коллектива. В конце 1973 года уволился из армии в звании полковника медицинской службы (рис. 1), а в январе 1974 года был избран заведующим кафедрой микробиологии Ленинградского педиатрического медицинского института. В 1975 году получил ученое звание профессора.

На новом месте профессор Яковлев уделял большое внимание изучению актуальных проблем клинической микробиологии и иммунологии, кафедра стала активно участвовать в совместных исследованиях с клиниками института. Под его руководством сотрудники кафедры (рис. 2) выполнили ряд оригинальных исследований особенностей иммунитета дет-

ского организма в норме и при патологии (И.Д. Анненкова, В.В. Туркин, Л.Г. Великосельцева, Л.М. Ищенко, А.П. Хоружко, Т.В. Толмазова, Н.С. Мовчан, И.В. Дробот), микробиологии и иммунологии гнойно-септических инфекций у доношенных и недоношенных детей (Н.Н. Каплин), по разработке новых методов иммунодиагностики туберкулеза (Э.А. Степанова). В этот период были изданы несколько учебных пособий для студентов ЛПМИ и педиатрических факультетов других медицинских институтов [4–6]. А.М. Яковлев — автор более 130 научных работ и научный руководитель 9 кандидатских диссертаций.

Авенир Михайлович читал лекции по всем разделам микробиологии, вирусологии и иммунологии. В них он всегда живо стремился раскрыть историю развития микробиологии, вирусологии и иммунологии, показывая современное состояние и перспективы развития этих наук, их взаимосвязь с другими дисциплинами. Будучи глубоким знатоком художественной литературы и истории, умело использовал эти знания в педагогическом процессе. Студенты с большим интересом слушали его лекции, они привлекали их в студенческое научное общество при кафедре. Некоторые в последующем связали свою профессиональную деятельность с микробиологией, многие его воспитанники еще трудятся в разных вузах и НИИ в России и за рубежом. Большую педагогическую работу профессор А.М. Яковлев проводил на факультете повышения квалификации. Наверняка многие нынешние сотрудники СПбГПМУ, учившиеся в то время в нашем вузе, благодарно



Рис. 1. Полковник медицинской службы А.М. Яковлев (1973)
Fig. 1. Colonel of Medical Service A.M. Yakovlev (1973)



Рис. 2. Коллектив кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (1985). Слева направо сидят: К.И. Смирнова, А.М. Яковлев, Э.А. Степанова; стоят: О.В. Голищева, Л.Г. Великосельцева, Н.Н. Каплин, И.Д. Анненкова, В.В. Туркин, А.А. Шамарова, А.П. Хоружко, Л.М. Ищенко, Т.В. Толмазова

Fig. 2. The Staff of the Department of Microbiology, Virology and Immunology (1985). From left to right sitting: K.I. Smirnova, A.M. Yakovlev, E.A. Stepanova; standing: O.V. Golishcheva, L.G. Velikoseltseva, N.N. Kaplin, I.D. Annenkova, V.V. Turkin, A.A. Shamarova, A.P. Horuzhko, L.M. Ishchenko, T.V. Tolmazova

вспоминают Авенира Михайловича. За успешную подготовку врачей в 1973 году он был награжден грамотой Министерства высшего и среднего специального образования СССР.

Немало внимания он уделял методической работе, являясь заместителем председателя методического совета института и председателем учебно-методической комиссии Ленинградского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Ветеран Великой Отечественной войны, член КПСС, полковник медицинской службы, он был награжден двумя орденами Красной Звезды, медалью «За отвагу» и 13 другими медалями.

В заключение несколько слов о семейном окружении А.М. Яковлева. Как отмечено выше, его мать Зинаида Павловна после ареста мужа осталась одна с тремя детьми. На протяжении многих лет, вопреки сложившимся обстоятельствам жизни, она совершала поистине материнский подвиг, поставив твердо на ноги сыновей: старший Аркадий — известный художник-монументалист, младший Ариан — доктор геолого-минералогических наук, профессор Горного института, Авенир стал военным микробиологом, видным ученым и педагогом. Зинаида Павловна, будучи с 1914 года учителем русского языка и литературы в школе, весь свой талант филолога и воспитателя самоотверженно отдавала учащимся. Не случайно за многолетнюю успешную педагогическую работу она была награждена орденом Ленина — высшей государственной наградой СССР, которой отличали за особо выдающиеся заслуги перед государством и обществом.

В период службы Авенира Михайловича в ВМА случилась страшная трагедия — его жена Светлана Дмитриевна, тоже, кстати, бактериолог, в 1962 году погибла в авиакатастрофе фактически на его глазах. Однако это не сломило его, он смог из оставшегося на руках ребенка воспитать достойного члена общества. Помогла ему в этом поддержка его второй супруги — Зои Константиновны Колб. Она до недавнего ухода на пенсию много лет активно трудилась в качестве научного работника, педагога и практического вирусолога-миколога в ВМА и в других медицинских учреждениях нашего города.

Ныне Алексей Авенирович Яковлев — известный российский врач-инфекционист, крупный организатор отечественного здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации. Более 25 лет был главным врачом крупнейшего стационара такого профиля в России — клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина. Много сил и энергии он вложил в организацию строительства, оснащения и запуск новых корпусов знаменитой Боткинской инфекционной больницы на севере Санкт-Петербурга. Во время борьбы с пандемией COVID-19 именно это учреждение города взяло на себя основную нагрузку. А.А. Яковлев продолжает заведовать основанной им в 1997 году кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии на медицинском факультете СПбГУ.

Авторы имели честь и удовольствие тесно общаться с Авениром Михайловичем Яковлевым и во время его военной службы, и в период работы в ЛПМИ.

Он навсегда останется в памяти своих коллег и учеников талантливым ученым и педагогом, интеллигентным и обаятельным человеком исключительной доброты и жизнерадостности, отдавшим все свои силы делу развития науки и воспитания квалифицированных военных врачей и врачей-педиатров.

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. Андреева М.Ф., Можанская А.Ф. По прочтении «Синодика». В кн.: Вестник ПСТГУ. Серия II: История. История Русской Православной Церкви. 2010;1(34):59–83.
2. Яковлев А.М. Значение антиоксидантного иммунитета в защите организма от аэрогенного поражения бактериальными токсинами (экспериментальное исследование). Автореф. дис... канд. мед. наук. Л.; 1958.
3. Яковлев А.М. Микробиология ожоговой инфекции (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис... докт. мед. наук, Л.; 1967.
4. Яковлев А.М., ред. Иммунобиологические препараты для специфической профилактики, терапии и диагностики инфекционных болезней. Учебное пособие. Л.: ЛПМИ; 1977.
5. Яковлев А.М., ред. Иммунологические исследования в клинике и в эксперименте. Л.: ЛПМИ; 1981.
6. Яковлев А.М., ред. Проблемы инфекции и иммунитета в детском возрасте: учебное пособие. Л.: ЛПМИ; 1982.



REFERENCES

1. Andreyeva M.F., Mozhanskaya A.F. Po prochtenii «Sinodika». [After reading the Synodik]. V kn.: Vestnik PSTGU. Seriya II: Istoriya. Istoriya Russkoy Pravoslavnoy Tserkvi. 2010;1(34):59–83. (in Russian).
2. Yakovlev A.M. Znachenije antitoksicheskogo immuniteta v zashchite organizma ot aerogennoho porazheniya bakterial'nymi toksinami (eksperimental'noye issledovaniye). [The importance of antitoxic immunity in protecting the body from aerogenic damage by bacterial toxins (experimental study)]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Leningrad; 1958. (in Russian).
3. Yakovlev A.M. Mikrobiologiya ozhogovoy infektsii (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye). [Microbiology of burn infection (clinical experimental study)]. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Leningrad; 1967. (in Russian).
4. Yakovlev A.M., red. Immunobiologicheskiye preparaty dlya spetsificheskoy profilaktiki, terapii i diagnostiki infektsionnykh bolezney. [Immunobiological preparations for specific prevention, therapy and diagnosis of infectious diseases]. Uchebnoye posobiye. Leningrad: LPMI Publ.; 1977. (in Russian).
5. Yakovlev A.M., red. Immunologicheskiye issledovaniya v klinike i v eksperimente. [Immunological studies in the clinic and in experiment]. Leningrad: LPMI Publ.; 1981. (in Russian).
6. Yakovlev A.M., red. Problemy infektsii i immuniteta v detskom vozraste. Uchebnoye posobiye. Leningrad: LPMI Publ.; 1982. (in Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 05.04.24

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 статьи 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/pediatricsmagazine/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 srccenter@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 из 2–4 слов, 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, выберите 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 приводится в порядке упоминания.

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 заголовков 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), обуславливающей 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 порядке упоминания (1, 2, 3 и т.д.) 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 переведенном на английский язык (References).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в порядке упоминания.

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, оформляется подстрочное примечание (сноска), 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&_po=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).

Примеры оформления литературы

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глуценко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

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:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996;106(2,pt 1):174–80.

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):574–580.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.



Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839_eng.pdf (accessed 11.04.2024)

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og studenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой Вами работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует

указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «M.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи*Книга:*

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание Интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

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).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available from: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52 EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., 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. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121 EDN: CXRCMN. (In Russian).

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 ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных редак-

цией 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

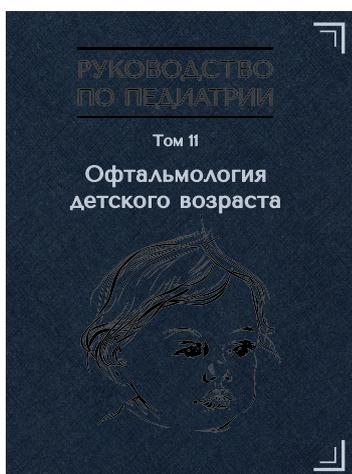
Сайты журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>



ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

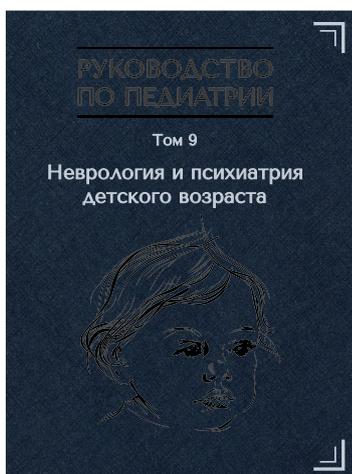
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

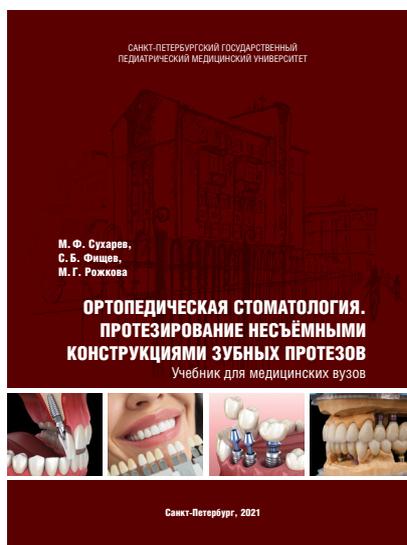
Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фиццев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

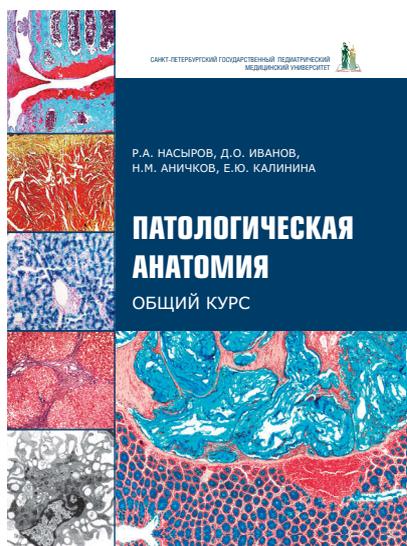
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>
