

Научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель —
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.
Регистрационный № ФС 77-65957.
ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.
Установочный тираж: 1000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.
Прием статей в журнал:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Правила публикации авторских материалов:
www.innoscience.ru/for-authors

Информация о подписке:
подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Наука и инновации в медицине»
возможна только с письменного
разрешения издательства.

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:

3.3.1 (14.01.00) клиническая медицина;
3.3.2 (14.02.00) профилактическая медицина;
3.3.3 (14.03.00) медико-биологические науки.

** Перечень специальностей в рамках групп —
на сайте журнала www.innoscience.ru

Адрес издательства: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор: Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Борисова Н.В.

Корректор: Чайникова И.Н.

Дизайн, верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 15.12.2021.
Отпечатано: ООО «Принт-ру»,
ул. Верхне-Карьерная, 3а, г. Самара.

*С 2015 г. СамГМУ — координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижневолжский»

© Наука и инновации в медицине

Главный редактор

Котельников Г.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Заместители главного редактора

Давыдкин И.Л. (СамГМУ, Самара, Россия)

Колсанов А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Научный редактор

Золотовская И.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ответственный секретарь

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Международная редакционная коллегия

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Байриков И.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Бекмухамбетов Е.Ж. (ЗКМУ, Актобе, Казахстан)

Белов Ю.В. (РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, Москва, Россия)

Вико Л. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Винников Д.В. (КазНМУ, Алматы, Республика Казахстан)

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Гонда К. (университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия)

Де Берардис Д. (госпиталь им. Джузеппе Мадзини,
Терамо, Италия)

Де Соуза А. (муниципальный медицинский
колледж, Мумбаи, Индия)

Дрекслер М. (университет Бен-Гуриона, Израиль)

Дупляков Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Камминг П. (клиника Бернского университета, Берн, Швейцария)

Каплан А.Я. (МГУ, Москва, Россия)

Каримов Ш.И. (ТМА, Ташкент, Узбекистан)

Кирк О. (университет Копенгагена, Дания)

Киселев А.Р. (СГМУ, Саратов, Россия)

Козлов С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Котовская Ю.В. (РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Куркин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Лебедев М.А. (университет Дьюка, Дарем, США)

Лихтенберг А. (клиника университета, Дюссельдорф, Германия)

Мареев О.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Маслякова Г.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Норкин И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Повереннова И.Е. (СамГМУ, Самара, Россия)

Подлекарева Д.Н. (университет Копенгагена, Дания)

Рыбцов С.А. (университет Эдинбурга, Великобритания)

Суздальцев А.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ткачева О.Н. (РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Фаризон Ф. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Фунтулакис К. (университет Аристотеля, Салоники, Греция)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шарафутдинова Н.Х. (БГМУ, Уфа, Россия)

Щастный А.Т. (ВГМУ, Витебск, Белоруссия)

Peer-reviewed Journal
of Research and Practice

Founder and Publisher –
Samara State Medical University*

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.

Registration number FS 77-65957.

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Circulation: 1000

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme
Examinations Board (VAK)

All issues are in full-text format
and can be found on-line in Scientific
Electronic Library: www.elibrary.ru

Journal archive: www.innoscience.ru

Archive and current issues have open access.

Articles submission:

www.innoscience.ru/for-authors/online

Publication policies:

www.innoscience.ru/for-authors

The reproduction of the content of the Journal
"Science and Innovations in Medicine"
is not allowed without the prior
permission in writing of the Publisher.

Address: 89 Chapaevskaya st.,

Samara, Russia, 443099.

Tel.: + 7 (846) 333 61 35.

E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: Alla V. Stefanskaya

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator: Natal'ya V. Borisova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Design and page layout: Tat'yana I. Ovchinnikova

Passed for printing: 15.12.2021.

Printed by: OOO "Print-ru",

3a Verkhne-Kar'ernaya st., Samara.

*Since 2015 Samara State Medical University
is the coordinator of the scientific
and educational medical
cluster "Nizhnevolzhskiy"

© Science and Innovations in Medicine

Editor-in-Chief

Gennadii P. Kotel'nikov (SamSMU, Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Igor L. Davydkin (SamSMU, Samara, Russia)

Aleksandr V. Kolsanov (SamSMU, Samara, Russia)

Science Editor

Irina A. Zolotovskaya (SamSMU, Samara, Russia)

Executive Secretary

Sergei A. Suslin (SamSMU, Samara, Russia)

International Editorial Board

Sergei A. Babanov (SamSMU, Samara, Russia)

Ivan M. Bairikov (SamSMU, Samara, Russia)

Erbol Z. Bekmukhambetov (ZKMU, Aktobe, Kazakhstan)

Yurii V. Belov (Petrovsky Russian Research

Centre of Surgery, Moscow, Russia)

Laurence Vico (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Denis V. Vinnikov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan)

Larisa T. Volova (SamSMU, Samara, Russia)

Kseniya Gonda (Simmelweis University, Budapest, Hungary)

Domenico De Berardis (Mazzini Hospital, Teramo, Italy)

Avinash De Sousa (municipal medical college, Mumbai, India)

Michael Drexler (Ben-Gurion University, Israel)

Dmitrii V. Duplyakov (SamSMU, Samara, Russia)

Yurii Yu. Eliseev (SSMU, Saratov, Russia)

Paul Cumming (Bern University Hospital, Bern, Switzerland)

Aleksandr Ya. Kaplan (MSU, Moscow, Russia)

Shavkat I. Karimov (TMA, Tashkent, Uzbekistan)

Ole Kirk (University of Copenhagen, Denmark)

Anton R. Kiselev (SSMU, Saratov, Russia)

Sergei V. Kozlov (SamSMU, Samara, Russia)

Yuliya V. Kotovskaya (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Vladimir A. Kurkin (SamSMU, Samara, Russia)

Mikhail A. Lebedev (Duke University, Durham, USA)

Artur Likhthenberg (University Hospital, Dusseldorf, Germany)

Oleg V. Mareev (SSMU, Saratov, Russia)

Galina N. Maslyakova (SSMU, Saratov, Russia)

Igor A. Norkin (SSMU, Saratov, Russia)

Irina E. Poverennova (SamSMU, Samara, Russia)

Darya N. Podlekareva (University of Copenhagen, Denmark)

Stanislav A. Rybtsov (University of Edinburgh, United Kingdom)

Aleksei A. Suzdal'tsev (SamSMU, Samara, Russia)

Ol'ga N. Tkacheva (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Frédéric Farizon (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Konstantinos Fountoulakis (Aristotle University of Thessaloniki,

Thessaloniki, Greece)

Yurii G. Shapkin (SSMU, Saratov, Russia)

Nazira Kh. Sharafutdinova (BSMU, Ufa, Russia)

Aleksandr T. Shchastnyi (VSMU, Vitebsk, Belarus)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА		HUMAN ANATOMY
А.А. Баландин, Л.М. Железнов, И.А. Баландина, В.А. Баландин Возрастная динамика морфологических изменений коры и мозолистого тела человека. Микроглиоциты и нейрофиламенты как маркеры старения	4	Anatolii A. Balandin, Lev M. Zheleznov, Irina A. Balandina, Vladimir A. Balandin Age-related dynamics of morphological changes in the human cortex and corpus callosum: Microgliocytes and neurofilaments as markers of aging
БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА		ENT DISEASES
С.И. Алексеенко, В.В. Дворянчиков, А.В. Скальный, И.А. Аникин, В.С. Исаченко, А.А. Тиньков Взаимосвязь концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови и слизистой оболочке околоносовых пазух с тяжестью хронического риносинусита у детей	9	Svetlana I. Alekseenko, Vladimir V. Dvoryanchikov, Anatolii V. Skalny, Igor A. Anikin, Vadim S. Isachenko, Aleksei A. Tinkov Concentration of essential chemical elements in whole blood and in paranasal sinuses mucosa is related to chronic rhinosinusitis severity in children
О.В. Колоколов, А.О. Кузнецов, А.С. Мачалов, Т.Ю. Владимировна, И.В. Кошель Сравнение разборчивости речи в различных акустических условиях при использовании стратегий кодирования разных поколений	14	Oleg V. Kolokolov, Aleksandr O. Kuznetsov, Anton S. Machalov, Tatyana Yu. Vladimirova, Ivan V. Koshel Speech perception in various acoustic environments: Comparison of different sound coding strategies
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ		GERONTOLOGY AND GERIATRICS
Н.Д. Курган, Е.И. Панова, Л.В. Силакова, А.М. Каганский, С.А. Рыбцов Перспективы оценки биологического и иммунологического возраста человека по факторам крови	19	Nikita D. Kurgan, Evgeniya I. Panova, Lyubov V. Silakova, Aleksandr M. Kaganskiy, Stanislav A. Rybtsov Prospects for assessing the biological and immunological age of a person by blood factors
ГИГИЕНА		HYGIENE
Ю.Ю. Елисеев, И.И. Березин, Н.Н. Пичугина, А.К. Сергеев Уровни рисков для здоровья сельского населения, обусловленные нитратным загрязнением местной овощной продукции	40	Yurii Yu. Eliseev, Igor I. Berezin, Nina N. Pichugina, Artem K. Sergeev Rural population health risks caused by nitrate contamination of locally grown vegetables
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ		INFECTIOUS DISEASES
Т.В. Коннова, А.А. Суздальцев, Д.Ю. Константинов, М.П. Коннова Способ прогнозирования течения паратонзиллярного абсцесса у больных ангиной на фоне хронического тонзиллита	45	Tatyana V. Konnova, Aleksei A. Suzdaltsev, Dmitrii Yu. Konstantinov, Mariya P. Konnova Method for predicting the course of peritonsillar abscess in patients with exacerbation of chronic tonsillitis
КАРДИОЛОГИЯ		CARDIOLOGY
Канат кызы Базира Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике	50	Kanat kzyy Bazira Problems of adherence to treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic
Н.В. Компанец, О.Ю. Айдумова, Ю.В. Шукин ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение	55	Natalya V. Kompanets, Olesya Yu. Aidumova, Yurii V. Shchukin ST2 in heart failure with reduced and mid-range ejection fraction: clinical and instrumental relationships and prognostic value
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ		PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE
А.Ш. Валиев, А.Ш. Галикеева, В.В. Павлов Медико-социальные аспекты реализации профилактической помощи в условиях фитнес-центра	59	Albert Sh. Valiev, Anuza Sh. Galikeeva, Vasili V. Pavlov Implementation of preventive care in a fitness center: Medical and social aspects
П.И. Константинова, Л.В. Кочорова, К.С. Ключовкин, А.В. Антонова, И.С. Кустов Современные подходы в оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями роговицы в крупном городе	63	Polina I. Konstantinova, Larisa V. Kochorova, Konstantin S. Klyukovkin, Anastasiya V. Antonova, Ilya S. Kustov Current approaches in providing medical care for patients with corneal diseases in a large city
ФАРМАКОЛОГИЯ		PHARMACOLOGY
В.А. Куркин, К.Н. Сазанова, С.Х. Шарипова, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, Е.П. Гладунова Диуретическая активность густого экстракта и флавоноидов плодов лабазника вязолистного <i>Filipendula Ulmaria</i> (L.) Maxim.	68	Vladimir A. Kurkin, Kseniya N. Sazanova, Safiya Kh. Sharipova, Elena N. Zaitceva, Aleksei V. Dubishchev, Elena P. Gladunova Diuretic activity of thick extract and flavonoids of fruits of the <i>Filipendula Ulmaria</i> (L.) Maxim.

УДК 611. 941

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-4-8

Возрастная динамика морфологических изменений коры и мозолистого тела человека. Микроглиоциты и нейрофиламенты как маркеры старения

А.А. Баландин¹, Л.М. Железнов², И.А. Баландина¹, В.А. Баландин¹¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (Киров, Россия)

Аннотация

Цель – на секционном материале провести сравнительный анализ количества и суммарного диаметра микроглиоцитов в коре предцентральной извилины и мозолистом теле человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте и выявить закономерности экспрессии нейрофиламентов в этих отделах мозга.

Материал и методы. Проведен анализ результатов секционного исследования коры мозга в области предцентральной извилины и мозолистого тела с использованием окраски гематоксилин и эозин, а также проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к нейрофиламентам. Умерших разделили на две группы с учетом их возраста. В I группу исследования включили 23 мужчины и 27 женщин первого периода зрелого возраста от 23 до 28 лет включительно, II группу составили 19 мужчин и 25 женщин старческого возраста (от 75 до 83 лет включительно). Определяли количество микроглиоцитов, их суммарный диаметр, а также наличие экспрессии белков нейрофиламентов в ткани.

Результаты. Морфометрическое исследование аутопсийного материала показало, что в мозолистом теле, так же как и в коре предцентральной извилины, установлено возрастное статистически достоверное увеличение количества микроглиоцитов и их суммарного диаметра ($p < 0,001$). В ткани коры предцентральной извилины головного мозга как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте экспрессия нейрофиламентов равномерная. В ткани мозолистого тела возрастные нейродегенеративные изменения выражены более явно: к старческому возрасту в местах скопления микроглиоцитов отмечается значительное снижение экспрессии нейрофиламентов с формированием участков их разрежения.

Закключение. Количество и суммарный диаметр микроглиоцитов, отвечающих за утилизацию отработанного миелина, имеют

определенную связь с возрастом и экспрессией нейрофиламентов в нервной ткани.

Ключевые слова: предцентральная извилина, мозолистое тело, возрастные особенности, микроглиоцит, нейрофиламенты.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А., Баландин В.А. **Возрастная динамика морфологических изменений коры и мозолистого тела человека. Микроглиоциты и нейрофиламенты как маркеры старения.** Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):4-8. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-4-8

Сведения об авторах

Баландин А.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии.

ORCID: 0000-0002-3152-8380

E-mail: balandinnauka@mail.ru

Железнов Л.М. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, ректор.

ORCID: 0000-0001-8195-099

E-mail: lzm-a@mail.ru

Баландина И.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.

ORCID: 0000-0002-4856-9066

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Баландин В.А. – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии.

ORCID: 0000-0001-5142-7117

E-mail: balandin.ru@mail.ru

Автор для переписки

Баландина Ирина Анатольевна

Адрес: Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, Россия, 614990.

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Рукопись получена: 04.03.2021

Рецензия получена: 31.03.2021

Решение о публикации принято: 27.11.2021

Age-related dynamics of morphological changes in the human cortex and corpus callosum: Microgliocytes and neurofilaments as markers of aging

Anatolii A. Balandin¹, Lev M. Zheleznov², Irina A. Balandina¹, Vladimir A. Balandin¹¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russia)²Kirov State Medical University (Kirov, Russia)

Abstract

Objectives – to analyze the number and sum of diameters of microgliocytes in the precentral gyrus cortex and the corpus callosum of a person in the early adulthood and of an old person and to identify the

patterns of neurofilaments expression in these parts of the brain.

Material and methods. The results of a sectional study of the cerebral cortex in the precentral gyrus and corpus callosum using hematoxylin and eosin staining were analyzed, and an immunohistochemical study

was performed using antibodies to neurofilaments. The dead were divided into two groups depending on their age. The group I included 23 men and 27 women in their early adulthood, aged from 23 to 28 years; the group II included 19 men and 25 women of the old age – from 75 to 83 years. We examined the number of microglia, the sum of their diameters, and the expression of neurofilament proteins in the tissue.

Results. Morphometric study of autopsy material showed that in the corpus callosum, as well as in the cortex of the precentral gyrus, there was an age-related statistically significant increase in the number of microglia and the sum of their diameters ($p < 0.001$). We found that the expression of neurofilaments in the cortex of the precentral gyrus is uniform both in the early adulthood and in old age. In the corpus callosum tissue, the age-related neurodegenerative changes are more pronounced: by old age, there is a significant decrease in the expression of neurofilaments with the formation of their rarefaction sites in the areas of microglia clusters.

Conclusion. The results of morphological study of the precentral gyrus cortex and corpus callosum of two age groups testify that the number and sum of diameters of microglia responsible for the utilization of spent myelin have a certain relationship with age and expression of neurofilaments in the nervous tissue.

Keywords: precentral gyrus, corpus callosum, age-related features, microglia, neurofilaments.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Balandin AA, Zhelezov LM, Balandina IA, Balandin VA. Age-related dynamics of morphological changes in the human cortex and corpus callosum: Microglia and neurofilaments as markers of aging. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(4):4-8. doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-4-4-8

Information about authors

Anatolii A. Balandin – PhD, Associate professor of the Department of normal, topographic and clinical anatomy, operative surgery.

ORCID: 0000-0002-3152-8380

E-mail: balandinnauka@mail.ru

Lev M. Zhelezov – PhD, Professor, Department of human anatomy, rector.

ORCID: 0000-0001-8195-099

E-mail: lzm-a@mail.ru

Irina A. Balandina – PhD, Professor, Head of the Department of normal, topographic and clinical anatomy, operative surgery.

ORCID: 0000-0002-4856-9066

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Vladimir A. Balandin – Methodologist of the Department of normal, topographic and clinical anatomy, operative surgery.

ORCID: 0000-0001-5142-7117

E-mail: balandin.ru@mail.ru

Автор для переписки

Irina A. Balandina

Address: Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya st., Perm, Russia, 614990.

E-mail: balandina_ia@mail.ru

Received: 04.03.2021

Revision Received: 31.03.2021

Accepted: 27.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Многие годы одним из основных факторов риска развития большинства хронических заболеваний считается старение [1]. В связи с улучшением качества жизни и оказания медицинской помощи доля пациентов старческого возраста увеличивается быстрее, чем в любой другой возрастной группе [2].

Объектами нашего внимания при изучении возрастных морфологических преобразований тканей при старении организма явились кора большого мозга в предцентральной извилине и мозолистое тело. Этот выбор обусловлен тем, что в предцентральной извилине берет свое начало пирамидный путь, ответственный за произвольные движения, а мозолистое тело соединяет два полушария мозга, тем самым способствуя интеграции моторной и сенсорной информации с обеих сторон тела человека. Также мозолистое тело участвует в обеспечении процессов высших когнитивных функций, таких как социальное взаимодействие и речь. Именно нарушения в этих процессах наиболее характерны для лиц старших возрастных групп [3–5]. Микроглия и ее реактивное поведение являются одними из ярких маркеров нарушения гомеостаза ткани мозга различного генеза [6].

Следует заметить, что в условиях развивающейся персонифицированной медицины крайне необходимы детальные знания о морфологических особенностях тех или иных отделов мозга человека с учетом половой принадлежности и возрастных изменений [7–8].

В более ранних исследованиях нами уже были получены заслуживающие внимания сведения о нейродегенеративных процессах, происходящих с возрастом в тканях коры мозжечка, установленные с использованием иммуногистохимических методик [9–10]. Отметим, что на сегодняшний день данных об особенностях морфологической картины в коре мозга и мозолистом теле в научной литературе недостаточно.

ЦЕЛЬ

На секционном материале провести сравнительный анализ количества и суммарного диаметра микроглиоцитов в коре предцентральной извилины и мозолистом теле человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте и выявить закономерности экспрессии нейрофиламентов в этих отделах мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в танатологическом отделении Государственного казенного учреждения здравоохранения особого типа Пермского края «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период 2019–2020 гг. и основана на анализе результатов морфологического исследования коры предцентральной извилины и мозолистого тела человека, включающего гистологический, морфометрический, иммуногистохимический и статистический методы. Исследование выполнено с разрешения локального этического комитета Пермского государственного медицинского университета имени академика. Е.А. Вагнера (протокол №10 от 22.11.2017 г.).

Умерших разделили на две группы с учетом их возраста, согласно возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой в 1965 г. на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в Москве. В группу I исследования включили 23 мужчины и 27 женщин первого периода зрелого возраста от 23 до 28 лет включительно. Группу II составили 19 мужчин и 25 женщин старческого возраста (от 75 до 83 лет включительно).

При отборе аутопсийного материала для данного исследования мы руководствовались следующими критериями: отсутствие у умерших в анамнезе заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, также алкогольной и/или наркотической зависимости, отсутствие макроскопических признаков

патологии тканей мозга при взятии материала для микроскопических исследований.

Забор аутопсийного материала осуществляли в области прецентральной извилины коры большого мозга, в мозолистом теле в областях валика и колена мозолистого тела. Кусочки фиксировали в 10% растворе забуференного по Лилли формалина (pH – 7,2) в течение 24 ч. Материал промывали в проточной воде в течение 30 мин, а затем подвергали обезвоживанию и заливке в парафин по схеме: спирт 60% – 2 ч, спирт 70% – 2 ч, спирт 96% – 2 ч, спирт 96% – 2 ч, спирт + ксилол (1:1) – 2 ч, ксилол + парафин (1:1) – 2 ч, парафин I 56° – 2 ч, парафин II 56° – 1 ч. После заливки кусочков в парафиновые блоки на ротационном микротоме изготавливали гистологические срезы толщиной 4–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрический анализ включал подсчет количества микроглиоцитов и измерение их диаметров в поле зрения (объектив –10) в трех микропрепаратах. После этого вычисляли средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m) для каждого случая. Для определения суммарного диаметра микроглиоцитов использовали формулу: $D1+D2+D3+D4+...+Dn = D_{\text{суммарный}}$, где D – диаметр тела микроглиоцита.

При иммуногистохимическом исследовании образцов использовали панель антител к нейрофиламентам. Использовали концентрированные первичные моноклональные антитела к нейрофиламентам, клон 2F11 (Lab Vision, США), рабочее разведение 1:100, система визуализации KP50L (Diagnostic BioSystems, USA).

Морфометрический анализ исследуемых гистологических образцов проводили с использованием программного пакета BioVision, version 4,0 (Австрия). Захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200 (Vision, Австрия). Размеры гистологических объектов выражали в мкм. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы программного обеспечения STATISTICA V.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование препаратов показало, что в коре прецентральной извилины человека в первом периоде зрелого возраста визуализируются микроглиоциты мелкого диаметра (менее 10 мкм), не образующие между собой скоплений. В старческом возрасте чаще встречаются микроглиоциты среднего диаметра (от 10 до 20 мкм), тоже расположенные на удалении друг от друга, без агломераций.

В мозолистом теле человека в первом периоде зрелого возраста, так же как и в коре прецентральной извилины, наблюдаются дистанцированные друг от друга микроглиоциты преимущественно мелкого диаметра либо единичные микроглиоциты среднего диаметра.

В старческом возрасте в мозолистом теле превалируют микроглиоциты среднего диаметра, образующие между собой крупные скопления. Следует заметить, что в данной возрастной группе также выявлены и микроглиоциты крупного диаметра (более 20 мкм), входящие

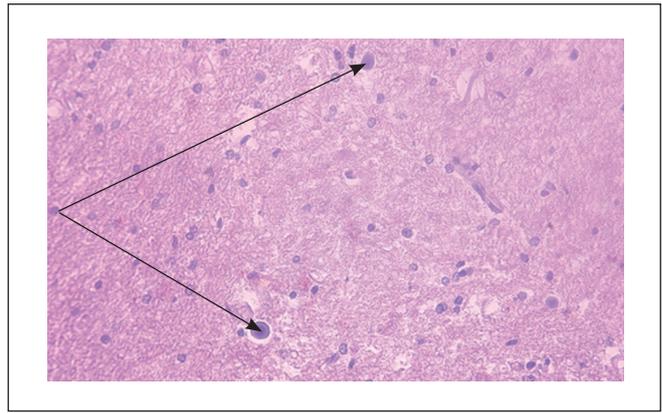


Рисунок 1. Фрагмент коры прецентральной извилины головного мозга мужчины 69 лет. Визуализируются микроглиоциты среднего и крупного диаметров (отмечены стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100.

Figure 1. A fragment of precentral gyrus cortex of a 69-year-old man. Microglial cells of medium and large diameters are visualized (marked with arrows). Staining with hematoxylin and eosin. 100x.

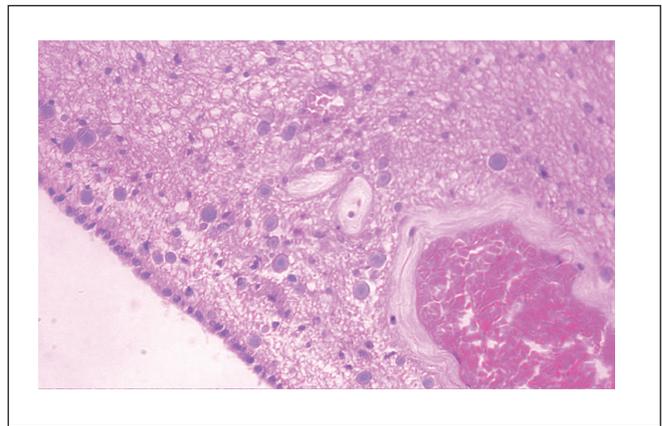


Рисунок 2. Фрагмент мозолистого тела женщины 71 года. Скопления микроглиоцитов разного диаметра возле сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100.

Figure 2. A corpus callosum fragment of a 71-year-old woman. Clusters of microglial cells of different diameters near the vessel. Staining with hematoxylin and eosin. 100x.

в состав скоплений. Скопления микроглиоцитов наиболее часто просматриваются возле сосудов, в то время как в толще ткани мозолистого тела для них характерно обособленное расположение (**рисунки 1, 2**).

Морфометрическое исследование аутопсийного материала показало, что с возрастом в коре мозга в области прецентральной извилины отмечается статистически достоверное увеличение количества микроглиоцитов и их суммарного диаметра ($p < 0,001$). Так, от первого периода зрелого возраста к старческому возрасту в области прецентральной извилины в правом полушарии головного мозга у мужчин количество микроглиоцитов увеличивается на 37,67%, у женщин – на 34,18%. В левом полушарии у мужчин их количество возрастает на 36,26%, у женщин – на 36,33%.

Наряду с этим к старческому возрасту отмечается увеличение суммарного диаметра микроглиоцитов в области прецентральной извилины в правом полушарии головного мозга у мужчин на 25,53%, у женщин – на 18,72%. В левом полушарии их суммарный диаметр у

Полушарие	Пол	Молодой возраст M±m (мкм)	Старческий возраст M±m (мкм)	t (p)
Правое	мужской	73,46±3,08	98,64±2,98	5,88 (p<0,001)
	женский	79,70±3,40	98,05±3,14	3,96 (p<0,001)
Левое	мужской	69,67±2,81	94,34±3,08	5,92 (p<0,001)
	женский	64,11±2,34	96,16±3,12	8,22 (p<0,001)

Таблица 1. Суммарный диаметр микроглиоцитов в коре предцентральной извилины

Table 1. The sum of diameters of microgliaocytes in the precentral gyrus cortex

мужчин возрастает на 26,16%, у женщин – на 33,33% (таблица 1).

В мозолистом теле, так же как и в коре предцентральной извилины, установлено возрастное статистически достоверное увеличение количества микроглиоцитов и их суммарного диаметра ($p<0,001$). В области колена мозолистого тела к старческому возрасту у мужчин количество микроглиоцитов возрастает на 68,09%, у женщин – на 67,33%. В области валика мозолистого тела численность микроглиоцитов повышается у мужчин на 61,66%, у женщин – на 64,16%.

Суммарный диаметр микроглиоцитов к старческому возрасту в области колена мозолистого тела у мужчин увеличивается на 48,39%, у женщин – на 51,76%; в области валика он возрастает у мужчин на 46,72%, у женщин – на 53,99% (таблица 2).

Как в молодом, так и в старческом возрасте показатели суммарного диаметра микроглиоцитов, установленные у мужчин в предцентральной извилине коры мозга и в мозолистом теле, статистически достоверно не отличаются от показателей, выявленных у женщин ($p>0,05$). Значения суммарного диаметра микроглиоцитов в области колена мозолистого тела не имеют статистически достоверного различия в сравнении со значениями, определенными в области его валика ($p>0,05$).

Как известно, нейрофиламенты, являющиеся промежуточными структурами нервных клеток, представляют собой длинные гибкие нитеподобные цитоскелетные полимеры. Их функции разнообразны – от структурной до транспортной [11, 12]. Нами установлено, что в ткани коры предцентральной извилины головного мозга как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте экспрессия нейрофиламентов равномерная.

В ткани мозолистого тела возрастные нейродегенеративные изменения выражены более явно. Так, к старческому возрасту в местах скопления микроглиоцитов отмечается значительное снижение экспрессии нейрофиламентов с формированием участков их разрежения (рисунки 3, 4).

Полученные результаты находят свое отражение в ранее проведенных исследованиях, где учеными было доказано, что наличие микроглиоцитов, являющихся «мусорными пакетами», наполненными отработанным миелином, может свидетельствовать о процессах демиелинизации и ремиелинизации в тканях предцентральной извилины и мозолистого тела.

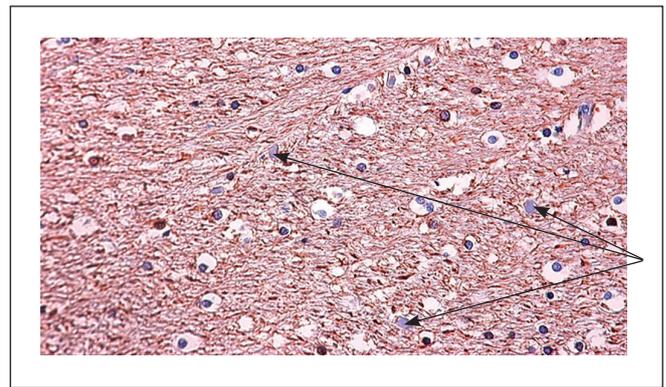


Рисунок 3. Фрагмент коры предцентральной извилины головного мозга женщины 79 лет. Визуализируются микроглиоциты мелкого и среднего диаметров (отмечены стрелками). Экспрессия белка нейрофиламентов в структуре ткани равномерная, сама структура неоднородная, наличие переходных зон. Увеличение 100.

Figure 3. A fragment of precentral gyrus cortex of a 79-year-old woman. Microgliaocytes of small and medium diameters are visualized (marked with arrows). The expression of the neurofilament protein in the tissue is uniform, the structure itself is heterogeneous, transition zones are present. 100x.

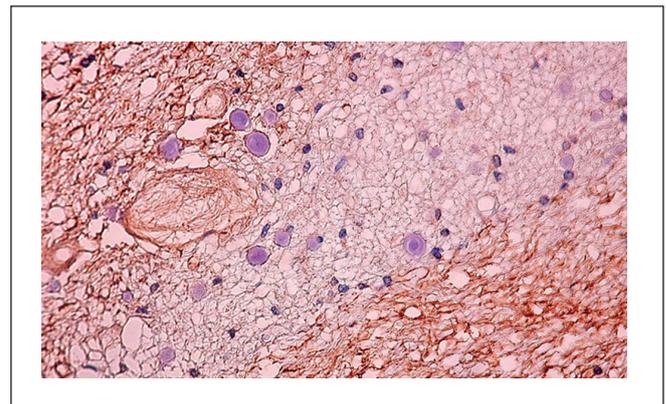


Рисунок 4. Фрагмент мозолистого тела мужчины 72 лет. Скопления микроглиоцитов разного диаметра вблизи сосуда. Экспрессия белка нейрофиламентов снижена в местах скопления микроглиоцитов. Увеличение 100.

Figure 4. A fragment of the corpus callosum of a 72-year-old man. Clusters of microgliaocytes of different diameters near the vessel. The neurofilament protein expression is reduced in the areas of microglia clusters. 100x.

Первичная демиелинизация – это утрата миелина вследствие возрастной нейродегенерации, а ремиелинизация – это процесс, возвращающий миелиновую оболочку нервным волокнам, лишившимся ее в результате первичной демиелинизации. По мнению исследователей, ткань, в которой прошел процесс ремиелинизации, очень похожа на изначальную миелинизированную ткань, но при этом есть один важный момент. Вновь образованный миелин, как правило, «худшего качества»: он покрывает меньшую площадь нервного волокна и более истончен, чем исходная миелиновая оболочка [13–14].

Подобный механизм описан учеными, исследовавшими процессы возрастной нейродегенерации в других отделах мозга на лабораторных мышах. В данных работах сделан вывод о том, что микроглия в тканях мозга возрастных животных, по-разному реагирующая на демиелинизацию, изменена в сравнении с микроглией

Область мозолистого тела	Пол	Молодой возраст, M±m (мкм)	Старческий возраст, M±m (мкм)	t (p)
Колено	мужской	261,90±11,21	541,20±10,28	18,36 (p<0,001)
	женский	264,70±9,11	511,30±8,34	19,97 (p<0,001)
Валик	мужской	265,00±10,88	567,20±7,23	23,13 (p<0,001)
	женский	289,30±10,01	535,80±12,17	15,64 (p<0,001)

Таблица 2. Суммарный диаметр микроглиоцитов в исследуемых участках мозолистого тела
Table 2. The sum of diameters of microgliaocytes in the studied areas of the corpus callosum

молодых животных. Данная морфологическая динамика заключается в признаках более активного фагоцитоза в тканях мозга молодых особей [15, 16]. Следовательно, чем большее количество микроглиоцитов находится в ткани большого мозга и чем крупнее их суммарный диаметр, тем активнее там протекает процесс возрастной инволюции, воспроизводящий картину морфофункциональных изменений.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что количество и суммарный диаметр микроглиоцитов в коре предцентральной извилины и мозолистом теле, отвечающих за утилизацию отработанного миелина, имеют определенную взаимосвязь с возрастом ($p < 0,001$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кора предцентральной извилины человека в первом периоде зрелого возраста характеризуется наличием микроглиоцитов мелкого диаметра, не образующих между собой скоплений. К старческому возрасту отмечается

статистически достоверное увеличение количества и суммарного диаметра микроглиоцитов, при этом, как и в первом периоде зрелого возраста, отсутствуют их агломерации.

Сравнительный анализ показателей суммарного диаметра микроглиоцитов в предцентральной извилине коры мозга и в мозолистом теле у мужчин показал, что они статистически достоверно не отличаются от показателей, выявленных у женщин, как в молодом, так и в старческом возрасте.

В мозолистом теле человека в первом периоде зрелого возраста наблюдаются отдаленные друг от друга микроглиоциты, как правило, мелкого (иногда среднего) диаметра. К старческому возрасту динамика возрастных параметров микроглиоцитов в мозолистом теле выражается в статистически достоверном увеличении их количества и суммарного диаметра за счет преобладания микроглиоцитов среднего диаметра и появления единичных микроглиоцитов крупного диаметра, входящих в состав крупных скоплений вблизи сосудов.

Экспрессия нейрофиламентов в ткани коры предцентральной извилины головного мозга как в первом периоде зрелого возраста, так и в старческом возрасте равномерная. Наряду с этим в ткани мозолистого тела общая тенденция возрастной динамики заключается в значительном снижении экспрессии нейрофиламентов в местах скоплений микроглиоцитов и появлением участков их разрежения к старческому возрасту. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodes RJ, Sierra F, Austad SN, et al. Disease drivers of aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1386(1):45–68. doi: 10.1111/nyas.13299
- Woods NF, Rillamas-Sun E, Cochrane BB, et al. Aging Well: Observations From the Women's Health Initiative Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(1):3–12. doi: 10.1093/gerona/glv054
- Bernshtejn NA. Essays on dynamic physiology and activity physiology. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina.* 2011;6(90):4–10. (In Russ.). [Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2011;6(90):4–10].
- Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich JA, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain.* 2014;137(6):1579–1613. doi: 10.1093/brain/awt358
- Irzhanova AA, Suprun NG. The problem of social adaptation of elderly people in postremoval period. *Humanities scientific researches.* 2015;12(52):219–222. (In Russ.). [Иржанова А.А., Супрун Н.Г. Проблемы социальной адаптации пожилых людей в посттрудовой период. *Гуманитарные научные исследования.* 2015;12(52):219–222].
- Calvo M, Zhu N, Tsantoulas Ch, et al. Neuregulin-ErbB Signaling Promotes Microglial Proliferation and Chemotaxis Contributing to Microgliosis and Pain after Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci.* 2010;30(15):5437–5450. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5169-09.2010
- Balandin VA, Balandina IA. Precentral gyrus width in mesocephalic males according to X-ray computed tomography. *Morphology.* 2018;154(6):76–78. (In Russ.). [Баландин В.А., Баландина И.А. Ширина прецентральной извилины у мужчин-мезоцефалов по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Морфология.* 2018;154(6):76–78].
- Topchii SV. Morphometric Features Of Tonsill of the Human Cerebellum. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennoy mire.* 2017;6–2(26):87–90. (In Russ.). [Топчий С.В. Морфометрические особенности миндалин мозжечка человека. *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2017;6–2(26):87–90].
- Balandina IA, Zhelezov LM, Balandin AA, et al. Morphological features of structural organization of the cerebellum cortex in old age. *Advances in Gerontology.* 2016;29(4):670–675. (In Russ.). [Баландина И.А., Железов Л.М., Баландин А.А. и др. Морфологические особенности структурной организации коры мозжечка в старческом возрасте. *Успехи геронтологии.* 2016;29(4):670–675].
- Balandin AA, Balandin VA, Balandina IA, Zhelezov LM. Morphological features of human cerebellar cortex in old age. *Journal of Global Pharma Technology.* 2017;9(3):42–48.
- Uchida A, Monsma PC, Fenn DJ, Brown A. Live-cell imaging of neurofilament transport in cultured neurons. *Methods Cell Biol.* 2016;131:21–90. doi: 10.1016/bs.mcb.2015.07.001
- Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain.* 2020;143(7):1975–1998. doi: 10.1093/brain/awaa098
- Steelman AJ, Thompson JP, Li J. Demyelination and remyelination in anatomically distinct regions of the corpus callosum following cuprizone intoxication. *Neuroscience Research.* 2012;72(1):32–42. doi: 10.1016/j.neures.2011.10.002
- Franklin RJM, Goldman SA. Glia Disease and Repair – Remyelination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2015;7(7):a020594. doi: 10.1101/cshperspect.a020594
- Klein B, Mrowetz H, Barker CM, et al. Age Influences Microglial Activation After Cuprizone-Induced Demyelination. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2018;10:278. doi: 10.3389/fnagi.2018.00278
- Krauthausen M, Saxe S, Zimmermann Ju, et al. CXCR3 modulates glial accumulation and activation in cuprizone-induced demyelination of the central nervous system. *J Neuroinflammation.* 2014;11:109. doi: 10.1186/1742-2094-11-109

УДК 616.211-002

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-9-13

Взаимосвязь концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови и слизистой оболочке околоносовых пазух с тяжестью хронического риносинусита у детей

С.И. Алексеенко^{1,2,3}, В.В. Дворянчиков¹, А.В. Скальный^{4,5}, И.А. Аникин^{1,3},
В.С. Исаченко⁶, А.А. Тиньков^{4,5}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

²ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

³ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса» (Санкт-Петербург, Россия)

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Москва, Россия)

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
(Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация

Цель — изучение взаимосвязи концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови с их содержанием в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух и тяжестью хронического риносинусита у детей.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследований 154 детей в возрасте от 6 до 17 лет. Из них 88 пациентов имели диагноз «хронический риносинусит» и получили хирургическое лечение в объеме функциональных эндоскопических риносинусохирургических вмешательств. Контрольную группу составили 66 здоровых обследуемых. Оценка качества жизни осуществлялась посредством опросника SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20). Результаты эндоскопического и компьютерно-томографического исследований оценивались по шкалам Lund – Kennedy и Lund – Маскау соответственно. Определение содержания эссенциальных макро- и микроэлементов в цельной крови осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Установлено, что суммарная оценка по SNOT-20 у пациентов с хроническим риносинуситом превышала контрольные значения на 68%. В то же время концентрация кальция, селена, цинка и магния в цельной крови пациентов была ниже таковой в группе здоровых обследуемых на 6%, 28%, 20% и 3% соответственно. Анализ содержания химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух снижался в следующем ряду: Ca > Mg = Fe > Zn > Cu > Mn > Se. При этом только содержание селена в цельной крови достоверно коррелировало с уровнем данного элемента в интраоперационных биоптатах слизистой оболочки околоносовых пазух. В регрессионных моделях уровень селена в цельной крови был обратно взаимосвязан с оценкой по SNOT-20 и Lund – Маскау.

Выводы. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена кальция, магния, цинка и селена в развитии и прогрессировании хронического риносинусита.

Ключевые слова: селен; цинк; синоназальная патология; воспаление; слизистая оболочка околоносовых пазух.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Алексеенко С.И., Дворянчиков В.В., Скальный А.В., Аникин И.А., Исаченко В.С., Тиньков А.А. Взаимосвязь концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови и слизистой оболочке околоносовых пазух с тяжестью хронического риносинусита у детей. *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(4):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-9-13

Сведения об авторах

Алексеенко С.И. – канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела разработки высокотехнологичных методов лечения; доцент кафедры оториноларингологии; заведующая оториноларингологическим отделением.

ORCID: 0000-0002-3377-8711

E-mail: svolga-lor@mail.ru

Дворянчиков В.В. – д-р мед. наук, профессор, директор. ORCID:0000-0002-0925-7596

E-mail: v.v.dvoryanchikov@mail.ru

Скальный А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской элементологии; заведующий лабораторией молекулярной диетологии.

ORCID: 0000-0001-7838-1366

E-mail: skalny3@microelements.ru

Аникин И.А. – д-р мед. наук, профессор; руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения. ORCID: 0000-0003-2977-2656

E-mail: dr-anikin@mail.ru

Исаченко В.С. – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры оториноларингологии.

ORCID: 0000-0001-9090-0413

E-mail: lor_vma@mail.ru

Тиньков А.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской элементологии;

ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии.

ORCID: 0000-0003-0348-6192

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Автор для переписки

Алексеенко Светлана Иосифовна

Адрес: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, ул. Бронницкая, 9, Санкт-Петербург, Россия, 190013.

E-mail: svolga-lor@mail.ru

ХРС – хронический риносинусит.

Рукопись получена: 29.10.2021

Рецензия получена: 27.11.2021

Решение о публикации принято: 30.11.2021

Concentration of essential chemical elements in whole blood and in paranasal sinuses mucosa is related to chronic rhinosinusitis severity in children

Svetlana I. Alekseenko^{1, 2, 3}, Vladimir V. Dvoryanchikov¹, Anatolii V. Skalny^{4, 5},
Igor A. Anikin^{1, 3}, Vadim S. Isachenko⁶, Aleksei A. Tinkov^{4, 5}

¹St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia)

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

³St. Petersburg Children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Rauhfus (St. Petersburg, Russia)

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

⁵RUDN University (Moscow, Russia)

⁶Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia)

Abstract

Objectives – to evaluate the association between essential chemical element levels in whole blood and in pathologic mucosa and chronic rhinosinusitis severity in children.

Material and methods. A total of 154 children aged from 6 to 17 years were examined. Among them, 88 children had chronic rhinosinusitis (CRS) and underwent functional endoscopic sinus surgery (FESS). The 66 healthy children were included in the control group. Life quality was assessed using SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20). Endoscopic and computer tomography findings were evaluated using Lund – Kennedy and Lund – Mackay scales, respectively. The assessment of essential element levels in whole blood samples was performed using inductively-coupled plasma mass-spectrometry.

Results. The obtained data demonstrate that total SNOT-20 scores in CRS patients were 68% higher than in controls. At the same time, whole blood calcium, selenium, zinc, and magnesium levels were 6%, 28%, 20%, and 3% lower than the respective control values. The analysis of pathologic mucosa demonstrated that the chemical element contents were reducing in the following order: Ca > Mg = Fe > Zn > Cu > Mn > Se. However, only whole blood selenium level correlated significantly with its tissue level. In multiple regression models, the whole blood Se level was inversely associated with SNOT-20 and Lund – Mackay total scores.

Conclusion. Therefore, the obtained data allow to propose the potential role of altered calcium, magnesium, zinc and selenium metabolism in CRS progression.

Keywords: selenium; zinc; sinonasal pathology; inflammation; sinuses mucosa.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Alekseenko SI, Dvoryanchikov VV, Skalny AV, Anikin IA, Isachenko VS, Tinkov AA. **Concentration of essential chemical elements in whole blood and in paranasal sinuses mucosa is related to chronic rhinosinusitis severity in children.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(4):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-4-9-13

Information about authors

Svetlana I. Alekseenko – PhD, Associate professor, Chief researcher at the Department of high-technology treatment methodology development; Associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology; Head of the ENT department.

ORCID: 0000-0002-3377-8711

E-mail: svolga-lor@mail.ru

Vladimir V. Dvoryanchikov – PhD, Professor, Director.

ORCID: 0000-0002-0925-7596

E-mail: v.v.dvoryanchikov@mail.ru

Anatolii V. Skalny – PhD, Professor, Head of the Department of Medical Elementology; Head of the Laboratory of Molecular Dietetics.

ORCID: 0000-0001-7838-1366

E-mail: skalny3@microelements.ru

Igor A. Anikin – PhD, Professor; Head of the Department of high-technology treatment methodology development.

ORCID: 0000-0003-2977-2656

E-mail: dr-anikin@mail.ru

Vadim S. Isachenko – PhD, Associate professor of the Chair of Otorhinolaryngology.

ORCID: 0000-0001-9090-0413

E-mail: lor_vma@mail.ru

Aleksei A. Tinkov – PhD, Associate professor, Department of Medical Elementology; Chief researcher at the Laboratory of Molecular Dietetics.

ORCID: 0000-0003-0348-6192

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Corresponding Author

Svetlana I. Alekseenko

Address: Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya st., Saint Petersburg, Russia, 190013.

E-mail: svolga-lor@mail.ru

Received: 29.10.2021

Revision Received: 27.11.2021

Accepted: 30.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой воспалительное заболевание полости носа и околоносовых пазух. В патогенезе ХРС важную роль играют иммунный дисбаланс, нарушения мукоцилиарного клиренса, барьерной функции эпителия, а также особенности взаимодействия с микробными патогенами [1].

Эссенциальные микроэлементы играют значительную роль в формировании иммунитета. Так, цинк [2] и селен [3] необходимы для нормального развития иммунной системы и ее функционирования, тогда как их дефицит связан с широким спектром иммунопатологических реакций. В свою очередь, медь, железо и марганец, помимо участия в формировании ответных иммунных реакций, являются компонентами так называемого пищевого иммунитета (“nutritional immunity”) [4]. В этой связи в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация между нарушением обмена химических элементов и развитием синоназальной патологии при хроническом риносинусите. В частности, отмечено, что пациенты с ХРС характеризуются

снижением сывороточной концентрации меди и цинка [5]. В то же время данных, характеризующих особенности обмена эссенциальных элементов при хроническом риносинусите, а также их взаимосвязь с тяжестью синоназальной патологии, крайне недостаточно.

ЦЕЛЬ

Изучение взаимосвязи концентрации эссенциальных химических элементов в цельной крови детей с их содержанием в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух и тяжестью хронического риносинусита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Все процедуры проведены в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией от 1964 г. и ее последующими правками. Перед включением в исследование было получено письменное

информированное согласие законных представителей обследуемых детей.

В исследование вошло 154 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет, в том числе 88 детей (55 мальчиков и 33 девочки) с диагнозом хронический риносинусит, которые были подвергнуты эндоскопическим риносинусохирургическим вмешательствам, а также 66 здоровых обследуемых (46 мальчиков и 20 девочек), составивших контрольную группу. Обследование и лечение детей проводилось в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса».

В исследование были включены дети, проживающие в Санкт-Петербурге в течение последних трех лет. Критериями исключения являлись: наличие острой травматической или хирургической патологии, предшествующие операции в полости носа и околоносовых пазухах, наличие металлических имплантатов.

Образцы цельной крови забирались утром натощак из локтевой вены с использованием пробирок 9-ml Vacuette tubes (Greiner Bio-One International AG, Austria).

Эндоскопическое исследование слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, а также получение образцов тканей в процессе выполнения функциональной риносинусохирургической операции осуществлялось с использованием оборудования Karl Storz (Karl Storz, GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany). Интраоперационный материал, представляющий из себя патологически измененную слизистую оболочку околоносовых пазух, забирался щипцами Blakesley.

Для интегральной оценки эндоскопических признаков синоназальной патологии использована шкала Lund – Kennedy. Компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух проводилась с помощью КТ-сканнера Somatom Emotion (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) с последующей оценкой результатов по шкале Lund – Mackay.

Эндоскопическое и томографическое исследование, а также забор образцов слизистой оболочки носа осуществлялись только у пациентов с ХРС, но не у здоровых обследуемых в связи с необоснованностью применения инвазивных методов исследования. В то же время как у пациентов, так и у здоровых обследуемых

проводилась оценка качества жизни посредством опросника SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20).

Определение содержания эссенциальных макро- (кальций, магний) и микроэлементов (медь, железо, марганец, селен, цинк) в цельной крови осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA), оснащенный 7-портовым клапаном и ESI SC-2 DX4 автоматическим дозатором (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, USA). Калибровка системы осуществлялась с использованием наборов Universal Data Acquisition Standards Kits (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA). Контроль качества проводился посредством анализа стандартных референтных образцов цельной крови ClinCheck Whole Blood Controls (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Germany).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета Statistica 11.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Данные представлены в виде средней арифметической величины и соответствующих значений стандартного отклонения. Групповой анализ осуществлялся с использованием U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона (r) для оценки независимых взаимосвязей между маркерами синоназальной патологии и концентрацией химических элементов в цельной крови. Результаты всех тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ качества жизни детей с ХРС посредством опросника SNOT-20 выявил на 68% более высокие значения у пациентов по сравнению с контрольными обследуемыми ($35,3 \pm 9,6$ vs $20,9 \pm 1,5$ балла, $p < 0,001$). Эндоскопическое исследование полости носа и компьютерная томография околоносовых пазух также подтвердили диагноз хронического риносинусита. При этом оценка по шкалам Lund – Mackay, Lund – Kennedy справа и слева у обследуемых пациентов составляла $8,28 \pm 3,6$, $4,07 \pm 1,43$, и $3,89 \pm 1,46$ соответственно.

Анализ цельной крови методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (**таблица 1**) продемонстрировал выраженное влияние ХРС на обмен химических элементов. В частности концентрация кальция, селена и цинка в цельной крови пациентов была ниже таковой в группе здоровых обследуемых на 6%, 28% и 20% соответственно. Снижение уровня магния в цельной крови, составляющее 3% от контрольных показателей, также являлось статистически значимым.

Анализ содержания химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух снижался в следующем ряду: $Ca > Mg = Fe > Zn > Cu > Mn > Se$ (**таблица 2**). В то же время стоит отметить высокую вариабельность данных показателей, превышающую 100% для уровня Cu, Ca, Mg, Fe, и Zn в исследуемых образцах.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что только содержание селена в цельной крови показало достоверно значимую ассоциацию с уровнем данного

Элемент	Контроль	ХРС	p value
Ca	63.02 ± 6.74	59.28 ± 4.93	0.010 *
Cu	0.869 ± 0.174	0.873 ± 0.202	0.581
Fe	502.88 ± 67.11	499 ± 40.52	0.564
Mg	36.59 ± 4.47	35.49 ± 2.41	0.024 *
Mn	0.0137 ± 0.0099	0.0140 ± 0.0045	0.154
Se	0.147 ± 0.052	0.107 ± 0.025	< 0.001 *
Zn	5.79 ± 0.88	4.68 ± 0.76	< 0.001 *

Данные представлены в виде средней величины и соответствующих значений стандартного отклонения; * – достоверность отличий при $p < 0,05$

Таблица 1. Концентрация эссенциальных макро- и микроэлементов (мкг/мл) в цельной крови детей с хроническим риносинуситом и здоровых сверстников
Table 1. Concentration of essential macro- and microelements (mcg/ml) in whole blood of children with chronic rhinosinusitis and healthy peers

Элемент	Медиана (IQR)	Средняя±SD	Мин.	Макс.	CV %
Ca	823,5 (148 - 26470)	20,121,6 ± 38,253,9	62,4	187,519,1	190
Cu	0,909 (0,74 - 1,14)	1,504 ± 3,768	0,070	29,280	251
Fe	125 (29 - 297)	224,5 ± 298,8	7,2	1429,0	133
Mg	125,5 (71,3 - 506)	396,2 ± 564,1	33,9	2498,0	142
Mn	0,14 (0,10 - 0,21)	0,175 ± 0,134	0,030	0,730	76
Se	0,132 (0,09 - 0,17)	0,145 ± 0,092	0,007	0,480	63
Zn	12,4 (7,3 - 38,2)	24,8 ± 26,4	0,006	115,000	106

CV – коэффициент вариальности

Таблица 2. Содержание химических элементов в образцах патологически измененной слизистой оболочки околоносовых пазух (мкг/г) у детей с хроническим риносинуситом
Table 2. The content of chemical elements in samples of paranasal sinuses pathologic mucosa (mcg/g) in children with chronic rhinosinusitis

элемента в интраоперационных биоптатах слизистой оболочки околоносовых пазух ($r=0.295$; $p=0.034$).

В свете выявленных отличий информативность анализа содержания химических элементов в цельной крови в отношении определения тяжести синоназальной патологии оценивалась с помощью множественной линейной регрессии. Установлено, что содержание селена отрицательно взаимосвязано с суммарной оценкой по SNOT-20, тогда как уровень меди в образцах тканей может рассматриваться в качестве положительного предиктора увеличения SNOT-20.

Важно отметить, что данные корреляции были достоверны с учетом поправки на пол и возраст обследуемых, последний из которых также был положительно взаимосвязан с величиной SNOT-20. Содержание селена, а также кальция в цельной крови также было обратно ассоциировано с суммарной оценкой по шкале Lund – Mackay, основанной на оценке эндоскопической картины полости носа. Напротив, уровень магния характеризовался положительной ассоциацией с данным параметром на границе статистической значимости. Интересно, что оценка признаков синоназальной

Параметр	SNOT-20 (общее)		Lund – Mackay (общее)		Lund – Kennedy (справа)		Lund – Kennedy (слева)	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Пол	-0,105	0,317	-0,120	0,365	-0,029	0,831	-0,099	0,468
Возраст	0,239	0,016 *	-0,088	0,477	-0,117	0,364	-0,169	0,190
Ca	-0,178	0,056	-0,249	0,037 *	-0,200	0,101	-0,123	0,309
Cu	0,299	0,003 *	0,014	0,908	-0,067	0,599	-0,119	0,353
Fe	0,054	0,624	0,146	0,300	0,033	0,821	0,006	0,966
Mg	-0,103	0,292	0,249	0,047 *	-0,045	0,726	-0,206	0,110
Mn	0,015	0,881	0,178	0,158	0,291	0,027 *	0,153	0,239
Se	-0,337	0,003 *	-0,411	0,005 *	-0,164	0,266	-0,050	0,734
Zn	-0,149	0,111	0,005	0,964	-0,066	0,591	-0,063	0,604
p модели	< 0,001 *		0,097		0,328		0,317	

Данные представлены в виде коэффициента регрессии (β) и соответствующих значений p ;
* – взаимосвязь достоверна при $p < 0,05$

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ взаимосвязи между маркерами синоназальной патологии и содержанием химических элементов в цельной крови
Table 3. Multiple linear regression analysis of the correlation between markers of sinonasal pathology and the content of chemical elements in whole blood

патологии по шкале Lund – Kennedy была в меньшей степени связана с концентрацией химических элементов в цельной крови обследуемых. Так, лишь концентрация марганца была положительно ассоциирована с выраженностью патологических явлений с правой половиной носа. В свою очередь, ни один из исследуемых химических элементов не был связан с оценкой по шкале Lund – Kennedy слева.

Суммарная предиктивная значимость моделей была достоверной для определения вариальности SNOT-20 (модель 1), а также приближалась к границе статистической значимости для суммарной оценки по шкале Lund – Mackay (модель 2). В то же время модели, построенные на основании данных о содержании химических элементов в цельной крови пациентов, не обладали сколько-нибудь значимой предиктивной способностью в отношении оценки по шкале Lund – Kennedy с обеих сторон.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что дети с ХРС характеризуются снижением уровня кальция, магния, селена и цинка в цельной крови. В то же время только концентрация селена в цельной крови была достоверно связана с его уровнем в тканях, а также качеством жизни пациентов и эндоскопическими признаками синоназальной патологии, что может свидетельствовать о роли локальных нарушений обмена селена непосредственно в слизистой оболочке околоносовых пазух в развитии ХРС.

Данные наблюдения частично согласуются с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих о снижении уровня цинка и селена в ткани назальных полипов по сравнению со здоровыми тканями [6]. Можно предположить, что наблюдаемые взаимосвязи обусловлены ролью селена в функционировании иммунной системы и редокс-гомеостаза [3].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что орошение слизистой оболочки носа селенсодержащим раствором снижало проницаемость сосудистого русла, отек слизистой оболочки, а также экспрессию муцина Мис5ас в модели ЛПС-индуцированного риносинусита [7]. В свою очередь дефицит селена оказывает негативное влияние на морфологию эпителиальных клеток и способствует повышению продукции слизи, ассоциированному с индукцией экспрессии Мис5АС мРНК [8].

Ассоциация между снижением уровня цинка в организме и развитием ХРС может быть обусловлена не только его ролью в регуляции воспалительного ответа и редокс-гомеостаза, но и в функционировании мукоцилиарного клиренса [9]. Так, показано, что цинк способен повышать частоту биения цилий по кальцийзависимому механизму [10]. Соответственно дефицит цинка связан с повышением проницаемости эпителиального барьера

посредством отрицательного влияния на экспрессию белков плотных контактов, что играет значительную роль в патогенезе ХРС [11].

В свою очередь как кальций, так и магний играют ключевую роль в функционировании мукоцилиарного аппарата, принимая непосредственное участие в биении цилий [12].

Интересным является факт, что концентрация марганца в цельной крови характеризовалась положительной взаимосвязью с тяжестью синоназальной патологии. Данное наблюдение может быть обусловлено индукцией снижения длины и количества цилий, а также дегенерацией эпителия слизистой оболочки носа при избыточном воздействии марганца [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена кальция, магния, цинка и селена в развитии и прогрессировании ХРС. Данная взаимосвязь может быть обусловлена влиянием микроэлементов на функционирование мукоцилиарного аппарата [14]. Коррекция нарушений обмена эссенциальных макро- и микроэлементов может являться одним из компонентов патогенетически обоснованного повышения эффективности лечения хронических риносинуситов у детей. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. London NR Jr, Lane AP. Innate immunity and chronic rhinosinusitis: What we have learned from animal models. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2016;1(3):49-56. doi: 10.1002/lio2.21
2. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286
3. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. doi: 10.3390/nu10091203
4. Healy C, Munoz-Wolf N, Strydom J, et al. Nutritional immunity: the impact of metals on lung immune cells and the airway microbiome during chronic respiratory disease. *Respiratory Research*. 2021;22(1):133. doi: 10.1186/s12931-021-01722-y
5. Unal M, Tamer L, Pata YS, Kilic S, et al. Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004;18(2):189-92. doi: 10.1016/j.jtemb.2004.07.005
6. Okur E, Gul A, Kilinc M, Kilic MA, et al. Trace elements in nasal polyps. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(8):2245-8. doi: 10.1007/s00405-012-2319-6
7. Kim DH, Yeo SW. Effects of normal saline and selenium-enriched hot spring water on experimentally induced rhinosinusitis in rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(1):117-22. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.10.008
8. Jaspers I, Zhang W, Brighton LE, et al. Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;42(12):1826-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017
9. Suzuki M, Suzuki T, Watanabe M, et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergy International*. 2021;70(2):190-200. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.007
10. Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, et al. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010;24(1):6-10. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3379
11. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S, et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3503-3510. doi: 10.2147/COPD.S149589
12. Price ME, Sisson JH. Redox regulation of motile cilia in airway disease. *Redox Biol*. 2019;27:101146. doi: 10.1016/j.redox.2019.101146
13. Deveci E, Yorgancilar E, Ekinci C, et al. Effects of manganese ethylene-bis-dithiocarbamate (maneb) on rat nasal respiratory mucosa. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;29:875-878.
14. Alekseenko SI, Skalny AV, Ajsuvakova OP, et al. Mucociliary transport as a link between chronic rhinosinusitis and trace element dysbalance. *Medical Hypotheses*. 2019;127:5-10. doi: 10.1016/j.mehy.2019.03.007

УДК 616.28-008.14
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-14-18

Сравнение разборчивости речи в различных акустических условиях при использовании стратегий кодирования разных поколений

О.В. Колоколов², А.О. Кузнецов^{1,3}, А.С. Мачалов^{1,3},
Т.Ю. Владимирова⁴, И.В. Кошель⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

²Астраханский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» (Астрахань, Россия)

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Ставрополь, Россия)

Аннотация

Цель — сравнить разборчивость речи в условиях тишины и шума при использовании базовой стратегии кодирования звука (CIS) и современной стратегии (ACE) в течение 24 месяцев.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов, проходивших реабилитацию на базе ФГБУ НМИЦО ФМБА России с 2018 по 2021 гг. В группу вошли взрослые пациенты в возрасте от 18 до 45 лет на момент имплантации, которые свободно говорили по-русски и потеряли слух только после формирования речи. После подключения речевого процессора и его программирования пациентам выполнялась речевая аудиометрия в свободном звуковом поле с использованием слоговых и речевых таблиц в условиях тишины и шума, полученные результаты вносились в специально созданные электронные таблицы в программе Microsoft Excel и подвергались статистическому анализу.

Результаты. Разборчивость слогов у пациентов со стратегиями CIS и ACE в течение 24 месяцев принимала сопоставимые значения и росла с накоплением опыта (от 52 ± 7 в начале исследования до $72 \pm 7,25\%$ в конце), наибольший прирост разборчивости отмечался в первые 3 месяца после подключения речевого процессора (с 52 ± 7 до $66 \pm 7,87\%$). При использовании таблицы Гринберга в тишине в группе с CIS-стратегией и ACE-стратегией наблюдаются сопоставимые результаты с небольшим преимуществом ACE-стратегии до 6 месяца исследования. Далее наблюдается значимо более высокий прирост разборчивости речи в группе с ACE-стратегией в сравнении с группой с CIS: при тестировании спустя 12 месяцев с CIS разборчивость достигла $67 \pm 8,62\%$, с ACE — $71 \pm 7,54\%$, спустя 24 месяца с CIS — $68 \pm 9,12\%$, с ACE — $72 \pm 8,62\%$. В условиях шума наблюдалось увеличение разницы между группами начиная с 6 месяцев ($41 \pm 5,33\%$ с CIS против $43,3 \pm 7,55\%$ с ACE) с наибольшей разницей спустя 24 месяца ($51 \pm 5,5\%$ против $57 \pm 8,25\%$).

Заключение. Использование современной стратегии кодирования с более высокой разрешающей способностью в сравнении с

базовой стратегией позволяет улучшить разборчивость речи при использовании сложного речевого материала с наибольшим эффектом в условиях шума.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, тугоухость, стратегия кодирования звукового сигнала.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Колоколов О.В., Кузнецов А.О., Мачалов А.С., Владимирова Т.Ю., Кошель И.В. Сравнение разборчивости речи в различных акустических условиях при использовании стратегий кодирования разных поколений. Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):14-18. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-14-18

Сведения об авторах

Колоколов О.В. — соискатель на звание канд. мед. наук, заведующий поликлиническим отделением.

ORCID: 0000-0002-7155-9544

E-mail: surdologiya_scco@mail.ru

Кузнецов А.О. — д-р мед. наук, главный врач; доцент кафедры оториноларингологии. ORCID: 0000-0001-6499-7506

E-mail: aokuznet@mail.ru

Мачалов А.С. — канд. мед. наук, начальник научно-клинического отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации; врач сурдолог-оториноларинголог; доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования.

ORCID: 0000-0002-5706-7893

E-mail: anton-machalov@mail.ru

Владимирова Т.Ю. — канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова.

ORCID: 0000-0003-1221-5589

E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Кошель И.В. — д-р мед. наук, профессор, и.о. заведующего кафедры оториноларингологии, пластической хирургии с курсом ДПО.

ORCID: 0000-0002-9337-8592

E-mail: Koshel1979@mail.ru

Автор для переписки

Колоколов Олег Владиславович

Адрес: Астраханский филиал ФГБУ НМИЦО ФМБА России, ул. Татищева, 2, г. Астрахань, Россия, 414056.

E-mail: oleg_kolokolov@mail.ru

КИ — кохлеарная имплантация; РП — речевой процессор.

Рукопись получена: 28.10.2021

Рецензия получена: 20.11.2021

Решение о публикации принято: 21.11.2021

Speech perception in various acoustic environments: Comparison of different sound coding strategies

Oleg V. Kolokolov², Aleksandr O. Kuznetsov^{1,3}, Anton S. Machalov^{1,3},
Tatyana Yu. Vladimirova⁴, Ivan V. Koshel⁵

¹The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency (Moscow, Russia)

²The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency (Astrakhan, Russia)

³Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

⁴Samara State Medical University (Samara, Russia)

⁵Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Abstract

Objectives – to compare speech perception in a quiet and noisy environment using a basic audio coding strategy (CIS) and a modern strategy (ACE) over a period of 24 months.

Material and methods. The study involved 30 patients who received hearing rehabilitation in the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency in the period of 2018 – 2021. The inclusion criteria were: implantation in the adult age (from 18 to 45 years), speaking fluent Russian, hearing loss after speech skills formation. After initialization and programming of the speech processor, the patients underwent speech audiometry in a free sound field using syllabic and speech tables in silence and noise. The results were collected in the special MS Excel templates and subjected to statistical analysis.

Results. The intelligibility of syllables in patients with CIS and ACE strategies took comparable values and grew with experience within 24 months (from $52 \pm 7.00\%$ at the beginning of the study to $72 \pm 7.25\%$ at the end), the greatest increase in intelligibility was noted in the first 3 months after connecting the speech processor (from $52 \pm 7.00\%$ to $66 \pm 7.87\%$). Using the Greenberg speech table in silence, the groups with the CIS strategy and the ACE strategy obtained similar results with a slight advantage of the ACE strategy up to 6 months of the study. Later, a significantly higher increase in speech perception was observed in the group with the ACE strategy compared to the group with CIS. After 12 months, the perception tests showed $67 \pm 8.62\%$ in patients with CIS strategy and $71 \pm 7.54\%$ in patients with ACE, after 24 months the results were $68 \pm 9.12\%$, and $72 \pm 8.62\%$ respectively. Under noise conditions, we observed an increase of the difference between groups starting from 6 months ($41 \pm 5.33\%$ in patients with CIS versus $43.3 \pm 7.55\%$ with ACE), the largest difference was registered after 24 months ($51 \pm 5.50\%$ versus $57 \pm 8.25\%$ respectively).

Conclusion. When compared to the basic strategy, a modern sound coding strategy with a higher resolution can improve speech perception especially with complex speech patterns and in a noisy environment.

Keywords: cochlear implantation, hearing loss, sound coding strategy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kolokolov OV, Kuznetsov AO, Machalov AS, Vladimirova TYu, Koshel IV.

Speech perception in various acoustic environments: Comparison of different sound coding strategies. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(4):14-18.

doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-4-14-18

Information about authors

Oleg V. Kolokolov – external PhD student, Head of the polyclinic department.

ORCID: 0000-0002-7155-9544

E-mail: surdologiya_scco@mail.ru

Aleksandr O. Kuznetsov – PhD, Chief Physician; Associate professor, Department of Otorhinolaryngology.

ORCID: 0000-0001-6499-7506

E-mail: aokuznet@mail.ru

Anton S. Machalov – PhD, Head of Scientific-clinical department of audiology, hearing aid and audio-verbal rehabilitation; physician-audiologist-otolaryngologist; Associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing professional education.

ORCID: 0000-0002-5706-7893

E-mail: anton-machalov@mail.ru

Tatyana Yu. Vladimirova – PhD, Associate professor, Head of the Otorhinolaryngology Department and Clinic named after academician I.B. Soldatov.

ORCID: 0000-0003-1221-5589

E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Ivan V. Koshel – PhD, Professor, Acting Head of the Department of Otorhinolaryngology, Plastic Surgery with the course of Continuing professional education.

ORCID: 0000-0002-9337-8592

E-mail: Koshel1979@mail.ru

Corresponding Author

Oleg V. Kolokolov

Address: Astrakhan branch of the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, 2 Tatischeva st., Astrakhan, Russia, 414056.

E-mail: oleg_kolokolov@mail.ru

Received: 28.10.2021

Revision Received: 20.11.2021

Accepted: 21.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Стратегии кодирования системы кохлеарной имплантации позволяют передать пользователю наиболее важную информацию в виде электрического стимула исходного акустического сигнала для улучшения восприятия речи в связи с глубокой потерей слуха [1, 2]. В процессе кодирования акустического сигнала для передачи главных характеристик звука обычно используется извлечение огибающей (данные изменения амплитуды сигнала), которая поддерживает восприятие речи [3]. Стратегия кодирования с непрерывной перемежающейся выборкой (CIS), которая используется в современном программном обеспечении для клинического программирования CI, использует неодновременные перемежающиеся двухфазные импульсы для представления информации огибающей (изменение амплитуды

звукового сигнала при постоянной частоте) на отдельные электроды [4]. Стратегия кодирования CIS в значительной степени заменила стратегии кодирования, основанные на извлечении признаков, которые явно представляют основную частоту (F0) и формантные частоты, благодаря превосходному восприятию речи как в тишине, так и в шуме [5]. Данная стратегия позволила решить проблему взаимодействия каналов с использованием несинхронных импульсов с чередованием и увеличить скорость стимуляции на канал, что оказало значительное влияние на распознавание речи в сравнении с более ранними стратегиями [6].

Последующим развитием стратегии CIS у компании Cochlear стали стратегия Spectral Peak (SPEAK – спектральный максимум, 1994) и ACE (Advanced Combination Encoder, 2002). Увеличение каналов, стимулированных

в тонотопическом порядке от высоких частот к низким за цикл до 10 в SPEAK стратегии, дало преимущество в разборчивости речи большинству пациентов за счет более гибкого изменения максимумов и стимуляции соответствующих электродов [7]. В свою очередь, ACE сочетает в себе еще большее количество обработанных полос с более высокой скоростью стимуляции за счет наличия 22 электродов по сравнению с предыдущей CIS и SPEAK. 22 полосы дают лучшее разрешение по частоте. В стратегии ACE канал генерируется одним имплантированным электродом, а исходный спектр воспроизводится 8–10 фиксированными каналами [8].

Несмотря на преимущество новых стратегий, по техническим характеристикам во многих исследованиях четких различий выявить не удалось и результаты для восприятия речи были получены смешанные [9]. В этих исследованиях сравнивалась производительность со стратегией кодирования CIS и ACE при использовании прошлых моделей имплантов компании Cochlear CI24R/RE (Straight и Contour Advance), а в последние годы широкое распространение получила новая модель CI512 с новой электродной решеткой [10]. Некоторые исследователи сообщили об улучшении восприятия речи, которое измерялось количеством правильно названных слогов, слов или предложений в шуме, когда испытуемые слушали их с использованием стратегии кодирования ACE, в то время как другие сообщили об отсутствии существенной разницы в характеристиках восприятия речи [9].

Ограничения предыдущих исследований включают различия в опыте прослушивания и различия в настройках между стратегиями кодирования, а также в сроках наблюдения (от нескольких недель до 6 месяцев).

ЦЕЛЬ

Сравнить характеристики восприятия речи со стратегиями кодирования CIS и ACE в течение 24 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 30 пациентов (18 человек женского пола и 12 человек мужского), выбранных случайным образом из всех пациентов, прошедших реабилитацию на базе ФГБУ НМИЦО ФМБА России в период с 2018 по 2021 гг. Возраст пациентов на момент кохлеарной имплантации — от 18 до 45 лет (средний возраст $35,16 \pm 6,70$ года).

Для имплантации были использованы многоканальные кохлеарные импланты (Cochlear Nucleus Freedom, model CI24RE и CI512) и использован речевой процессор Nucleus 5 CP810 или Nucleus 6 CP910. Коррекция программы стимуляции (MAP) проводилась с использованием программы Cochlear Custom Sound 5.2 (Cochlear Ltd., Australia). Аудиологи центра, ответственные за программирование тематических карт, знали о стратегии кодирования, используемой каждым испытуемым. Напротив, как пациент, так и специалисты (сурдопедагоги), выполняющие послеоперационную оценку восприятия речи, были не осведомлены о стратегии кодирования отдельного субъекта, чтобы контролировать возможные предубеждения.

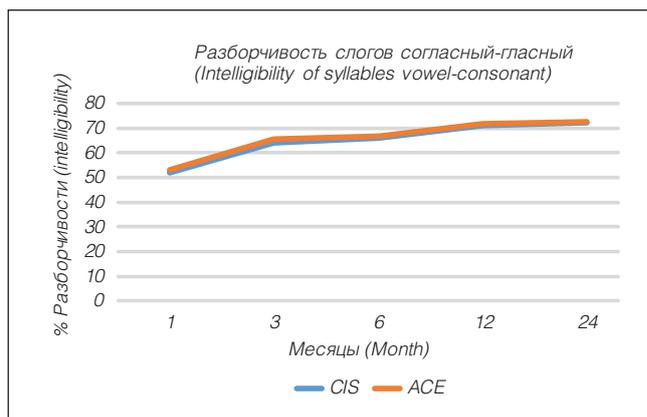


Таблица 1. Разборчивость речи с использованием слоговых таблиц в тишине

Table 1. Speech perception using syllabic tables in silence

Критерии включения в исследование: свободное владение русским языком на бытовом уровне, потеря слуха после формирования речи, односторонняя имплантация КИ, систематическое использование речевого процессора от 8 часов в день, регулярное посещение сурдолога для проведения настроечных сессий согласно плану исследования.

Критерии исключения: потеря слуха после перенесенного гнойного менингита, формирование потери слуха до развития речи, наличие затруднений в общении у пациентов со специалистами в виду незнания русского языка или выраженного нарушения памяти, наличие психических заболеваний, двусторонняя имплантация КИ, наличие неисправностей в работе системы кохлеарной имплантации (речевого процессора или кохлеарного импланта в виде неисправных электродов), непосещение аудиолога согласно плану, использование речевого процессора менее 8 часов в сутки, состояние пациента.

Испытуемые проходили тестирование через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после первоначальной активации, при каждом визите проходили тестирование разборчивости речи с последующим программированием речевого процессора. Измерения восприятия речи включали слоги (согласный + гласный), слоговые таблицы Н.Б. Покровского (20 штук на тест) в тишине, слова из таблицы Гринберга (20 слов) в тишине и шуме (+10 дБ SNR).

Для проведения тестирования была использована комната, в которой через колонки (2 шт.) с использованием клинического аудиометра Interacoustics AC40 и подключенного к нему ноутбука воспроизводились записи речевых таблиц, начитанных диктором. Колонки были расположены по направлению к испытуемому под углом 45° на расстоянии 1 метра.

При первоначальной активации внешнего речевого процессора (РП) пациенты были случайным образом выбраны для подключения стратегии кодирования CIS и ACE. Использовалась исключительно назначенная стратегия кодирования в течение первых 24 месяцев после активации РП. Аудиологи, ответственные за программирование, проводили рутинные процедуры картирования для оптимизации качества звука, включая

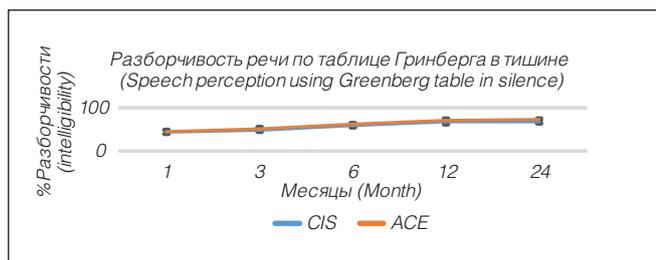


Таблица 2. Разборчивость речи в тишине при использовании речевой таблицы Гринберга

Table 2. Speech perception in silence using Greenberg speech table

поведенческое измерение порогового уровня (Т-) и уровня комфорта (С-), балансировку громкости и отключение электродов, когда это необходимо.

Случайно выбранные пациенты (30 человек) были разделены на 2 группы. Первая группа (15 человек) стала пользователем стратегии CIS, вторая группа (15 человек) использовала стратегию ACE. Поскольку пациенты каждой группы соответствовали критериям отбора, группы были сопоставимы и однородны.

Пациенты не знали, ни к какой группе они относятся, ни какой стратегией кодирования звука пользуются. Все пациенты наблюдались в течение длительного времени (24 месяца) с достижением контрольных точек исследования, поэтому данное исследование можно отнести к слепому рандомизированному перспективному.

Средний возраст для первой группы (CIS) составил $34,8 \pm 6,08$ года, для второй (ACE) – $35,53 \pm 5,10$ года, статистически значимых различий в возрасте между группами не было. В первой группе было 8 мужчин и 7 женщин, во второй группе – 4 мужчины и 11 женщин.

Полученные результаты речевой аудиометрии в свободном звуковом поле вносились в электронные таблицы в программе Microsoft Excel и подвергались статистическому анализу методом сравнения средних значений для каждого результата между группами и вычислением среднего квадратического отклонения для оценки степени варьирования полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За выбранный интервал наблюдения (1, 3, 6, 12 и 24 месяца) для разборчивости речи по слоговым таблицам получен следующий результат (таблица 1).

Мы наблюдали рост разборчивости речи в двух группах с течением времени и накоплением опыта использования системы КИ с наибольшим ростом в первые 3 месяца (с 52 ± 7 до $66 \pm 7,87\%$). Разборчивость слогов между группами пациентов со стратегиями CIS и ACE на всем диапазоне исследования принимала сопоставимые значения (от 52 ± 7 в начале исследования до $72 \pm 7,25\%$ в конце).

Сравнивая результаты разборчивости речи в тишине с использованием речевой таблицы Гринберга (таблица 2) в группе с CIS-стратегией и ACE-стратегией, мы также наблюдали сопоставимые результаты с небольшим преимуществом ACE-стратегии до 6 месяца исследования. Однако после этого срока интенсивность прироста разборчивости речи стала значимо выше в

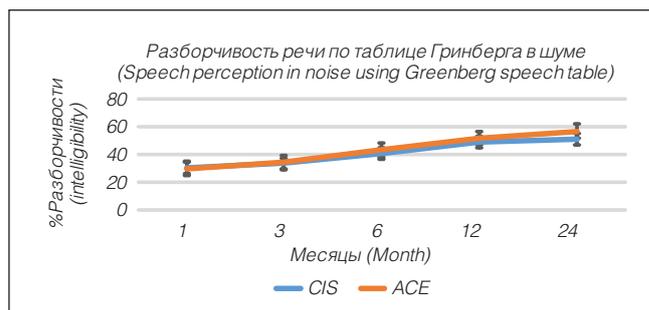


Таблица 3. Разборчивость речи в шуме при использовании речевой таблицы Гринберга

Table 3. Speech perception in noise using Greenberg speech table

группе с ACE-стратегией в сравнении с группой с CIS. Так, при тестировании спустя 12 месяцев с CIS разборчивость достигла $67 \pm 8,62\%$, с ACE – $71 \pm 7,54\%$, спустя 24 месяца с CIS – $68 \pm 9,12\%$, с ACE – $72 \pm 8,62\%$. Для выявления достоверности различий средних значений разборчивости речи мы использовали критерий Стьюдента (t-критерий). В данном случае критерий принял значение меньше 0,05 ($p < 0,05$), что подтвердило наличие значимых различий между выборками.

При сравнении результатов разборчивости речи в условиях шума (таблица 3) мы наблюдали увеличение разницы между группами начиная с 6 месяцев ($41 \pm 5,33\%$ с CIS против $43,3 \pm 7,55\%$ с ACE) с наибольшей разницей спустя 24 месяца ($51 \pm 5,5\%$ против $57 \pm 8,25\%$). Достоверность наличия значимых различий также подтверждена значением критерия Стьюдента менее 0,05 ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное преимущество использования стратегии ACE над CIS становится значимым только при наличии опыта использования системы КИ от 6 месяцев и наиболее выраженным – к 24 месяцам. Оценка различий в более короткие сроки, на наш взгляд, затруднено ввиду необходимости привыкания к изменению звучания слогов и слов, а также необходимости накопления опыта использования. Сравнения, ранее проводимые другими авторами, были ограничены значительно более коротким временным промежутком (от двух недель до нескольких месяцев) [11, 12], вследствие чего было затруднительно обнаружить значимые различия и определить предпочтения пациентов [13, 12].

Переход от стратегии CIS к ACE отражается в изменениях скорости стимуляции на канал, количестве используемых каналов для воспроизведения необходимого спектра звука, ширины импульса и силе стимуляции [8]. Более высокие результаты пациентов со стратегией ACE в нашем исследовании при использовании сложного речевого материала как в тишине, так и в условиях шума можно объяснить большей скоростью стимуляции данной стратегии. Это позволяет получать больше информации о полученном звуковом сигнале и делать более точные выводы в сложных условиях, а также накапливать необходимый опыт использования алгоритма обработки и передачи звука системы КИ.

■ Выводы

Использование современной стратегии кодирования с более высокой разрешающей способностью (ACE) в сравнении с базовой стратегией (CIS) позволяет улучшить разборчивость речи при использовании сложного речевого материала с наибольшим эффектом в условиях шума. Знание особенностей

стратегий кодирования звука позволяет аудиологу провести программирование системы кохlearной имплантации с достижением наилучших результатов в реабилитации. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Loizou PhC. Speech processing in vocoder-centric cochlear implants. *Cochlear and Brainstem Implants. Advances in Otorhinolaryngology*. 2006;64:109-143. doi: 10.1159/000094648
2. Lebedeva NA, Diab HMA, Machalov AS, et al. Cochlear implantation in Yakutia. *Yakutsk Medical Journal*. 2021;3(75):37-39. (In Russ.). [Лебедева Н.А., Диаб Х.М.А., Мачалов А.С. и др. Кохlearная имплантация в Якутии. *Якутский медицинский журнал*. 2021;3(75):37-39. doi: 10.25789/YMJ.2021.75.09
3. Kolokolov OV, Kuznetsov AO, Machalov AS, Grigoreva AA. Comparison of sound perception using CIS and ACE sound coding strategies in cochlear implants. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(3):8-12. (In Russ.). [Колоколов О.В., Кузнецов А.О., Мачалов А.С., Григорьева А.А. Сравнение звуковосприятия при использовании стратегий кодирования звукового сигнала CIS и ACE системой кохlearной имплантации. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(3):8-12]. doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-3-8-12
4. Wilson BS, Finley CC, Lawson DT, et al. Better speech recognition with cochlear implants. *Nature*. 1991;352:236-238. PMID: 1857418 doi:10.1038/352236a0
5. Kolokolov OV, Kuznetsov AO, Machalov AS, Grigoreva AA. The history of the modernization of sound strategies of the system cochlear implantation. *Health and Education millennium*. 2018;20(12):82-86. (In Russ.). [Колоколов О.В., Кузнецов А.О., Мачалов А.С., Григорьева А.А. К вопросу истории модернизации стратегий кодирования звукового сигнала системами кохlearной имплантации. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(12):82-86]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-82-86
6. Kim HN, Shim YJ, Chung MH, Lee YH. Benefit of ACE compared to CIS and SPEAK coding strategies. *Adv Otorhinolaryngol*. 2000;57:408-11. doi: 10.1159/000059211
7. Skinner MW, Holden LK, Whitford LA, et al. Speech recognition with the nucleus 24 SPEAK, ACE, and CIS speech coding strategies in newly implanted adults. *Ear Hear*. 2002;23(3):207-23. doi: 10.1097/00003446-200206000-00005
8. Vondrasek M, Sovka P, Tichy T. ACE Strategy with Virtual Channels. *Radioengineering*. 2008;17(4):55-61.
9. Battmer RD, Dillier N, Lai WK, et al. Speech perception performance as a function of stimulus pulse rate and processing strategy preference for the Cochlear™ Nucleus® CI24RE device: Relation to perceptual threshold and loudness comfort profiles. *International Journal of Audiology*. 2010;49(9):657-666. doi: 10.3109/14992021003801471
10. Daikhes NA, Balakina AV, Machalov AS, et al. Sequential bilateral cochlear implantation in children: selection criteria for second ear surgery. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(2):13-19. (In Russ.). [Дайхес Н.А., Балакина А.В., Мачалов А.С. и др. Последовательная билатеральная кохlearная имплантация у детей: критерии отбора пациентов для операции на втором ухе. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(2):13-19]. doi: 10/35693/2500-1388-2021-6-2-13-19
11. Psarros CE, Plant KL, Lee K, et al. Conversion from the SPEAK to the ACE strategy in children using the nucleus 24 cochlear implant system: speech perception and speech production outcomes. *Ear Hear*. 2002;23(1):18S-27S. doi: 10.1097/00003446-200202001-00003
12. Donaldson GS, Dawson PK, Borden LZ. Within-subjects comparison of the HiRes and Fidelity120 speech processing strategies: Speech perception and its relation to place-pitch sensitivity. *Ear Hear*. 2011;32(2):238-50. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181fb8390
13. Bazon AC, Mantello EB, Gonçalves AS, et al. Auditory Speech Perception Tests in Relation to the Coding Strategy in Cochlear Implant. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(3):254-260. doi: 10.1055/s-0035-1559595

УДК 616.7-009.17-072.85-055.2-053.9
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-19-39

Перспективы оценки биологического и иммунологического возраста человека по факторам крови

Н.Д. Курган¹, Е.И. Панова¹, Л.В. Силакова¹, А.М. Каганский^{1, 2}, С.А. Рыбцов³

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО» (Санкт-Петербург, Россия)

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток, Россия)

³Центр регенеративной медицины Института регенерации и репарации Университета Эдинбурга (Эдинбург, Великобритания)

Аннотация

По данным ВОЗ, к 2050 году в развитых странах население старше 60 лет удвоится. Это приведет к необходимости дальнейшего повышения пенсионного возраста и увеличению нагрузки на систему здравоохранения. Поэтому остро стоит вопрос сохранения здоровья и продления активного долголетия, а также внедрения раннего мониторинга и профилактики преждевременного старения и возрастных нарушений во избежание ранней нетрудоспособности. В обзоре выделены критические факторы в циркуляции крови, влияющие на процесс старения, и индикаторы, отражающие его. Показана связь биологического возраста, механизмов старения регенеративной и иммунной систем с изменениями в циркулирующих факторах крови. Обсуждаются подходы к гигиене здоровья и долголетия и концепция иммунологического возраста. Рассматриваются возможности традиционных и перспективных методов экспресс-анализа и мультиплексной комплексной оценки старения систем организма для предварительного экспресс-анализа биологического и иммунологического возрастов в домашних условиях или при первичном осмотре с последующей обработкой в высокотехнологичных центрах для определения групп риска и мониторинга здорового старения. Определены подходы по защите здоровья и поддержания здорового старения для продления активного трудоспособного периода жизни.

Ключевые слова: биологический возраст, старение, иммунологический возраст, цитокины, маркеры заболеваний, тест на иммунологический возраст.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Курган Н.Д., Панова Е.И., Силакова Л.В., Каганский А.М., Рыбцов С.А. **Перспективы оценки биологического и иммунологического возраста человека по факторам крови.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(4):19-39.
doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-19-39

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда №19-18-00058.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Анне Едовиной и Валерии Кашенко за помощь в подготовке иллюстраций к обзору. Авторы выражают свою искреннюю благодарность одному из основных авторов этого обзора Александру Каганскому за его неоценимый вклад в идею и написание статьи и скорбят о его безвременной и трагической кончине.

Сведения об авторах

Курган Н.Д. – инженер по научно-исследовательской работе факультета технологического менеджмента и инноваций.

E-mail: mika97@list.ru

Панова Е.И. – инженер по научно-исследовательской работе факультета технологического менеджмента и инноваций.

E-mail: evgeniyapanova1996@gmail.com

Силакова Л.В. – канд. экон. наук, доцент факультета технологического менеджмента и инноваций.

ORCID: 0000-0003-2836-1281

E-mail: silakovalv@itmo.ru

Каганский А.М. – канд. биол. наук, доцент факультета технологического менеджмента и инноваций; директор центра геномной и регенеративной медицины Школы биомедицины.

ORCID: 0000-0002-6219-6892

E-mail: kagasha@yahoo.com

Рыбцов С.А. – старший научный сотрудник Центра регенеративной медицины, Институт регенерации и репарации.

ORCID: 0000-0001-7786-1878

E-mail: srybtsov@ed.ac.uk

Автор для переписки

Рыбцов Станислав Александрович

Адрес: Центр регенеративной медицины, Институт регенерации и репарации, университет Эдинбурга, Биоквартер, Литл Франц Драйв 5, Эдинбург, Великобритания.

E-mail: srybtsov@ed.ac.uk

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; КСБМ – концентрация и состав белков и/или метаболитов; ВД – возрастная динамика; СОД – супероксиддисмутаза; ИФА – иммуноферментный анализ; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИХА – иммунохроматографический анализ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

Рукопись получена: 29.07.2021

Рецензия получена: 14.09.2021

Решение о публикации принято: 15.09.2021

Prospects for assessing the biological and immunological age of a person by blood factors

Nikita D. Kurgan¹, Evgeniya I. Panova¹, Lyubov V. Silakova¹, Aleksandr M. Kaganskii^{1,2}, Stanislav A. Rybtsov³

¹ITMO University (St. Petersburg, Russia)

²Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia)

³Center for Regenerative Medicine, Institute of Regeneration and Reparation, University of Edinburgh (Edinburgh, UK)

Abstract

According to the WHO, by 2050 in developed countries, the population over 60 years old will double. This will lead to a further increase in the retirement age and an elevation of burden on the health care system. Therefore, there is an acute issue of maintaining health and prolonging active longevity, as well as the introduction of monitoring for prevention of premature aging and age-related disorders to avoid early disability. The review aims to discuss the aging process and identify critical blood factors affecting or indicating progress in biological aging. The connection of biological age, the regenerative and immune systems aging with the shift in circulating blood factors have been evaluated. The concepts of "health and longevity hygiene" and the concept of "immunological age" are debated. Perspective methods of rapid and multiplex analyzes of blood factors are discussed, as well as the prospects for preliminary analysis of biological and immunological age at home with subsequent processing in high-tech centers to identify risk groups and monitor healthy aging. Approaches to protecting health, slowing aging and rejuvenating the elderly, maintaining healthy aging, and prolonging active life have been defined.

Keywords: biological age, aging, immunological age, cytokines, disease markers, immunological age test.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kurgan ND, Panova EI, Silakova LV, Kaganskii AM, Rybtsov SA. Prospects for assessing the biological and immunological age of a person by blood factors. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(4):19-39. doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-4-19-39

Study funding. The study was supported by the RSF Foundation, project No. 19-18-00058

Compliance with ethical standards. This article does not describe any studies involving humans or animals as objects.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Anna Edovina and Valeria Kashchenko for their help in preparing illustrations for the review. The authors express their sincere gratitude to one of the main authors of this review Aleksandr Kaganskii for his invaluable contribution to the idea and writing of the article and mourn his untimely and tragic death.

Nikita D. Kurgan – research engineer Faculty of Technological Management and Innovations.

E-mail: mika97@list.ru

Evgeniya I. Panova – research engineer Faculty of Technological Management and Innovations. E-mail: evgeniyapanova1996@gmail.com

Lyubov V. Silakova – PhD in Economics, Associate professor Faculty of Technological Management and Innovations. ORCID: 0000-0003-2836-1281

E-mail: silakovalv@itmo.ru

Aleksandr M. Kaganskii – PhD in Biology, Associate professor, Faculty of Technological Management and Innovations; Director of the Center for genomic and regenerative medicine, School of Biomedicine. ORCID: 0000-0002-6219-6892

E-mail: kagasha@yahoo.com

Stanislav A. Rybtsov – PhD in Genetics, senior research fellow of the Centre for Regenerative Medicine, Institute of Regeneration and Reparation.

ORCID: 0000-0001-7786-1878

E-mail: srybtsov@ed.ac.uk

Corresponding Author

Stanislav A. Rybtsov

Address: Center for Regenerative Medicine, Institute of Regeneration and Reparation, University of Edinburgh, Bioquarter, 5 Little France Drive, Edinburgh, UK.

E-mail: srybtsov@ed.ac.uk

CCL2 – C-C Motif Chemokine Ligand 2 (monocyte chemotactic protein 1 – MCP-1); CCL3 – C-C Motif Chemokine Ligand 3 (macrophage inflammatory protein 1 – MIP-1 α); CCL11 – C-C Motif Chemokine Ligand 11; CCL27 – C-C Motif Chemokine Ligand 27; IL27 – Interleukin 27; IL1b – Interleukin 1 Beta; IL6 – Interleukin 6; THBS4 – thrombospondin-4; SPARCL1 – SPARC-like protein 1; NGF – Neural growth factor; TNF – Tumor Necrosis Factor; CRP – C-Reactive Protein; IL17 – Interleukin 17; B2M – Beta-2-Microglobulin; GDF-15 – growth differentiation factor 15; TIMP2 – TIMP Metalloproteinase Inhibitor 2; PAI-1 – Plasminogen activator inhibitor-1 (SERPINE1); Kallistatin – (Serpin A4, Kallikrein inhibitor, Serpin Peptidase Inhibitor); IGF1 – insulin-like growth factor 1; GDF11 – growth differentiation factor 11; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; BMP – bone morphogenetic protein; VWF – Von Willebrand Factor; mTOR – Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase; NAD+ – Nicotinamide adenine dinucleotide; eNAMPT – secreted extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase; SASP – senescent associated secretory phenotype; HRP – horseradish peroxidase; AP – alkaline phosphatase; ROS – Reactive oxygen species; NGS – Next Generation Sequence; OS-BLIA – Open-sandwich bioluminescent immune-analysis; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; IFA – immunofluorescence analysis.

Received: 29.07.2021

Revision Received: 14.09.2021

Accepted: 15.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Изучение факторов крови – простой и доступный способ оценки здоровья человека и дополнения традиционных показателей его биологического возраста новыми объективными критериями [1–4]. С возрастом замедляются процессы роста и развития, регенерации и восстановления тканей; они постепенно заменяются усиленным катаболизмом, активностью воспалительных клеток и резистентностью к инсулину [3]. Увеличивается количество стареющих клеток, поддерживающих воспалительную петлю; клеточный клиренс из-за замедления митохондриальной и аутофагии снижается, что приводит к повреждению и дисфункции митохондрий и клеток [5, 6].

Мониторинг факторов циркулирующей крови, а также естественных жидкостей человека дает важную информацию о процессах старения и позволяет определять стратегию медицинского вмешательства для предотвращения или замедления развития возрастных заболеваний [7]. Тема вмешательства и предотвращения

возрастных изменений является чрезвычайно значимой для человечества, что отражается во множестве публикаций, в популярных изданиях и многочисленных попытках коммерциализации новых «средств Макропулоса» [8]. Человечество еще находится на пути раскрытия тайны долголетия, и поэтому многочисленные исследования и разработки методов мониторинга старения, разработка средств замедления старения и предупреждения заболеваний, связанных с возрастом, привлекает колоссальное финансирование соответствующих отраслей науки [4].

С развитием мультиплексных методов экспресс-анализа метаболитов и белков в крови открывается возможность комплексной оценки состояния организма человека не только в лабораторных условиях, но и посредством индивидуальных устройств. Такие устройства первоначально предлагались пациентам с потенциально опасными для жизни заболеваниями, где необходим ежедневный мониторинг. Мобильные устройства индивидуального пользования были разработаны для таких

заболеваний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, серьезные гормональные расстройства и тяжелые вирусные инфекции [9]. Однако с развитием мобильных устройств и современных методов анализа представляется возможным создание относительно дешевых приборов индивидуального пользования для мониторинга здоровья в домашних условиях [10]. Эти устройства будут способны оценивать состояние иммунной системы, скорость старения организма и даже биологический возраст. Это поможет человеку получать объективные показатели собственных усилий по поддержанию здорового образа жизни, следить за рационом питания, понимая, как это отражается на его здоровье и биологическом возрасте и как его усилия влияют на перспективу активного долголетия. Постоянное наблюдение за концентрацией и составом белков и метаболитов (КСБМ) в выделениях и физиологических жидкостях человека, таких как слюна, моча, потовые выделения, а также в плазме крови позволят создать комплексную картину состояния здоровья, основанную на объективных биохимических показателях. Информация должна будет обрабатываться в едином центре с помощью мультипараметрических статистических методов, включая нейросети. Это позволит создавать ежедневный профиль здоровья человека, а в сочетании с информацией о его физической активности и рационе питания выдавать предупреждения о негативных тенденциях в состоянии здоровья. Такая информация будет полезна не только для пациентов с установленным диагнозом, но и для диагностики и предупреждения преждевременного старения, а также негативных сценариев, приводящих к развитию старческих заболеваний. Кроме того, такие приборы незаменимы для людей, находящихся в экстремальных ситуациях, а также для женщин в период беременности и лактации. Они также смогут упростить для врачей задачу просвещения пациентов и их мотивации следовать здоровому образу жизни. Это будет способствовать увеличению количества трудоспособного населения в предпенсионном возрасте, обладающего значительным опытом и способного к интенсивному труду.

Дополнением к мобильным устройствам индивидуального пользования могла бы стать стратегия «домашний отбор образца — анализ в высокотехнологичной лаборатории». Отбирая образцы дома, пациент может отправить их по почте в единый высокотехнологичный центр и получить консультацию через мобильное приложение [10]. В едином центре будет производиться мультиплексная оценка состава образца и комплексная интерпретация результатов с выдачей рекомендаций, а также постановкой диагноза для дальнейшего назначения реабилитационных мероприятий или лечения. Устройства для индивидуального отбора образцов и их первичной обработки сократят финансовые и временные затраты на анализ образцов в стационарных высокотехнологичных лабораториях. Благодаря высокотехнологичным лабораториям, в медицинскую диагностику могли бы быть привнесены современные методы анализа плазмы крови, слюны и мочи, включая такие методы, как проточная цитометрия флуоресцентных частиц (cytometric bead arrays) [11]; MALDI-TOF масс-спектрометрия. CyTOF

(cytometry by time of flight — цитометрия по времени полета) [12, 13]; масс-спектрометрический анализ; методы транскрипционного и геномного анализа единичных человеческих клеток, маркеров мутировавшей ДНК, а также общий анализ ДНК, РНК инфекционных агентов в физиологических жидкостях с использованием NGS (Next Generation Sequencing, методы секвенирования нового поколения).

Для интегральной оценки здоровья уже разработаны методики оценки биологического возраста, основанные на физиологических показателях, которые объективно отражают состояние здоровья человека, скорость его старения. Но такие методики не затрагивают причины возникновения патологических состояний, что не дает возможности определить стратегию предупреждения и лечения возможных заболеваний. К сожалению, несмотря на интенсивные исследования генетических и эпигенетических маркеров, а также метаболитов и белковых факторов в организме, до сих пор не существует четких представлений о причинно-следственных связях процесса старения. В последнее время корреляционная связь некоторых эпигенетических маркеров с биологическим возрастом обсуждается во многих обзорных работах [14–17].

Корреляция между генетической и эпигенетической регуляцией процессов старения очень сложна, а компенсаторные механизмы в организме многочисленны. С учетом этого в новейших экспериментальных работах для уточнения патологических изменений в процессе старения появилась тенденция наряду с эпигенетическими маркерами включать в модели биологического возраста факторы крови и/или экспрессионные профили генов, отражающие непосредственные изменения в функционировании организма [4, 16, 18]. Именно поэтому нам представляется особенно важным проведение анализа КСБМ, связанных с возрастом. Важно, что КСБМ могут не только прямо отражать отклонения от здорового старения, но и одновременно подсказывать стратегии корректирующих медицинских вмешательств. Разработка подходов к мониторингу данных показателей позволит разработать методики замедления старения и отсрочить развитие старческих заболеваний. Часто опасные заболевания у пожилых людей развиваются бессимптомно, и анализ специфичных факторов крови как существенное дополнение к анализу биологического возраста является наиболее рентабельным и точечным методом ранней диагностики.

Эпидемия COVID-19 сосредоточила усилия мирового сообщества на решении проблемы уязвимости пожилых людей к инфекционным заболеваниям [19]. Как оказалось, параметры биологического возраста, основанные на физиологических показателях, могут предсказывать тяжесть протекания и последствия COVID-19 [20–22]. В то же время методы анализа биологического возраста с помощью эпигенетических модификаций ДНК клеток крови не всегда способны предсказать уязвимость стареющего организма к инфекционным осложнениям [23]. И напротив, непосредственный анализ динамических параметров иммунной реакции, таких как способность лимфоцитов образовывать

новые клеточные популяции, специфичные к новым антигенам, способность вырабатывать большое количество специфичных к инфекции антител, способность к быстрому выбросу провоспалительных факторов в ответ на распознавание инфекционных поверхностей, профиль воспалительных цитокинов и метаболитов, фагоцитарная активность миелоидных клеток, а также результативное успокоение иммунной реакции после удаления инфекции, значительно снижающихся с возрастом, позволяет вычислить нарастающие уязвимости иммунной системы [24].

Значительное увеличение с возрастом хронической воспалительной реакции, а также общее снижение эффективности иммунной системы связаны с накоплением в организме стареющих (сенесцентных) клеток. Так, повышенную воспалительную реакцию («цитокиновый шторм») связывают с присутствием в тканях пожилого человека сенесцентных клеток, проявляющих чрезмерную воспалительную реакцию [25]. Таким образом, тестирование параметров иммунологических возрастных изменений исключительно важно для сохранения здоровья в пожилом возрасте. Накопление сенесцентных клеток иммунной системы провоцирует иммунодефицитные состояния [26]. Так, у пожилых людей предпенсионного и пенсионного возраста, особенно с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, с большей вероятностью возникает дисфункция иммунного ответа, что приводит к неспособности успешно искоренить инфекционные агенты [22, 27].

■ ЦЕЛЬ

Выделить критические факторы, влияющие либо отражающие старение организма, а также определить перспективные методики мультиплексного анализа КСБМ, которые могут быть использованы в портативных мобильных устройствах или в высокотехнологичных центрах анализа образцов для предупреждения заболеваний, связанных с возрастом.

■ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Индивидуальный биологический возраст человека может кардинально отличаться от календарного [1]. Разработаны многочисленные подходы к анализу биологического возраста. Обычно биологический возраст оценивается по состоянию органов и тканей организма, а также его физиологических реакций. При оценке используются морфологические, физиологические и функциональные характеристики организма и сравниваются со средним биологическим возрастом других людей того же календарного возраста [1, 28–30]. Часто используются общие физиологические параметры – состояние сосудистой системы, вестибулярного аппарата (баланс тела), скорость реакции, уровень сахара в крови, показатели метаболизма [1, 3, 31, 32], количество шагов, которое человек проходит в день [33]. Также современные исследователи используют «индекс хрупкости» [22, 34] и «индекс нарастающей нестабильности генетической регуляции» [35].

Значительным продвижением в анализе биологического возраста стало открытие эпигенетических часов

[36], методов анализа модификаций районов ДНК. Так, были разработаны предикторы, основанные на анализе метилирования 353 CpG в тканях [36] или на основе 71 CpG в лейкоцитах [37]. Это дает возможность спрогнозировать продолжительность жизни с поправкой на хронологический возраст и другие факторы риска [38, 39]. В ходе дальнейших исследований количество маркеров метилирования, предсказывающих все случаи смертности, было сокращено до 10. Был разработан предиктор продолжительности жизни [40]. Для повышения точности прогноза в модель ввели одновременно маркеры метилирования и изменения экспрессии генов, связанных с воспалением, повреждением ДНК и активностью [16].

Недавно была разработана интегральная модель, где наряду с анализом метилирования ДНК был включен ряд циркулирующих факторов, отвечающих за клеточный стресс, воспаление и сигнализирующих о количестве сенесцентных клеток. Эта модель позволила со статистически достоверной точностью прогнозировать продолжительность жизни, количество старческих заболеваний, предрасположенность к диабету 2 типа. Также модель показывала тесную связь продолжительности жизни и заболеваний человека с образом его жизни, включая здоровое питание и уровень образования [18].

Скорость старения, определяющая биологический возраст, также зависит от различных внешних факторов, включая режим питания, вредные привычки, загрязнение окружающей среды [1, 41]. Индивидуальное старение может ускоряться из-за психолого-социальных факторов, таких как стресс, депрессия, нарушение сна, режима работы и отдыха или перенесенных инфекционных заболеваний [30, 42–45].

Старение является основным потенциальным фактором риска для широкого спектра состояний, таких как иммунодефицит, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак и различные неврологические расстройства [46–48]. Для многих из этих заболеваний не существует эффективных методов лечения, а старение ощутимо снижает эффективность разработанных методик, несмотря на прилагаемые усилия специалистов и значительные инвестиции в клинические и лабораторные исследования [49].

Оценка индивидуального биологического возраста и идентификация маркеров старения необходимы для прогнозирования продолжительности жизни, оценки риска развития возрастных заболеваний. Кроме того, измерение биологического возраста необходимо для оценки лечебных мероприятий по замедлению возрастных изменений. Так, было показано, что ограничение калорийности пищи, контроль артериального давления, умеренная физическая активность, противовоспалительные препараты, лекарства, контролирующие чувствительность к инсулину, гигиена, прививки против инфекционных заболеваний способны снизить риск преждевременной нетрудоспособности и даже замедлить темп старения [2, 50, 51]. При этом некоторые лекарства и лечебные процедуры могут оказывать и негативное влияние, усугубляя процесс старения, увеличивая индивидуальный биологический возраст или вызывая проблемы со здоровьем у пожилых людей [52].

Мероприятия по замедлению старения нуждаются в методиках объективной оценки их эффективности. Как обсуждается в литературе, одними из лучших предикторов продолжительности жизни и биологического возраста являются анализ метилирования ДНК и «индекс хрупкости», в то время как анализ по длине теломеров менее предсказателен [53]. По нашему мнению, более широкое дополнение традиционных критериев биологического возраста биохимическими показателями крови и анализом естественных жидкостей человека может облегчить постановку диагноза и помочь практикующим врачам получать простые показатели, отражающие динамику параметров биологического возраста для понимания состояния здоровья пациента на молекулярном уровне, для раннего распознавания и лечения заболеваний у пожилых пациентов.

■ СТАРЕНИЕ СОСУДОВ И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Один из показателей биологического возраста — это состояние нервной и сердечно-сосудистой систем, способность сосудов реагировать на стресс и изменения физической активности [1]. Под давлением наследственных факторов и факторов окружающей среды плотность капиллярной сети на единицу объема с возрастом снижается. Это связано с увеличением массы тела и естественным снижением экспрессии факторов роста, регулирующих рост сосудов. Уменьшение количества нейронов и синаптических связей, регулирующих вазомоторный ответ сосудов, приводит к уменьшению максимального размера просвета капилляров и ослабляет реакцию на стресс [54]. Недавно показано, что тромбоспондин-4 (THBS4) и SPARCL1 содержатся в высоких концентрациях в сыворотке крови молодых мышей, и их концентрация с возрастом снижается. Уровень этих факторов напрямую определяет образование синапсов в культивируемых нейронах, что предполагает их важную роль в поддержании функционирования нервной системы [55]. Факторы, связанные с регенерацией нервных тканей, представлены в **таблице 1**.

Фактор роста нервов (NGF) — нейротрофический фактор, который регулирует развитие и поддержание центральных холинергических нейронов, симпатических и сенсорных периферических нейронов [56].

ФАКТОРЫ	РОЛЬ В РЕГЕНЕРАЦИИ	ВД*
THBS4, SPARCL1	Поддерживают образования синаптических связей.	-
NGF	Регулирует развитие и поддержание центральных холинергических нейронов, симпатических и сенсорных периферических нейронов. Поддерживает уровень тестостерона через стимуляцию секреции гонадотропин-рилизинг-гормона. Низкий уровень в крови — индикатор риска болезни Альцгеймера.	-
ЛИПОФУСЦИН	Маркер поврежденных митохондрий в стареющих клетках. Присутствие в плазме крови отражает риск нейродегенеративных заболеваний.	+

Примечание. ВД* — возрастная динамика. Увеличение количества в плазме крови с возрастом (+), уменьшение с возрастом (-).

Таблица 1. Факторы, влияющие на регенерацию нервной ткани
Table 1. Factors affecting the regeneration of nervous tissue

Системное снижение уровня NGF связано с ухудшением когнитивных функций и риском развития болезни Альцгеймера [57]. Также показано, что назальное введение NGF может резко увеличить концентрацию тестостерона в сыворотке у стареющих животных. Лечение NGF было предложено в качестве потенциальной терапии возрастного гипогонадизма. NGF увеличивает активность нейронов гипоталамуса и стимулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, что значительно повышает сексуальную мотивацию, улучшает качество спермы и восстанавливает фертильность стареющих животных [58]. Накопление с возрастом липофусцина (lipofuscin) является одним из важных признаков старения, что было предложено как тест на старение сосудистой и нервной системы [59]. Липофусцин — продукт неполной лизосомной деградации поврежденных митохондрий, аутофлуоресцентный липо пигмент, образованный липидами, металлами и неправильно свернутыми белками. С возрастом липофусцин откладывается вокруг нервных клеток, в клетках сердечной мышцы и кожи. Липофусцин был предложен как универсальный маркер, ассоциированный с возрастом и отражающий дисфункцию митохондрий в связи с повреждением свободными радикалами. Маркер возможно детектировать в плазме крови или слюне, и он отражает риск нейродегенеративных заболеваний [59, 60].

Наряду с гормональными изменениями, рассогласование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение роста и регуляции сосудистой сети также вызывают снижение мышечной активности, повышение свертываемости крови и артериального давления. Кроме того, снижение концентрации гемоглобина в эритроцитах приводит к гипоксическим нарушениям в периферических тканях, что увеличивает вероятность патологических нарушений в организме. Общее ослабление иммунного ответа, старение иммунных клеток и снижение кровоснабжения тканей вызывают хронические очаги инфекции. Это приводит к повреждению сосудов, что изменяет биохимические показатели плазмы крови, в частности усиливает секрецию воспалительных факторов (см. ниже). Повышение концентрации маркеров воспаления в плазме крови также связано с повреждением нервной и сердечно-сосудистой систем и может значительно сократить продолжительность жизни. Связанное с возрастом накопление метаболитов в крови может усилить воспалительный ответ, что также часто приводит к повреждению сердечно-сосудистой системы и нарушению функции почек.

■ СТАРЕНИЕ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Во время старения происходят метаболические изменения, которые в совокупности с повышенным воспалительным фоном приводят к снижению способности тканей к регенерации и восстановлению, вызывая развитие старческих заболеваний (**таблица 2**). Снижение концентрации GDF11, PDGF-AB, VEGF, FGF2, поддерживающих регенерационную способность центральной нервной системы, сосудов, сердца и скелетных мышц, приводит к постепенной деградации этих тканей [61–63].

В то же время увеличение катаболических факторов, таких как GDF8, активин А, приводят к замедлению регенерации тканей сердца и скелетных мышц, снижая способность к регенерации в ответ на травматическое воздействие [64, 65]. В молодом возрасте в циркуляции крови присутствуют факторы, которые способствуют росту костной ткани. Недавно обнаружено, что GDF11 участвует в росте и регенерации костной ткани через активацию сигнального пути BMP [66]. Также недавно показано участие белка апелин в регенерации скелетной мускулатуры. Возможный механизм связан с увеличением синтеза белка и деления митохондрий. Более того, апелин стимулирует аутофагию и включает противовоспалительные сигнальные пути. Его содержание в крови снижается с возрастом, что является одной из причин возрастной мускулярной дистрофии [67]. Также апелин способствует гематопозу, в частности показана его вовлеченность в дифференцировку гранулоцитов – клеток, осуществляющих фагоцитоз и воспалительную функцию [68, 69].

Также обнаружено, что в плазме молодых животных содержится значительное количество Cadherin-13. Предполагается, что Cadherin-13 служит в качестве рецептора-ловушки для RANKL, запускающего развитие остеокластов. В пожилом возрасте уровень Cadherin-13 в плазме снижается, что усиливает RANKL-зависимое развитие остеокластов и деградацию костной ткани активированными остеокластами [70].

К сожалению, прямо измерить способность к регенерации трудно, так как большинство событий по регенерации тканей имеет локальный характер и происходит как ответ на повреждение. Изменения концентрации некоторых важных факторов с возрастом не наблюдается, и лишь после получения повреждения сила регенерационного ответа в молодом и пожилом организме может быть оценена в полной мере. Зависимое от возраста снижение уровня гормона роста и окситоцина приводит к замедлению роста и развития всех систем организма, включая процессы регенерации. С возрастом снижение чувствительности к инсулину приводит к нарушению питания регенерирующих и иммунных тканей, в то время как хроническое воспаление повышает расход энергии и вызывает повреждение митохондрий. В результате клетки теряют способность отвечать на метаболические ростовые стимулы [71]. В норме в здоровой клетке митохондрии вырабатывают супероксиддисмутазу (СОД), которая активно нейтрализует образующиеся в ходе жизнедеятельности свободные радикалы ROS (reactive oxygen species). Регенерация тканей – это исключительно энергозатратный процесс, требующий деления и дифференцировки клеток и синтеза белка. В ходе регенерации под воздействием ростовых факторов (гормона роста, окситоцина, IGF1 и инсулина) происходит активация метаболических сигнальных путей внутри клетки (mTOR, TORC), что одновременно повышает не только синтез белка, но и расход быстрых углеводов и запасание жиров. Высокая активность комплекса mTOR снижает аутофагию, митофагию и продукцию СОД, что уменьшает количество функциональных митохондрий, снижает

ФАКТОРЫ	РОЛЬ В РЕГЕНЕРАЦИИ	ВД*
APELIN	Увеличивает продолжительность жизни мышечной, способствует синтезу белка, делению митохондрий и регенерации скелетной мускулатуры. Участвует в дифференцировке гранулоцитов.	-
GDF11, PDGF-AB	Позитивно влияет на регенерацию ЦНС, сосудов, сердечной и скелетной мускулатуры, участвует в регенерации и развитии костной ткани.	-
GDF15	Индикатор старения митохондрий и уровня клеточного энергоснабжения. Также повышается при клеточном стрессе.	+
ACTIVIN A, GDF8	Замедляет регенерацию мускулатуры, в результате чего возникает мускульная дистрофия.	+
CADHERIN13	Подавляет дифференциацию остеокластов и уменьшает потерю костной массы, связанную с остеопорозом и возрастом.	-
ОКСИТОЦИН	Поддерживает регенерацию мускулатуры, печени, заживление тканей.	~
ГОРМОН РОСТА	Запускает метаболические процессы, участвует в росте и развитии тканей организма.	-
ENAMPT	Увеличивает синтез NAD ⁺ , улучшает когнитивные функции, регенерацию и увеличивает продолжительность жизни у животных.	-

Примечание. ВД* – возрастная динамика. Увеличение количества в плазме крови с возрастом (+), уменьшение с возрастом (-); ~ индуцируется при регенерации тканей и снижается с возрастом.

Таблица 2. Факторы, влияющие на регенерацию тканей
Table 2. Factors affecting tissue regeneration

защиту клеток от повреждений свободными радикалами [72]. В молодом возрасте при высокой чувствительности к инсулину процесс активации метаболизма происходит быстро. Иммунная система эффективно удаляет поврежденные клетки. Высокий синтез СОД и других антиоксидантов быстро снижает концентрацию ROS, что защищает митохондрии и другие внутриклеточные органеллы от повреждений. В пожилом возрасте стареющие (сенесцентные) клетки находятся в воспалительном состоянии и синтез СОД хронически снижен. Это приводит к повышению уровня ROS и повреждению митохондрий и клеток, в то время как процесс регенерации замедлен в связи с низким уровнем гормона роста и окситоцина, а также в связи с нарастающей резистентностью к инсулину [73, 74]. В совокупности повышенная метаболическая активность отдельных воспаленных клеток при нарушении функции митохондрий, недостаточная концентрация защитных окислительно-восстановительных молекул (например, H₂S) [75, 76] приводят к старению значительного пула клеток. Недавно было показано, что уровень в циркуляции крови growth differentiation factor 15 (GDF15) может служить индикатором дисфункции митохондрий и производства клеточной энергии [77], а также сигнализировать об ускоренном старении [18].

Кроме того, процессы регенерации приводят к значительному расходу NAD⁺. С возрастом концентрация NAD⁺ в плазме крови снижается в два раза каждые 20 лет [78]. Возможно, это связано с накоплением хронически воспаленных сенесцентных клеток, которые активно расходуют NAD⁺ [79]. С возрастом также снижается продукция eNAMPT (secreted extracellular

nicotinamide phosphoribosyltransferase). В результате падения концентрации eNAMPT снижается продукция NAD⁺ в плазме. eNAMPT секретируются во внеклеточных визикулах. Было показано, что искусственное повышение уровня eNAMPT приводит к улучшению регенерации, повышению когнитивной функции и увеличению продолжительности жизни у мышей [80]. Снижение доступности NAD⁺ приводит к недостаточной метаболической активности здоровых клеток и замедлению эффективной регенерации тканей [81]. Все эти события, включая клеточное старение, дополнительно запускают патологические процессы, накопление стареющих клеток, снижение регенерации и развитие возрастных нарушений [82, 83]. Факторы, влияющие на регенерацию тканей, отражены в **таблице 2**.

■ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Свой вклад в скорость старения также вносят старение иммунной системы, определяющей иммунологический возраст человека, снижение функциональной способности клеток иммунной системы и гуморального иммунного ответа. В то же время с возрастом количественно и качественно снижается производство специфических антител в ответ на иммунизацию. Снижается производство наивных Т-клеток. Обедняются эпитопы Т-клеточного рецепторов, созревших Т-клеток; увеличивается количество истощенных и стареющих клеток иммунной системы; снижается фагоцитирующая способность клеток. Возрастные изменения в состоянии здоровья можно обнаружить по анализам иммунных клеток и КСБМ в плазме крови.

■ ПРОЦЕССЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К СТАРЕНИЮ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В 2020 году мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции, и проблема контроля и снижения заболеваемости вышла на первый план. Ключевыми факторами стали нагрузка на систему здравоохранения, отсутствие вакцины и высокие показатели смертности среди пожилых людей. COVID-19, вызываемый вирусом CovSARS-2 с высокой степенью контагиозности, поражает наиболее уязвимые слои населения, а именно: людей с повышенным индексом массы тела, хроническими и старческими заболеваниями, такими как диабет, сердечно-сосудистые, аллергические, аутоиммунные, онкологические заболевания, иммунодефициты, заболевания крови. Также факторами риска являются возраст, курение [84] и превышение биологического возраста над календарным [20]. Кроме того, было обнаружено, что лекарственные препараты, замедляющие старение и убивающие стареющие клетки организма (сенолитики), могут снижать тяжесть течения COVID-19 и даже способны бороться с гипертрофической реакцией — «цитокиновым штормом» [85]. Некоторые составляющие биологического возраста приводят к увеличенной уязвимости пожилых людей. Например, недавно было показано, что с возрастом увеличивается экспрессия гена ACE2, через который вирус проникает в клетки эпителия легких [86]. Кроме общего снижения физиологических реакций, процессов заживления,

восстановления и регенерации, существенный вклад в эту уязвимость вносит старение непосредственно иммунной системы. Иммунное старение можно определить как снижение активности иммунной системы и развитие неспособности осуществлять свою функцию. Иммуностарение можно описать в нескольких основных процессах (**рисунок 1**). Прежде всего, это снижение продукции молодых предшественников иммунных клеток, пролиферативного потенциала иммунных клеток, клеточного разнообразия, репертуаров распознавания антигенов, накопление клеток со сниженной функцией и реакцией на стимулы, стареющих клеток памяти, снижение фагоцитоза и накопление сенесцентных клеток с хроническим воспалительным фенотипом.

А. Костный мозг в молодости продуцирует большое количество предшественников Т-клеток (предшественники тимоцитов) с громадным количеством паттернов распознавания чужеродных антигенов. Большое количество предшественников поддерживает архитектуру тимуса. Тимус производит громадное количество наивных Т-клеток. В пожилом возрасте производство предшественников Т-клеток снижается, что наряду с генетическими причинами приводит к деградации (инволюции) тимуса [87, 88]. Снижение рекомбинации в Т-клеточном рецепторе в костном мозге и снижение эффективности негативной селекции в тимусе приводят к уменьшению количества наивных Т-клеток и к ограниченному количеству паттернов Т-клеточных рецепторов, что снижает возможность распознавания внутриклеточных инфекций.

Б. У молодых остается высокая способность распознавать новые антигены (левая панель), лимфоциты легко активируются и обладают большим потенциалом пролиферации, что приводит к образованию клеток памяти с высоким потенциалом к пролиферации. Лимфоциты пожилых людей способны реагировать и уничтожать известные организму инфекции, но с трудом способны образовывать новые Т-клетки для новых антигенов. С возрастом в организме накапливается большее количество истощенных (слабопролиферирующих) и сенесцентных клеток памяти.

В. В молодом возрасте костный мозг производит большое количество предшественников наивных В-клеток, реагирующих на стимуляцию инфекционных антигенов секрецией большого количества слабоаффинных антител (IgM). Эти антитела обеспечивают, с одной стороны, пассивную неспецифическую защиту от инфекций, а с другой стороны — маркируют стареющие клетки для стимуляции фагоцитоза макрофагов. Кроме того, высокий уровень рекомбинации в созревающих клетках во время инфекции обеспечивает эффективное переключение классов антител IgM → IgG (показано красной стрелкой) и высокий уровень секреции антител (IgG) с громадным разнообразием специфичности к поверхностным маркерам инфекционных агентов (вирусов, бактерий и т.д.). В пожилом возрасте костный мозг снижает производство предшественников, что является одним из факторов дезорганизации структуры селезенки и лимфатических узлов (лимфоидные органы), где В-клетки созревают [89]. В

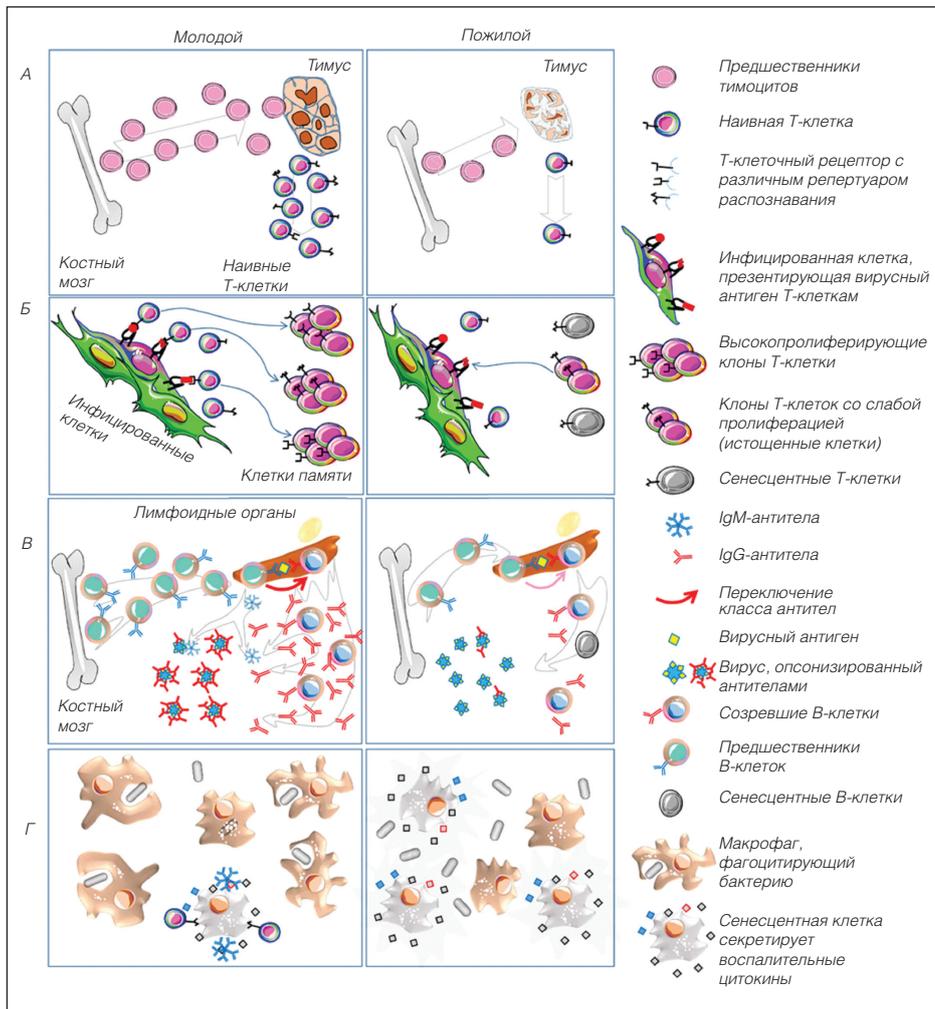


Рисунок 1. Процессы старения иммунной системы. Слева – молодая иммунная система, справа – иммунная система пожилых людей.
Figure 1. The processes of the immune system aging. On the left – the young immune system, on the right – the immune system of the elderly.

результате снижается производство как специфических (IgG), так и неспецифических антител (IgM).

Г. В молодом возрасте присутствует большое количество фагоцитирующих клеток, удалявших клеточный мусор, бактериальные инфекции, а также стрессированные, поврежденные, мутировавшие и стареющие клетки. Поддерживается высокая вероятность апоптоза клеток после повреждения. В пожилом возрасте эффективность фагоцитоза снижается, происходит накопление стареющих клеток и клеточного мусора. Сенесцентные клетки приобретают SASP (находятся в воспаленном состоянии и секретируют воспалительные факторы). Воспалительная реакция сенесцентных клеток становится хронической, при инфекции переходит в «цитокиновый шторм». Стареющие клетки оказывают негативное воздействие на окружающие ткани. В молодом организме иммунные клетки (Т-хелперы, натуральные киллеры, В-клетки, моноциты и дендритные клетки) способны быстро и со значительной амплитудой секретировать воспалительные факторы в ответ на инфекцию. Молодые иммунные клетки также способны быстро гасить производство воспалительных

факторов сразу после удаления инфекции. У пожилых присутствует много пролиферативно-истощенных клеток, неспособных к адекватной секреции цитокинов в ответ на стимуляцию антигеном. В молодом возрасте присутствует богатый репертуар минорных высокоспециализированных иммунных клеток, но с возрастом их количество и разнообразие сокращаются [90].

■ НАКОПЛЕНИЕ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК С ВОЗРАСТОМ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

С возрастом происходит накопление сенесцентных клеток как в иммунной системе, так и по всему организму (рисунок 1, Г). Сенесцентность клетки – это выработанная в ходе эволюции реакция организма, предотвращающая размножение зараженных вирусом или поврежденных клеток [91]. Так, после существенного повреждения ДНК, нарушения мета-

болизма, блокировки иммунитета клетки или если в результате мутации или вирусного воздействия происходит гиперстимуляция клеточного деления (что приводит к истощению клетки), клетка способна уйти в апоптоз (программированную смерть) [92]. Однако, если клетка не способна уйти в апоптоз, включается программа ускоренного старения клетки (программа сенесцентности). Множество вирусов выработали способы блокировки клеточного апоптоза, чтобы использовать клетку для своего размножения [93]. Предполагается, что сенесцентность – это защитный механизм, который высшие организмы выработали в ходе эволюции в ответ на способность вирусов блокировать апоптоз [91]. При включении программы сенесцентности клетки перестают делиться и приобретают так называемый senescent associated secretory phenotype (SASP) – сенесцент-ассоциированный секреторный фенотип. Они начинают производить воспалительные цитокины, а также поверхностные маркеры, которые сообщают иммунной системе, что эту клетку надо удалить из организма. В молодом организме сенесцентных клеток мало, потому что они активно удаляются фагоцитирующими (поглощающими) клетками – так называемыми «клетками-мусорщиками», а также активно маркируются и убиваются лимфоцитами [90]. Неизвестно, почему с возрастом иммунная система постепенно перестает распознавать и удалять сенесцентные клетки. Возможно, возрастное накопление

сенесцентных клеток связано с недостаточной активностью лимфоцитов по распознаванию и уничтожению больных клеток, секретирующих воспалительные цитокины. Возможно также, что снижается продукция антител, распознающих и маркирующих сенесцентные клетки, соответственно снижается способность фагоцитирующих «клеток-мусорщиков» распознавать и удалять сенесцентные клетки. Способность «клеток-мусорщиков» к фагоцитозу с возрастом также снижается [94]. Из-за этого в циркуляции крови и тканях накапливаются остатки мертвых клеток, бактерий и убитых вирусов. Все перечисленные процессы приводят, с одной стороны, к накоплению не удаленного мусора, вызывающего воспаление, а с другой – к аккумуляции сенесцентных клеток, бурно реагирующих повышенной секрецией воспалительных цитокинов во время иммунной реакции на инфекции. Так, недавно показано, что повышенный уровень TNF α в крови при ревматоидном артрите или в связи с общим подъемом воспаления в случае инфекции может вызвать септический шок с множественной дисфункцией органов. Это также вызывает повреждение миокарда и повреждение сосудов, приводящее к недостаточности кровообращения [95]. Именно поэтому пожилые пациенты, имеющие хронические воспаления и заболевшие новой коронавирусной инфекцией COVID-19, при тяжелом ее течении чаще погибают от «цитокинового шторма». По сравнению с молодыми пожилые люди уязвимы и для других инфекционных заболеваний и более склонны к серьезным побочным эффектам [96].

Иммунодефициты проявляются из-за старения стволовых клеток крови и клеток иммунной системы, из-за снижения их пролиферативного и дифференцированного потенциала, а также из-за неспособности к возбуждению в ответ на инфекцию.

Таким образом, составляющими увеличения иммунологического возраста являются развитие хронического воспаления из-за накопления сенесцентных клеток, постепенное снижение пролиферативного и дифференцированного потенциала стволовых клеток крови, приводящее к снижению производства лимфоидных клеток и к иммунодефицитным состояниям. В совокупности это приводит к неспособности эффективно убить инфекцию и очистить организм от остатков убитых микроорганизмов [97].

Применяя меры по своевременному мониторингу и целевому восстановлению иммунной функции, отслеживая воспалительные факторы и применяя лекарственные препараты, которые контролируют воспалительную реакцию, а также используя сенолитики, можно защитить стареющее население от тяжелых побочных эффектов, сократить количество случаев преждевременной смертности даже в условиях пандемии таких заболеваний, как COVID-19.

■ ИНДИКАТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАРЕНИЯ

Одним из важнейшим проявлений старения иммунной системы является воспалительное старение [98]. Общий уровень воспалительной реакции может

также быть связан не только с острыми и хроническими инфекциями, но и с нарушениями микрофлоры кишечника. Так, «западная диета» с обилием углеводов и жиров в продуктах питания приводит к накоплению микрофлоры, вызывающей повреждение клеток кишечника и воспалительную реакцию [99]. Это приводит к хроническому подъему в плазме крови таких провоспалительных факторов, как TNF- α , IL6, вызывая повреждение сосудов и тканей. Преобладание воспалительной микрофлоры является фактором развития диабета и артрита [99, 47]. Воспаление, вызванное инфекциями или преобладанием воспалительной кишечной микрофлоры, вызывает хроническую индукцию и истощение иммунной системы. Гиперстимуляция инсулина и факторов роста значительно активирует липидный обмен для обеспечения иммунных реакций [27]. Однако при хроническом воспалении постоянная активация метаболических сигнальных путей может приводить к нарушению самоочистки в клетках, снижению секреции ферментов, отвечающих за удаление свободных радикалов, и вызывать инсулиновую резистентность [100, 83]. Все это в совокупности вместе с повреждающим действием инфекций может приводить к клеточной дисфункции и переходу клетки в сенесцентное состояние [47, 83].

Как было сказано выше, с возрастом в крови человека увеличивается количество сенесцентных клеток, проявляющих воспалительный фенотип SASP. Этот фенотип выражается в секреции провоспалительных факторов и детектируется по секреции индикаторов накопления сенесцентных клеток, а также по высокой системной концентрации в плазме крови этих воспалительных факторов (**таблица 3**). Этот процесс называют воспалительным старением. Он является одним из основных проявлений старения иммунной системы, которая оказывается неспособной к эффективному удалению стареющих клеток и к быстрому гашению воспалительной реакции после удаления инфекции.

Воспалительное старение также связано с постепенным накоплением нефункциональных, сенесцентных клеток иммунной системы, приводящих к развитию иммунодефицитов в пожилом возрасте, что приводит к неполному освобождению от острых инфекций и их тенденции к переходу в хроническую фазу. Как показали многочисленные исследования, воспаление способствует развитию диабета, хрупкости костей скелета, воспалительного заболевания кишечника, артрита, воспалению нервной ткани, хронического воспаления легких и других неизлечимых заболеваний, таких как рак, болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз [49, 98]. Также смертность от всех причин среди пожилых людей коррелирует со здоровьем полости рта. Так, воспаление десен, слизистой оболочки полости рта, пародонта связано с риском инсульта, инфаркта миокарда, ревматоидного артрита, сердечно-сосудистых заболеваний [101]. Именно поэтому анализ слюны на воспалительные факторы представляется исключительно важным.

При оптимальном состоянии иммунной системы в молодом возрасте воспалительная реакция быстро стихает, после того как возбудитель удаляется из организма.

ФАКТОРЫ	РОЛЬ В СТАРЕНИИ	ВД*
CCL2, CCL11, CCL27	Воспаление нервной системы и привлечение эффективных клеток к месту воспаления. Значительно активируются при болезни Альцгеймера. Связаны с тяжестью течения заболеваний печени и значительно повышены у пожилых людей со стенозом аортального клапана, а также с аутоиммунными расстройствами.	+
CCL2, IL17, IL27, VWF	Воспаление сосудистого эндотелия, повреждение тканей, вызванное воспалением. Ишемическая болезнь сердца.	+
TNF, IL27	Старение гемопоэтических стволовых клеток.	
IL1B, IL6, TNF, CRP	Общее острое воспаление – «цитокиновый шторм» и/или показатели возрастных воспалительных изменений.	+
IL17	Фактор периферического воспаления, связанного с адаптивной иммунной системой. Воспаление кишечника, преддиабетическое состояние, аутоиммунные заболевания, артрит, псориаз.	+
B2 - МИКРОГЛОБУЛИН	Фактор нарастающей дисфункции почек и воспаления.	+
ICAM-1, VCAM-1, VWF	Адгезионные молекулы – индикаторы воспаления сосудов и нервных тканей.	+
НЕОПТЕРИН	Метаболит, секретируемый макрофагами типа M1. Отражает общее хроническое воспаление, воспалительный возраст природного иммунитета.	+
АПЕЛИН	Включает противовоспалительные сигнальные пути.	-
TIMP2	Антивоспалительный фактор, ингибитор металлопротеиназ, поддержание функции гиппокампа.	-
PAI-1, UPAR, LTA4, LTB4, PGD2, 5-HETE	Концентрация в плазме отражает накопление стареющих (сенесцентных) клеток с воспалительным фенотипом.	+
KALLISTATIN	Антиоксидантные свойства, предотвращение воспалительной индукции сенесцентных клеток.	-

Примечание. ВД* – возрастная динамика. Увеличение количества в плазме крови с возрастом (+), уменьшение с возрастом (-).

Таблица 3. Воспалительные и противовоспалительные факторы, связанные со старением

Table 3. Inflammatory and anti-inflammatory factors associated with aging

Поврежденные клетки быстро удаляются, а здоровые ткани быстро восстанавливаются. С возрастом иммунный ответ на патоген с большей вероятностью принимает хронический характер в связи с медленным удалением остатков инфекции и поврежденных и стареющих клеток. Сенесцентные клетки склонны в большей амплитуде реагировать на воспаление, проявляя SASP. Так, вместе паттерны остатков не удаленных антигенов и хроническое воспаление при определенных обстоятельствах могут вызывать «цитокиновый шторм» и даже сепсис, превращаясь в неконтролируемый процесс. В подтверждение этого недавно было обнаружено, что «цитокиновый шторм» возникает уже после пика заражения COVID-19 в связи с присутствием в циркуляции крови большого количества не удаленных остатков вирусов и поврежденных клеток [102].

Анализ литературы выявил ряд факторов, связанных с воспалительным возрастом. Концентрация этих факторов увеличивается с возрастом, и они в существенной степени влияют на биологический и иммунологический возраст человека. Это простагландины, хемокины, цитокины, вызывающие воспалительную реакцию и привлекающие иммунные клетки к местам воспаления, и интерлейкины, управляющие размножением иммунных клеток. Кроме того, при воспалении накапливаются метаболиты – индикаторы воспаления. Часть из них непосредственно связана с накоплением стареющих сенесцентных клеток и отражает нарастающую

дисфункцию иммунной системы. При патологии или старении эти факторы не только отражают старение, но и сами вовлечены в повреждение тканей.

Воспалительные факторы. Их количество увеличивается с возрастом и в слюне, и в плазме крови. Так, увеличивается концентрация цитокинов, инициирующих воспалительный ответ (TNF α), интерлейкинов, вызывающих пролиферацию иммунных клеток (IL1 β , IL6, IL27), и хемокинов (CCL11, CCL27), привлекающих иммунные клетки к месту воспаления, секретирующих ферментов (матриксные металлопротеиназы), которые гидролизуют межклеточный матрикс в тканях, облегчая доступ эффективных иммунных клеток к месту воспаления, и метаболитов, участвующих в привлечении лимфоцитов к месту воспаления и их активации (**таблица 3**) [24]. Также обнаружено увеличение CCL11 с возрастом. Инъекции CCL11 в кровь экспериментальным животным снижали когнитивную функцию и задерживали регенерацию нервных тканей [103].

С возрастом происходит постепенное увеличение уровня секреции простагландина Prostaglandin D2 (PGD2) – основного инициатора воспаления. Высокий уровень PGD2 в легких блокирует созревание дендритных клеток, отвечающих за обучение Т-клеток, борющихся с легочными инфекциями [104]. Развитие воспалительной реакции зависит от экспрессии цитокинов, таких как TNF, и интерлейкинов IL1b, IL6, которые в свою очередь запускают работу хемокинов по привлечению воспалительных клеток к месту воспаления [105]. Хронический подъем экспрессии стареющих тканей хемокинов CCL2, CCL11, CCL27 приводит к хроническому присутствию макрофагов типа-M1 в тканях и их повреждению. Было показано вовлечение CCL2 в остеопороз [106], в патогенез болезни Альцгеймера и снижение когнитивной функции [107]. Также уровень CCL2 является индикатором биологического возраста и предлагается как показатель уровня хрупкости организма в пожилом возрасте [108]. Уровень CCL27 значительно повышен при пародонтозе в слюне пожилых людей [109] и при аутоиммунных заболеваниях кожи [110, 111]. Экспрессия CCL27 нарушена в тканях при диабете. Отсутствие CCL27 снижает привлечение Т-клеток к поврежденным тканям, что является одной из причин плохого заживления тканей при диабете [112].

У пожилых людей вырабатывался более высокий IL17, особенно во время иммунного ответа на системную инфекцию. Так, секретируемый нейтрофилами IL17 приводит к повреждению печени и гибели инфицированных вирусом старых модельных мышей [113]. Повышенный уровень в плазме крови IL17 является фактором риска ишемического церебрального инсульта (атеросклеротического инфаркта головного мозга) и вызывает сенесцентность эндотелиальных клеток [114].

Повышенный уровень IL17 является одной из причин псориаза, TNF-независимого ревматоидного артрита [115], воспалительного заболевания кишечника [116] и диабета [117].

Возрастные изменения иммунной системы приводят к снижению ее способности производить сбалансированное количество лимфоидных и миелоидных клеток. В многочисленных публикациях показано смещение баланса в сторону развития миелоидных клеток [118]. Такое смещение является результатом воспалительного повреждения гемопоэтических стволовых клеток через TNF-зависимое повышение уровня IL27-рецептора и повышение уровня его лиганда IL27 в плазме крови [119, 120]. Высокий уровень IL27 в крови связан с риском развития ишемической болезни сердца и воспалением сосудистого эндотелия [121].

Секретируемые адгезионные молекулы, обладающие антиадгезионными свойствами. При нормальной иммунной реакции секреция этих молекул призвана снижать иммунную активность в воспаленных тканях, блокируя адгезию иммунных клеток в месте воспаления. Однако в случае хронического воспаления уровень растворимых (секретируемых) адгезионных молекул в плазме крови повышается. Повышение уровня растворимых адгезионных молекул, таких как ICAM-1, VCAM-1, свидетельствует о воспалении сосудистого эндотелия. VCAM-1 является индикатором предрасположенности к нейродегенеративным заболеваниям, связан со снижением функции гиппокампа и общим ухудшением здоровья [122]. Высокая концентрация ICAM-1 в норме свидетельствует о снижении иммунной реакции, но при хроническом увеличении в плазме крови с возрастом говорит об общем ухудшении здоровья и связана с «индексом хрупкости» [123].

Растворимый vWF является склеивающим белком при тромбообразовании крови. Повышение его концентрации в крови сигнализирует о повреждении сосудов, хроническом эндотелиальном воспалении и повышении риска кровоизлияния [124]. vWF, хронически активируя поверхность сосудистого эндотелия, увеличивает риск образования атеросклеротических бляшек [125]. Кроме того, vWF считается прогностическим маркером заболеваний, связанных с возрастом, таких как предынфарктное, предынсультные состояния, инсульт, диабет и острая воспалительная реакция [124].

Наиболее распространенный индикатор хронического воспаления – это C-reactive protein (CRP). CRP – белок, участвующий в образовании комплекса комплемента, который связывается с антителами, опсонизирующими вирусы, бактерии, гельминты, а также клетки, находящиеся в предапoptотическом или сенесцентном состоянии, и инициирует комплемент-зависимый лизис таких объектов [126]. Его концентрация в крови является индикатором повышенной лизирующей активности в организме человека. Острое повышение его концентрации обычно связано с воспалительной реакцией в ответ на инфекции. Кроме того, его хроническое повышение, связанное с возрастом, может быть индикатором множества расстройств, таких как старческая мускулярная дистрофия [127],

онкологические заболевания [128], преддиабетическое состояние [129], нейродегенеративные заболевания и снижение когнитивной функции [130].

Некоторые метаболиты способны быть индикаторами как острого, так и хронического воспаления, связанного с возрастом. Например, компонент иммунного комплекса на Т-клетках белок $\beta 2$ – микроглобулин (B2M) увеличивается в концентрации во время воспаления, и его подъем связывают как с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и хронического воспаления [131], так и с развитием общей немощности и хрупкости организма [132]. Плазма крови старых животных, содержащая большое количество B2M, способна привести к повреждению мышечных тканей и гиппокампа у экспериментальных животных [133].

Неоптерин – метаболит, секретируемый макрофагами во время воспаления. Его уровень также повышается с возрастом в связи нарастанием хронического и связанного с возрастом воспаления в тканях [134].

■ ФАКТОРЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Понимая значение противовоспалительных препаратов для преодоления воспалительного старения, поиску таких субстанций ученые уделяют особое внимание. В исследованиях даже дискутируется использование выделений паразитических гельминтов в качестве противовоспалительных агентов [135]. Поиск новых факторов, контролирующих воспалительную реакцию, снижающих количество и воспаление сенесцентных клеток или сообщающих о наличии воспаления, является приоритетной задачей в ближайшей перспективе.

Сравнение плазмы крови молодых и старых животных, а также исследования плазмы пуповинной крови человека показали обильное содержание противовоспалительных факторов у молодых. Например, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, обладающие противовоспалительными свойствами, снижают воспалительную реакцию в очищенных от инфекции тканях, таким образом завершая иммунный ответ. Ингибитор матриксных металлопротеиназ TIMP2 присутствует в больших количествах в плазме крови новорожденных. Например, при инъекции TIMP2 в кровь старых мышечей наблюдается снижение воспаления и восстановление функции гиппокампа [136]. Белок апеллин, содержащийся в высокой концентрации в молодой крови, контролирует противовоспалительные каскады. Он способен подавлять воспаление нервных тканей [137] и защищать от токсического повреждения инфекционными агентами [138].

Каллистатин (Kallistatin) является членом суперсемейства ингибиторов сериновых протеиназ (серпинов). Он защищает от повреждения сосудов, обладая противовоспалительными свойствами и подавляя окислительный стресс. Каллистатин значительно уменьшает TNF- α -индуцированное старение клеток сосудистого эндотелия человека, понижает активность β -галактозидазы (внутриклеточного маркера старения клеток) и экспрессии ингибитора-1 активатора

плазминогена (PAI-1), а также стимулирует работу антиоксидантных ферментов. Эти исследования *in vitro* и *in vivo* дают важную информацию о роли и механизме каллистатины в предотвращении сосудистого старения и сенесцентности клеток [139].

■ ИНДИКАТОРЫ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК

Присутствие сенесцентных клеток в тканях тестируют с помощью нескольких маркеров. Основной параметр сенесцентности — остановку клеточного деления — определяют по окрашиванию на экспрессию ингибиторов деления p16^{INK4a}, p21^{CIP1}. Также сенесцентные клетки обычно детектируют по возрастанию активности фермента β-галактозидазы. Однако эти маркеры присутствуют на определенных стадиях и в нормальных клетках, поэтому они не являются строго специфичными маркерами сенесцентности клеток. Только использование нескольких маркеров одновременно — сенесцент-ассоциированной β-галактозидазы, отслеживание перемещения ядерного белка HMGB1 в межклеточное пространство и мониторинг увеличения фосфорелирования гистона γH2AX в ядре (индикатора повреждения ДНК), а также измерение увеличения размера клеток — дает надежные результаты определения сенесцентных клеток [140]. Но такие сложные исследования могут проводиться в рамках высокотехнологичных лабораторий. Тем не менее анализ некоторых циркулирующих факторов может дать интегральную оценку количества сенесцентных (стареющих) клеток в организме.

После включения программы сенесцентности клетка начинает выделение ряда воспалительных факторов и металлопротеиназы для облегчения клеткам иммунной системы распознавания и проникновения к воспаленным клеткам для их удаления. Сенесцентные клетки, включая сенесцентно-ассоциированный секреторный фенотип (SASP), выделяют провоспалительные цитокины (IL1b, IL6, TNFa) и хемокины (CCL2, CCL3), вызывая локальный иммунный ответ для подробного анализа причин воспаления и сенесцентности. Также сенесцентность наступает в том числе и при повреждении клеток инфекционными агентами [83]. При снижении функционирования иммунной системы и в связи с возрастом происходит аккумуляция сенесцентных клеток в тканях организма. Накопление сенесцентных клеток с возрастом поднимает общий базовый уровень воспаления организма. Такой негативный воспалительный фон при сниженной амплитуде иммунной реакции приводит к повреждению окружающих тканей, а также является фактором риска развития диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [48].

Провоспалительные факторы, выделяемые сенесцентными клетками, производятся и здоровыми иммунными клетками и тканями во время ординарной иммунной реакции. Именно сенесцентные клетки придают организму системный хронический характер. Исследования специфических факторов, сигнализирующих о накоплении именно сенесцентных клеток, — это исключительно важная задача, направленная на предсказание возрастных изменений и рисков развития заболеваний, связанных с возрастом. Как было недавно

показано, концентрация PAI-1 и uPAR факторов в крови тесно связана с накоплением сенесцентных клеток в организме и может быть надежным индикатором нарастания возрастного воспаления в периферических тканях. Они также являются важными индикаторами воспалительного процесса в нервных тканях, приводящего к снижению когнитивной функции [141, 18].

Кроме того, оказалось, что простагландины — факторы, включающие воспалительную реакцию, — также оказались способны включать программу сенесцентности у дендритных клеток и в клетках других тканей организма. Это значительно снижает эффективность локального иммунного ответа из-за дисфункции дендритных клеток [104].

Тестирование факторов старения — исключительно важный анализ для медицины 21 века. Человечество снизило вероятность смерти от инфекций, используя прививки и антибиотики, противовоспалительные препараты и гигиену. Препараты, нормализующие кровяное давление, современная малоинвазивная хирургия и внедрение коронарного стентирования в совокупности продлили трудоспособный возраст на 5–10 лет. Такой значительный скачок в увеличении продолжительности жизни привел к увеличению пенсионного возраста и поднял планку для дальнейшего продления активного трудоспособного долголетия в развитых странах в условиях сокращения рождаемости. Повышение продолжительности жизни также вызвало переход стареющего населения в новую возрастную зону старческих заболеваний (диабет, заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические и нейродегенеративные заболевания, а также заболевания, для которых наука еще не создала эффективных способов лечения). Меры по мониторингу показателей крови и соблюдение здорового образа жизни позволят сократить расходы на медицинское обслуживание, предупреждая болезни, и замедлить на ранних стадиях развитие опасных заболеваний. Введение понятия «гигиена здоровья и долголетия» повлечет за собой разработку методов мультиплексного мониторинга объективных показателей состояния организма.

■ КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА КСБМ

За последний год в связи с угрозами, вызванными вирусом COVID-19, только за первые 3 месяца эпидемии было опубликовано более 500 научных работ, предлагающих методы тестирования вирусных белков и факторов воспаления, и их количество продолжает расти. Некоторые конвенциональные (традиционные) методы анализа КСБМ могут быть приспособлены для индивидуального применения, совмещены с мобильными устройствами для анализа результатов и дистанционной обработки с выдачей рекомендаций пациенту и лечащему врачу (рисунок 2).

А. Иммуноферментный анализ. Захватывающие антитела к исследуемому белку прикрепляются к поверхности 96-луночной плашки, после экспозиции разбавленной плазмы крови исследуемый белок (или метаболит) прикрепляется к аффинной части захватывающих антител. После отмывки излишков плазмы добавляют

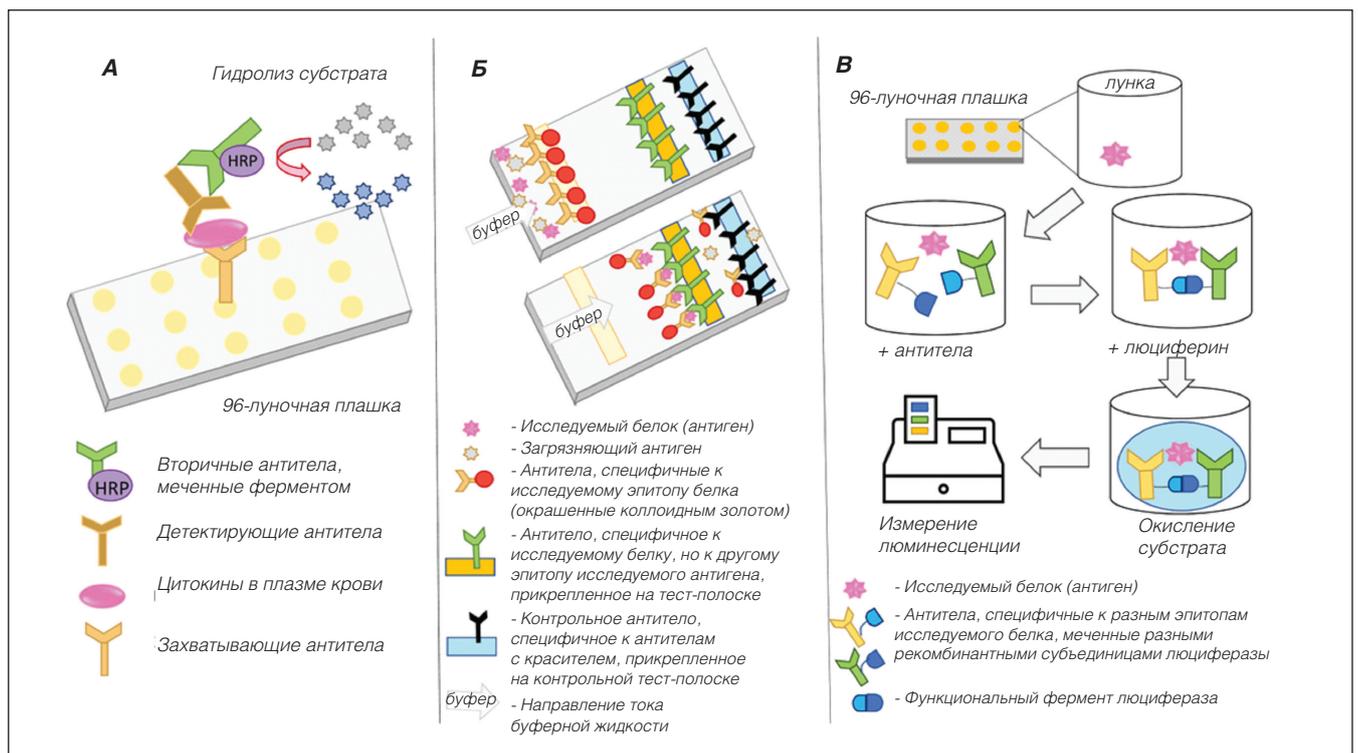


Рисунок 2. Конвенциональные методы анализа КСБМ. **А.** Иммуоферментный анализ. **Б.** Иммунохроматографический анализ. **В.** Метод биолоуминесцентного анализа комплементации фрагментов белка. **Figure 2.** Conventional analytic methods of concentration and structure of proteins and/or metabolites. **A.** Enzyme immunoassay. **B.** Immunochromatographic analysis. **C.** The method of bioluminescent protein-fragment complementation assay.

детектирующие антитела, меченные ферментом, способным гидролизовать субстрат, так что он приобретает цветную окраску (HRP- horseradish peroxidase, фермент-пероксидаза, выделенный из хрена). Окраску детектируют оптическими методами. Захватывающие антитела и детектирующие антитела имеют разный эпитоп распознавания на исследуемом белке, что позволяет им не конкурировать за связывание.

Б. Иммунохроматографический анализ. С током буферной жидкости образец плазмы крови растворяет меченые антитела, которые захватывают из плазмы исследуемый белок (антиген). На тестовой полоске прикреплены схватывающие антитела, аффинные к альтернативному эпитопу исследуемого белка. Комплекс меченых антител, захвативших антиген, задерживается на тестовой полоске. Накопление окраски на тестовой полосе наблюдается визуально. С током буферной жидкости избыток несвязавшихся меченых антител захватывается на контрольной полоске антителами, аффинными к меченым антителам. Незахваченные загрязняющие антигены смываются в накопительную подушку.

В. Метод биолоуминесцентного анализа комплементации фрагментов белка. Два антитела, меченные разными рекомбинантными фрагментами люциферазы, связываются с разными эпитопами исследуемого белка. В результате такого связывания двух разных антител с антигеном происходит объединение двух рекомбинантных доменов фермента люциферазы. Происходит

восстановление ее функциональности, и фермент окисляет субстрат, превращая его в флуоресцентный. Концентрация исследуемого антигена определяется в темноте визуально по интенсивности флуоресценции. Низкие концентрации детектируют с помощью считывающих устройств.

Рассмотрим перечисленные методы анализа подробнее.

■ ИММУОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

Наиболее наглядным и не требующим сложного оборудования является иммуоферментный анализ. Он позволяет оценить КСБМ в плазме крови с помощью цветной ферментной реакции. Единственным ограничением этого анализа является наличие высокоаффинных антител к исследуемому белку или метаболиту.

Иммуоферментный анализ (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) широко применяется при анализе КСБМ, когда концентрация целевого протеина или метаболита варьирует в значительной степени (**рисунок 2А**). Это лабораторный иммунологический метод качественного или количественного анализа, который используется для широкого круга низкомолекулярных соединений, макромолекул, цитокинов, гормонов, а также поверхностей вирусных белков и пр. В основе метода лежит специфическая реакция «антиген – антитело». Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента, который разлагает субстрат. Этот субстрат после разложения приобретает цвет и оседает вокруг антитела с исследуемой молекулой, что используется для количественной регистрации сигнала. Также предпринимаются попытки расширить количество одновременно детектируемых белков плазмы, используя меченые антитела к разным белкам несколькими флуоресцентными маркерами [142].

Иммуноферментный анализ может быть использован для нескольких белков и метаболитов. Пространственное разнесение связывающих антител в виде нанесенных точек или полосок, а также применение антител, меченных разными гидролизующими ферментами с последующей последовательной окраской разными субстратами, позволяют детектировать 2–3 КСБМ одновременно. Использование стационарных фоторегистрирующих устройств и даже в некоторых случаях фотокамеры мобильного телефона позволяет детектировать даже мелкие и плотно расположенные цветные объекты. Современное программное обеспечение и мобильные приложения могут оценивать интенсивность окраски, проводя грубую оценку количества исследуемого белка и даже скорость накопления окраски при серийном фотографировании. Серийное фотографирование и анализ контрольных полосок дают возможность проводить не только качественный, но и высокоточный количественный анализ. Чувствительность ELISA в большинстве коммерческих продуктов достигает 3–5 пг/мл. При применении методов амплификации, таких как биотин-стрептовидин с использованием дополнительных промежуточных антител или амплификации тирамидами, можно увеличить чувствительность определения КСБМ до 100 раз [143]. Однако это существенно удорожает анализ, увеличивает трудозатраты и повышает требования к специфичности антител для предотвращения неспецифичных сигналов.

■ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Одним из распространенных и популярных методов анализа КСБМ, применяемых в индивидуальных тестовых системах, является иммунохроматографический анализ – ИХА (Immunochromatographic assay, ICA, or lateral flow analysis, LFA). Этот относительно дешевый метод может быть использован для быстрого анализа даже в домашних условиях, именно поэтому его широко используют для производства тестовых систем (рисунок 2Б).

В качестве метки для антител наиболее часто используется коллоидное золото. Антитела конъюгируют с частицами коллоидного золота, далее меченые частицы коллоидного золота центрифугированием отделяют от абсорбированных его антител [144]. После помещения сыворотки крови или слюны на тестовую полоску, на которую предварительно нанесены антитела с коллоидным золотом, происходит образование иммунокомплексов (связывание антител с антигеном, например с белком-цитокином). Двигаясь с капиллярным фронтом жидкости, иммунокомплексы встречают на пути прикрепленные к подложке антитела антигены, но прикрепленные к его альтернативному эпитопу (к другой части белка-цитокина). Таким образом происходит накопление антител с коллоидным золотом в виде цветной полоски, которую можно распознать визуально (рисунок 2Б).

В качестве модификаций используют различные способы мечения захватывающих антител, включая ферменты HRP или AP, или флуоресцентные метки.

ИСА – простой метод с минимальными требованиями к подготовке жидкого образца, где результат может быть получен за 5–20 минут после нанесения пробы. ИСА имеет большой потенциал для массового первичного скрининга, и именно поэтому он имеет серьезное конкурентное преимущество по сравнению с другими аналитическими методами.

Недостатком метода является невысокая (100–400 pg/ml) чувствительность по сравнению с диагностической ПЦР (полимеразная цепная реакция), поэтому наибольшее распространение он получил при тестировании крупных белков, таких как повторяющиеся белки вирусных капсидов или поверхностных молекул бактерий. Только в анализе таких объектов множественное прилипание антител, помеченных коллоидным золотом, дает достаточную для визуальной диагностики окраску. Однако этот метод имеет большой потенциал. Например, чувствительность может быть повышена в несколько раз при применении амплификации размеров частиц коллоидного золота [144]. Также для мечения антител предлагается использовать углеродные нанотрубки. Некоторые авторы утверждают, что после преодоления гидрофобности нанотрубок и использования нековалентного способа конъюгации можно поднять визуальное распознавание сигнала в ~10 раз и таким образом детектировать вещества, растворенные в плазме крови с разрешением 63 нг/мл при использовании ИХА [145].

Применение других чувствительных методов окраски (иммуноферментной, люминесцентной, флуоресцентной) также весьма перспективно для ИСА, но требует создания простых устройств для считывания динамики накопления сигнала.

■ МЕТОД БИОЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА КОМПЛЕМЕНТАЦИИ ФРАГМЕНТОВ БЕЛКА (РСА)

Детекция концентрации малых молекул, включая цитокины, осуществляется методом биолюминесцентного анализа комплементации фрагментов белка (protein-fragment complementation assay, PCA) (рисунок 2В). Изначально метод применялся для исследования ассоциации белков между собой. В ходе дальнейших исследований, после ковалентного присоединения к антителам двух частей люциферазы, удалось применить метод для детекции КСБМ прямо в растворе или в стабилизированной плазме крови. N-концевая производная (LnBiT) и два C-концевых пептида с 11 остатками (LcBiT и SmBiT) соответствуют последовательным бета-цепям, с которыми VH и VL цепи были слиты и экспрессированы в клетках *Escherichia coli*. Путем оптимизации условий реакции и пептидной последовательности удалось повысить эффективность комплементации люциферазы, и в результате антиген-остеокальциновый пептид может быть обнаружен с низким фоновым сигналом. При добавлении субстрата комплекса «антиген – антитела» люцифераза дает яркое световое излучение. Яркость достигает 88% от излучения при использовании люциферазы дикого типа. В недавних публикациях сообщается о возможности видеть

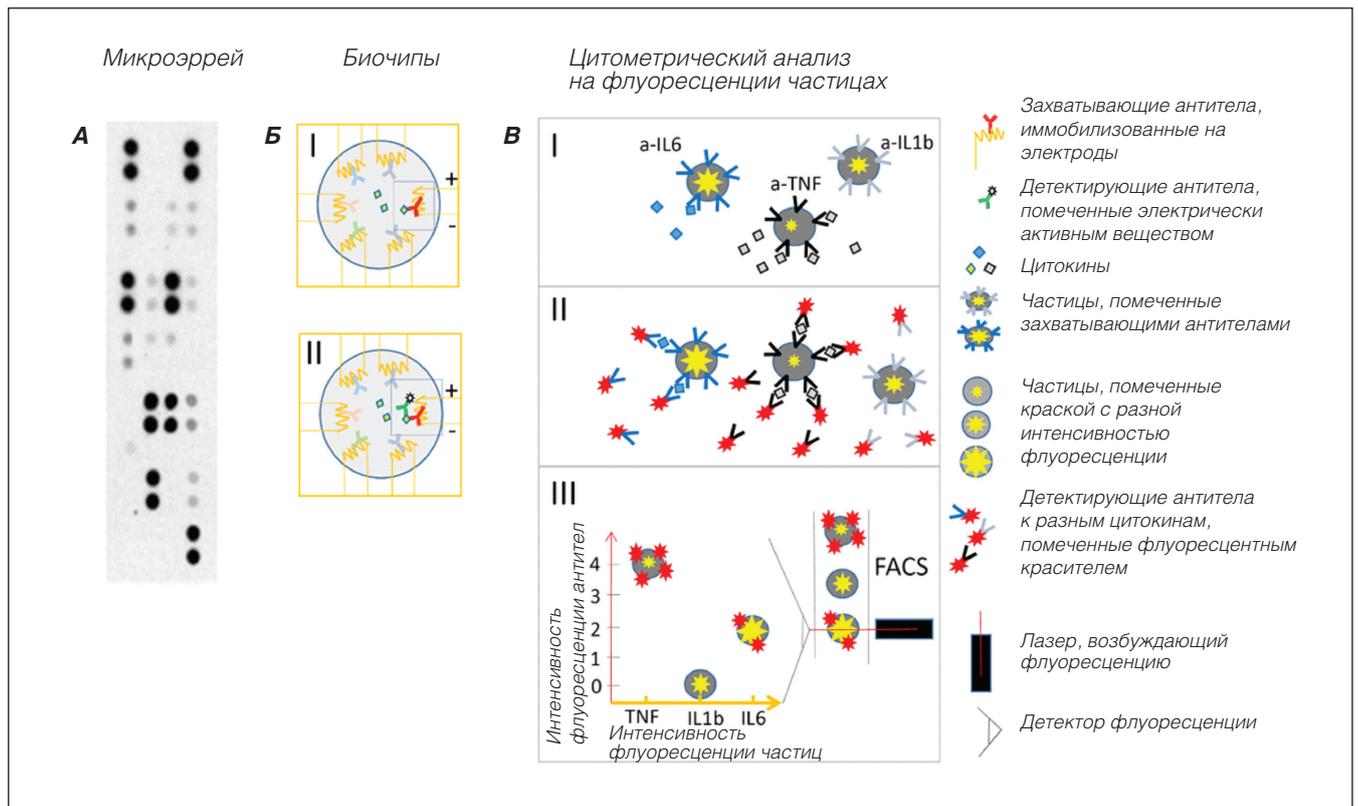


Рисунок 3. Мультиплексные виды анализа КСБМ.
Figure 3. Multiplex analysis of concentration and structure of proteins and/or metabolites.

яркое свечение люминофора прямо в капле жидкости даже невооруженным глазом при анализе методом OS-BLIA [146]. Именно поэтому этот тип детекции, называемый авторами «метод открытого сэндвича – биолюминесцентного иммуноанализа» (OS-BLIA), может стать основой многих систем обнаружения непосредственно в местах оказания медицинской помощи. РСА способен детектировать присутствие КСБМ (например цитокинов) с высоким разрешением. Однако, к сожалению, этот анализ трудно применить в мультиплексном варианте, так как в одном объеме может быть измерена концентрация только одного антигена ввиду уникальности люциферазной реакции. Кроме того, обычно для количественного анализа флуоресценции необходимы специальные фоторегистрирующие устройства.

■ СОВРЕМЕННЫЕ МУЛЬТИПЛЕКСНЫЕ ВИДЫ АНАЛИЗА

Мультиплексные (многоканальные) методы анализа стали возможны после разработки методов мечения антител различными маркерами, которые возможно детектировать с достаточной точностью, одновременно различая наличие метки разных близко расположенных антител и их концентрацию в заданном объеме. Эти методы могут применяться только в высокотехнологичной лаборатории, оборудованной современными приборами, такими как многоканальные проточные цитометры, масс-спектрометры, фотодетекторы спектра флуоресценции и современные высокопроизводительные секвенаторы (устройство, с помощью которого выполняется

автоматизированное определение последовательности нуклеотидов в цепи ДНК – секвенирование).

Развитие мультиплексных методов связано с двумя тенденциями: пространственным разнесением детектирующих антител в микрообъеме и применением меток, которые могут быть детектированы в одном микрообъеме.

■ РАЗНЕСЕНИЕ ДЕТЕКТОРОВ В МИКРООБЪЕМЕ

Примерами мультиплексных методов, основанных на разнесении детектирующих антител, являются эррей/микроэррей с антителами, цитометрический анализ КСБМ на флуоресцентных частицах и анализы с использованием биосенсоров.

Эррей/микроэррей с антителами. Антитела наносятся на подложку в виде пятен со строгим пространственным расположением, где каждому пятну соответствует специфическое антитело, связывающее отдельный белок или метаболит, и интенсивность окраски соответствует концентрации соответственного белка в исходном материале (**рисунок 3А**).

Биосенсоры. На поверхности расположены участки с микроэлектродами, которые детектируют связывание антигенов по изменению электрического поля из-за «антиген – антитело». Для усиления используют вторичные детектирующие антитела, помеченные металлами (**рисунок 3Б**). Electrodes can detect, for example, IL6 upon its binding to an antibody in concentrations from 25 ng/ml. It also shows the sensitivity of biosensors for IL1B and IL10 in the range 1 to 15 ng/ml [147]. In connection with the COVID-19 pandemic, biosensors for such proteins as CRP, TNF, IL6, have become more relevant in connection with the fact that the result of the analysis on

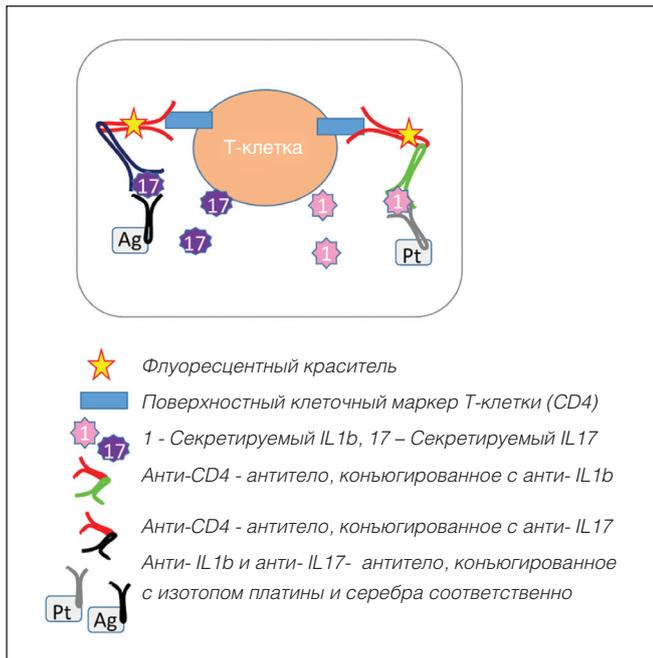


Рисунок 4. Пример использования изотопов и флуоресцентных маркеров в мультиплексном анализе секретируемых интерлейкинов Т-хелперными клетками.
Figure 4. An example of the use of isotopes and fluorescent markers in the multiplex analysis of secreted interleukins by T helper cells.

биосенсорах может быть получен за время от нескольких секунд до нескольких минут.

Проточный цитометрический анализ КСБМ на флуоресцентных частицах. Основан на том, что каждая микрочастица помечена разными захватывающими антителами к разным антигенам. Микрочастицы имеют собственную флуоресценцию и различаются по интенсивности этой флуоресценции (чтобы различить, какой антиген будут захватывать антитела, прикрепленные к ней). После помещения этих микрочастиц в плазму крови происходит связывание антигенов (цитокинов) с соответствующим антителом на каждой частице отдельно. Детектирующие антитела помечены другим флуоресцентным маркером (чтобы различить, сколько антител связали антиген на каждой частице, то есть определить количество прилипших к антителам цитокинов). При анализе этих частиц на проточном цитометре и при прохождении микрочастицы через детектор одновременно считывается флуоресцентный маркер самой частицы (код микрочастицы) и количество цитокинов, связанных со специфическими антителами на микрочастице по флуоресценции детектирующих антител [11] (**рисунок 3В**). Некоторые технологии позволяют увеличить панель флуоресцентного кодирования микрочастиц. Так, технология, зарегистрированная под торговым названием FirePlex, позволяет различать до 70 различных флуоресцентных штрих-кодов на слоеных частицах из гидрогелей, определяя до 70 различных антител, прикрепленных к таким частицам [148]. Используя стратегию сочетания различных уровней интенсивности флуоресценции и различающихся по спектру флуоресцентных маркеров в технологии X MAP Technology (Luminex), удалось добиться различения до

100 частиц, покрытых разными антителами, способных определять до 100 растворенных в плазме белков в одном объеме при использовании многоканальной проточной цитометрии [149].

В то же время развитие новых методов мечения позволит увеличить одновременно детектирование КСБМ в одном объеме на одной микрочастице или участке микроэрреэ. Для этого в качестве меток могут применяться флуоресцентные маркеры с различным спектром флуоресценции, ионы изотопов металлов или олигонуклеотиды ДНК.

■ ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ МЕТОК ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ КСБМ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ МУЛЬТИПЛЕКСНОСТИ

Флуоресцентные метки. В качестве мультиплексных меток чаще всего используют флуоресцентные красители, которые позволяют одновременно различать около 20 антител к 20 различным маркерам на поверхности одной клетки. Более широкий набор меток был разработан относительно недавно. Например, используют синтетические пластики «квантум-дот» с узким спектром излучения. В последние годы приобрел широкую популярность и породил линейку коммерческих продуктов метод, использующий мечение антител изотопами металлов, что позволяет получить более 100 различных меток (**рисунок 4**).

Два конъюгированные антитела присоединяются к Т-клеточному маркеру на поверхности клетки и одновременно к секретируемому Т-клеткой интерлейкину (IL1b или IL17). Таким образом можно измерять для каждой клетки крови специфичный цитокиновый профиль.

Изотопы металлов. Использование изотопов металлов позволило расширить спектр одновременно детектируемых КСБМ. Разработаны устройства, использующие масс-спектрометрический анализ для распознавания (в экспериментальных условиях) концентрации до 100 изотопов металлов, конъюгированных с антителами. Детектирование меченных изотопами антител проводится с использованием метода CyTOF (cytometry by time-of-flight) – «штрих-кодирование живых иммунных клеток цитометрией по времени пролета» [13]. Уже сейчас предлагаются коммерческие продукты, позволяющие одновременно детектировать до 60 КСБМ, находящихся в одном объеме или на одном носителе. В случае использования флуоресцентных магнитных частиц появляется возможность прикрепить на них до 60 первичных антител при анализе на проточном цитометре, совмещенном с масс-спектрометрией. Количество одновременно измеряемых различных белков и метаболитов может достигать 1500.

ДНК-метки. Третий интересный метод «штрих-кодирования» антител связан с их мечением уникальными олигонуклеотидными последовательностями ДНК. Этот метод не имеет ограничений по количеству кодирующих последовательностей. Ограничение применения такой метки связано с тем, что возможна деградация ДНК-метки из-за присутствия в физиологических жидкостях гидролизующих ее нуклеаз.

Поэтому необходимо применять блокаторы нуклеаз и ограничивать время от начала окрашивания до конечного секвенирования образцов. Метод совместим с NGS-анализом (Next generation sequencing) для определения последовательности ДНК («штрих-кода») и ее количества [150]. Если использовать мечение магнитных частиц с прикрепленными антителами, где детектирующие антитела помечены олигонуклеотидами («штрих-кодами»), то количество одновременно тестируемых белков ограничивается только наличием аффинных антител для пробного сэндвича.

Аптамеры как альтернатива антителам. Ограниченное количество высокоаффинных антител, способных детектировать разнообразие белков и метаболитов, привело к разработке новых подходов. Антитела до сих пор остаются дорогостоящим реагентом в связи с большими затратами на разработку и их получение в больших количествах. Создание аптамеров – олигонуклеотидов ДНК или РНК, способных с высокой аффинностью детектировать КСБМ, привело к удешевлению и расширению возможностей экспресс-анализов [151]. Аптамеры так же, как и антитела, могут быть помечены флуоресцентными метками, изотопами металлов или «штрих-кодированием» (спайкой между уникальными олигонуклеотидными последовательностями ДНК с аптамерами). Селекция новых аптамеров и их использование для вышеперечисленных методов анализа переходит из поисковой научной сферы к промышленным разработкам. В ближайшие десятилетия мы увидим появление новых методов детекции КСБМ с использованием более дешевых реагентов с возможностью мультиплексного тестирования в биологических жидкостях человека.

■ ФОКУС ОБЗОРА, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Изданная в последние десятилетия литература о роли циркулирующих факторов крови в процессе старения требует систематического осмысления. В результате анализа около 200 источников литературы из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ мы выделили ключевые экспериментальные работы и обзорные статьи, посвященные факторам крови и естественных выделений человека, концентрация которых изменяется в процессе старения, а также ключевым факторам предрасположенности к опасным заболеваниям, связанным с возрастом и/или патологическими состояниями, приводящими к опасным заболеваниям. Среди них есть факторы, вызывающие или отражающие хроническое воспаление, системное накопление сенесцентных клеток, которое участвует в нейродегенеративных расстройствах, указывает на патологии сердечно-сосудистой и выделительной систем, отражающие нарушение метаболизма, снижение общего регенерационного потенциала, а также свидетельствующие о дисфункции иммунной системы. Основным критерием выбора литературы был анализ факторов, связанных с контролем возрастных изменений и старения, а также маркеров – индикаторов подобных процессов.

Фокус нашего обзора был связан с гипотезой, что концентрация и состав белков и метаболитов (КСБМ)

может непосредственно отражать патологические процессы, происходящие в организме. Циркулирующие белки и метаболиты доставляют во все части организма управляющие сигналы, непосредственно участвуя в процессах роста, развития и старения. Мы предположили, что именно нарушение этих процессов ведет к патологическим состояниям. И таким образом коррекция на ранней стадии способна замедлить процессы старения до наступления патологических изменений в организме. Тестирование отмеченных нами в обзоре КСБМ позволит выявить системную патологию во всех частях организма, а не только в циркулирующих клетках крови, в отличие от методов, которые сконцентрированы на анализе образцов, взятых непосредственно из проблемных тканей.

Нам представляется возможным создание мультиплексной тестовой системы для клинического анализа, основанной на ограниченном наборе специфических циркулирующих факторов, которые свидетельствуют об отдельном патологическом процессе или серии патологических процессов в организме. Тестовая система может быть использована для постановки диагноза для широкого спектра заболеваний, а также ассоциировать причины заболеваний в единый патологический процесс. При регулярных мониторингах этих факторов возможно отслеживать как предрасположенность к конкретному патологическому процессу на ранних стадиях, так и развитие патологических процессов во времени. Выявление патологических факторов или обнаружение резкого изменения в концентрации определенного белка или метаболита, связанного с патогенезом, может быть поводом для лечебного вмешательства (введение блокирующих антител или инъекции самого действующего белка или ингибитора). Данный подход позволит немедленно скорректировать патологический процесс, а возможно, и предотвратит опасные заболевания на ранних стадиях. Тестирование КСБМ – это относительно простая процедура, которая при наличии устройств или тестеров для экспресс-диагностики позволяет получить результат в течение от нескольких минут до часа после получения образца, а в мультиплексном варианте – проводить одновременное тестирование десятков ключевых факторов для сотен пациентов за ограниченный промежуток времени.

Мы сознательно ограничили обсуждение обширных исследований и методов тестирования старения и биологического возраста по анализу ДНК-модификаций, так как нашей целью было выявить методы, которые могут быть проведены сравнительно простым и дешевым способом, и дать непосредственные рекомендации о возможной коррекции патологических состояний. Обсуждаемые нами методы позволяют произвести анализ при отборе относительно небольшого образца периферической крови, где исследуемый фактор находится в относительно низкой концентрации. Такие анализы могут быть произведены как в рамках ординарных клинических лабораторий, так и индивидуально на дому. В высокотехнологических центрах медицинского анализа такие методы позволяют производить анализ массово и с небольшими финансовыми затратами.

Анализ модификаций генома/гистонов требует дорогостоящих и затратных по времени методов, а также достаточно большого количества клеточного материала для исследований. Именно поэтому эти методы анализа модификаций генома остаются передовой и прорывной частью науки, но для массового применения в качестве рутинных тестов в клинике, а тем более для индивидуального использования требуются дополнительные исследования и шаги для их адаптации. В то же время маркеры, которые мы предлагаем для обсуждения, отражают системный уровень патологий, но требуют дальнейших клинических испытаний и статистической оценки на более широкой группе пациентов с различными заболеваниями, связанными с возрастом, и оценки их связи со случаями ускоренного старения. Мы также допускаем, что конкретные рыночные условия, убежденность населения и требования институтов, принимающих финансовые решения, могут существенно влиять на внедрение подобных методов тестирования, а также на коммерческий успех и широкое применение.

■ ВЫВОДЫ

Старение организма сопровождается увеличением его биологического возраста, который в норме должен коррелировать по времени с календарным возрастом. Однако некоторые внутренние эпигенетические модификации, патологические условия и влияние окружающей среды могут замедлить или ускорить процесс естественного старения.

Блокирование факторов, отрицательно влияющих на продолжительность жизни и/или их лечение, которое позитивно сказывается на здоровье и долголетию, является разумной стратегией предотвращения ускоренного старения, предупреждения развития старческих заболеваний, ранней инвалидности и продления активной жизни пожилых людей [73, 133]. Среди стратегий, уже апробированных в клинической практике или которые будут переведены в клиническую практику, можно выделить следующие: преодоление

инсулинорезистентности второго типа путем изменения диеты [100]; фармакологическое лечение инсулинорезистентности; стимуляцию восстановления тканей с помощью окситоцина, гормона роста в сочетании с препаратами, повышающими чувствительность к инсулину; предотвращение развития хронического воспаления путем своевременного лечения, вакцинации и использования противовоспалительных лекарств; внедрение сенолитических препаратов и других герантопротекторов [96]. Все эти меры невозможны без внедрения дешевых массовых методов мониторинга объективных показателей старения по показателям крови, слюны и других физиологических жидкостей.

Будущее медицины за созданием «гигиены старения» – мультиплексного анализа КСБМ, позволяющего проводить периодический регулярный мониторинг изменений состава ключевых факторов в домашних условиях с комплексной автоматической оценкой программными средствами и выдачей оценки и программы реабилитации в случае отклонения от нормы.

Рассмотренные выше факторы и индикаторы, отражающие естественные и патологические процессы старения, могут быть использованы для создания панели мониторинга старения. Циркулирующие факторы могут не только отражать старение организма, быть предикторами развития опасных заболеваний, но и служить потенциальными лекарственными препаратами для коррекции старения и патологических состояний.

В обзоре мы предложили комплексный мониторинг показателей и маркеров биологического возраста, показывающих функциональные изменения в стареющем организме, в целях разработки перспектив защиты здоровья, задержки старения, нахождения новых подходов к омоложению для пожилых людей и поддержки здорового старения и продления активной жизни. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretto A, et al. Biological Versus Chronological Aging. JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-930. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
2. Bunning BJ, Contrepois K, Lee-McMullen B, et al. Global metabolic profiling to model biological processes of aging in twins. *Aging Cell*. 2020;19(1):e13073. doi: 10.1111/accel.13073
3. Hertel J, Friedrich N, Wittfeld K, et al. Measuring Biological Age via Metabonomics: The Metabolic Age Score. *J Proteome Res*. 2016;15(2):400-410. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00561
4. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife*. 2020;9. doi: 10.7554/eLife.54870
5. Fang Y, Zhu L, An N, et al. Blood autophagy defect causes accelerated non-hematopoietic organ aging. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(14):4910-4922. doi: 10.18632/aging.102086
6. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(9):579-593. doi: 10.1038/s41580-018-0033-y
7. Kiss T, Tarantini S, Csipo T, et al. Circulating anti-geronic factors from heterochronic parabionts promote vascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of mitochondrial protection, attenuation of oxidative stress, and rescue of endothelial function by young blood. *Geroscience*. 2020;42(2):727-748. doi: 10.1007/s11357-020-00180-6
8. Dolgin E. Send in the senolytics. *Nature Biotechnology*. 2020;38(12):1371-1377. doi: 10.1038/s41587-020-00750-1
9. Chin CD, Cheung YK, Laksanasopin T, et al. Mobile device for disease diagnosis and data tracking in resource-limited settings. *Clin Chem*. 2013; 59(4):629-640. doi: 10.1373/clinchem.2012.199596
10. Hernández-Neuta I, Neumann F, Brightmeyer J, et al. Smartphone-based clinical diagnostics: towards democratization of evidence-based health care. *J Intern Med*. 2019;285(1):19-39. doi: 10.1111/joim.12820
11. Castillo L, MacCallum DM. Cytokine measurement using cytometric bead arrays. *Methods Mol Biol*. 2012;845:425-434. doi: 10.1007/978-1-61779-539-8_29
12. Subrahmanyam PB, Maecker HT. CyTOF Measurement of Immunocompetence Across Major Immune Cell Types. *Curr Protoc Cytom*. 2017;82:59.54.51-59.54.12. doi: 10.1002/cpcy.27
13. Han G, Spitzer MH, Bendall SC, et al. Metal-isotope-tagged monoclonal antibodies for high-dimensional mass cytometry. *Nat Protoc*. 2018;13(10):2121-2148. doi: 10.1038/s41596-018-0016-7
14. Zannas AS, Jia M, Hafner K, et al. Epigenetic upregulation of FKBP5 by aging and stress contributes to NF-κB-driven inflammation and cardiovascular risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(23):11370-11379. doi: 10.1073/pnas.1816847116
15. Cheung P, Vallania F, Warsinske HC, et al. Single-Cell Chromatin Modification Profiling Reveals Increased Epigenetic Variations

- with Aging. *Cell*. 2018;173(6):1385-1397, e1314. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.079
16. Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573-591. doi: 10.18632/aging.101414
 17. Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarria M, Zazueta C, Konigsberg M. Nr1f2: Molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res Rev*. 2018;47:31-40. doi: 10.1016/j.arr.2018.06.003
 18. Lu AT, Quach A, Wilson JG, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(2):303-327. doi: 10.18632/aging.101684
 19. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2
 20. Lauc G, Sinclair D. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6490-6491. doi: 10.18632/aging.103052
 21. Berezina TN, Rybtsov SA. The influence of quarantine on the indicators of biopsychological age in Russia (longitudinal study). *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2021;10(1):57-69. (In Russ.). [Березина Т.Н., Рыбцов С.А. Влияние карантина на показатели биопсихологического возраста в России (лонгитюдное исследование). *Современная зарубежная психология*. 2021;10(1):57-69]. doi: 10.17759/jmfp.2021100106
 22. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2224-2230. doi: 10.1093/geron/glaa183
 23. Franzen J, Nüchtern S, Tharmapalan V, et al. Epigenetic clocks are not accelerated in COVID-19 patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9306. doi.org/10.3390/ijms22179306
 24. Rybtsova NN, Berezina TN, Kagansky AM, Rybtsov SA. Can blood-circulating factors unveil and delay your biological aging? *Biomedicines*. 2020;8(12):615. doi:https://doi.org/10.3390/biomedicines8120615
 25. Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, et al. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*. 2020;19(10):e13237. doi: 10.1111/acel.13237
 26. Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nature Communications*. 2018;9(1):5435. doi: 10.1038/s41467-018-07825-3
 27. Tsai, S, Clemente-Casares X, Zhou AC, et al. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab*. 2018;28(6):922-934. e924. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.003
 28. Berezina TN, Rybtsova NN, Rybtsov SA. Comparative Dynamics of Individual Ageing Among the Investigative Type of Professionals Living in Russia and Russian Migrants to the EU Countries. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*. 2020;10(3):749-762. doi:https://doi.org/10.3390/ejihpe10030055
 29. Berezina TN, Buzanov KE, Zinatullina AM, et al. The expectation of retirement as a psychological stress that affects the biological age in the person of the Russian Federation. *Religación. Revista de Ciencias Sociales y Humanidades*. 2019;4(18):192-198.
 30. Berezina TN, Stelmakh SA, Dergacheva EV. The effect of retirement stress on the biopsychological age in Russia and the Republic of Kazakhstan: a cross-cultural study. *Psychologist*. 2019;5. doi: 10.25136/2409-8701.2019.5.31159
 31. Voitenko VP, Tokar AV. The assessment of biological age and sex differences of human aging. *Exp Aging Res*. 1983;9(4):239-244. doi: 10.1080/03610738308258458
 32. Voitenko VP. Biological age. In: Physiological mechanisms of aging. Moscow, 1982:144-156.
 33. Pyrkov TV, Sokolov IS, Fedichev PO. Deep longitudinal phenotyping of wearable sensor data reveals independent markers of longevity, stress, and resilience. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(6):7900-7913. doi: 10.18632/aging.202816
 34. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JC, et al. COVID-19 severity is predicted by earlier evidence of accelerated aging. *MedRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.07.10.20147777
 35. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):e444-e451. doi: 10.1016/s2468-2667(20)30146-8
 36. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115
 37. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
 38. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):1844-1865. doi: 10.18632/aging.101020
 39. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol*. 2015;16(1):25. doi: 10.1186/s13059-015-0584-6
 40. Zhang Y, Wilson R, Heiss J, et al. DNA methylation signatures in peripheral blood strongly predict all-cause mortality. *Nat Commun*. 2017;8:14617. doi: 10.1038/ncomms14617
 41. Berezina T. Distribution of biomarkers of aging in people with different personality types. (In Russ.). E3S Web of Conferences 2020 (210). Article Number 17028. doi: 10.1051/e3sconf/202021017028
 42. Yegorov YE, Poznyak AV, Nikiforov NG, et al. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*. 2020;8(7). doi: 10.3390/biomedicines8070198
 43. Crosswell AD, Suresh M, Puterman E, et al. Advancing Research on Psychosocial Stress and Aging with the Health and Retirement Study: Looking Back to Launch the Field Forward. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(5):970-980. doi: 10.1093/geronb/gby106
 44. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020;52(2):222-240. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.003
 45. Berezina TN. Differences in individual life path choices affecting life expectancy and health in Russia. *E3s Web of Conferences*, 2020;210(17032):10. doi:https://doi.org/10.1051/e3sconf/202021017032
 46. Berezina TN. Psychological factors in the development of cardiovascular diseases at different stages of life. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2020;11(1):75-84. doi: 10.34883/PL.2020.11.1.007
 47. Prattichizzo F, Giuliani A, Mensa E, et al. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing Res Rev*. 2018;48:87-98. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.003
 48. Wang B, Kohli J, Demaria M. Senescent Cells in Cancer Therapy: Friends or Foes? *Trends Cancer*. 2020. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.004
 49. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061
 50. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6492-6510. doi: 10.18632/aging.102988
 51. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes?: Contemporary Data and Future Directions. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):194-203. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.007
 52. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *Jama*. 2008;300(24):2867-2878. doi: 10.1001/jama.2008.892
 53. Moskalev A. The challenges of estimating biological age. *Elife*. 2020;9. doi: 10.7554/eLife.54969
 54. Boerman EM, Segal SS. Depressed perivascular sensory innervation of mouse mesenteric arteries with advanced age. *J Physiol*. 2016;594(8):2323-2338. doi: 10.1113/jp270710
 55. Gan KJ, Südhof TC. Specific factors in blood from young but not old mice directly promote synapse formation and NMDA-receptor recruitment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(25):12524. doi: 10.1073/pnas.1902672116
 56. Morgentaler A. Nerve growth factor as a new treatment for testosterone deficiency? *EBioMedicine*. 2018;36:10-11. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.09.017
 57. Lou G, Zhang Q, Xiao F, et al. Intranasal TAT-haFGF Improves Cognition and Amyloid- β Pathology in an A β PP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):985-990. doi: 10.3233/jad-151121
 58. Luo J, Yang Y, Zhang T, et al. Nasal delivery of nerve growth factor rescue hypogonadism by up-regulating GnRH and testosterone in aging male mice. *EBioMedicine*. 2018;35:295-306. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.021
 59. Moreno-García A, Kun A, Calero O, et al. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2018;12:464. doi: 10.3389/fnins.2018.00464
 60. Feng FK, E LL, Kong XP, et al. Lipofuscin in saliva and plasma and its association with age in healthy adults. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(5):573-580. doi: 10.1007/s40520-015-0326-3
 61. Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014;344(6184):649-652. doi: 10.1126/science.1251152
 62. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young

- systemic factors. *Science*. 2014;344(6184):630-634. doi: 10.1126/science.1251141
63. Ozek C, Krolewski RC, Buchanan SM, Rubin LL. Growth Differentiation Factor 11 treatment leads to neuronal and vascular improvements in the hippocampus of aged mice. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17293. doi: 10.1038/s41598-018-35716-6
64. Roh JD, Hobson R, Chaudhari V, et al. Activin type II receptor signaling in cardiac aging and heart failure. *Sci Transl Med*. 2019;11(482):eaau8680. doi: 10.1126/scitranslmed.aau8680
65. Latres E, Mastaitis J, Fury W, et al. Activin A more prominently regulates muscle mass in primates than does GDF8. *Nat Commun*. 2017;8:15153. doi: 10.1038/ncomms15153
66. Suh J, Kim NK, Lee SH, et al. GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(9):4910-4920. doi: 10.1073/pnas.1916034117
67. Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med*. 2018;24(9):1360-1371. doi: 10.1038/s41591-018-0131-6
68. Jackson M, Fidanza A, Taylor AH, et al. Modulation of APLNR Signaling Is Required during the Development and Maintenance of the Hematopoietic System. *Stem Cell Reports*. 2021;16(4):727-740. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.003
69. Yu QC, Hirst CE, Costa M, et al. APELIN promotes hematopoiesis from human embryonic stem cells. *Blood*. 2012;119(26):6243-6254. doi: 10.1182/blood-2011-12-396093
70. Yang YR, Kabir MH, Park JH, et al. Plasma proteomic profiling of young and old mice reveals cadherin-13 prevents age-related bone loss. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):8652-8668. doi: 10.18632/aging.103184
71. Zhang WB, Aleksic S, Gao T, et al. Insulin-like Growth Factor-1 and IGF Binding Proteins Predict All-Cause Mortality and Morbidity in Older Adults. *Cells*. 2020;9(6):1368. doi: 10.3390/cells9061368
72. Kong H, Chandel NS. To Claim Growth Turf, mTOR Says SOD Off. *Mol Cell*. 2018;70(3):383-384. doi: 10.1016/j.molcel.2018.04.015
73. Mehdipour M, Etienne J, Chen CC, et al. Rejuvenation of brain, liver and muscle by simultaneous pharmacological modulation of two signaling determinants, that change in opposite directions with age. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(15):5628-5645. doi: 10.18632/aging.102148
74. Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun*. 2014;5:4082. doi: 10.1038/ncomms5082
75. Nasi S, Ehrirchiou D, Chatzianastasiou A, et al. The protective role of the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST)-hydrogen sulfide (H2S) pathway against experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):49. doi: 10.1186/s13075-020-02147-6
76. Qabazard B, Sturzenbaum SR. H2S: A New Approach to Lifespan Enhancement and Healthy Ageing? *Handb Exp Pharmacol*. 2015;230:269-287. doi: 10.1007/978-3-319-18144-8_14
77. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, et al. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;20(1):17-29. doi: 10.1111/ggi.12724
78. Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-Term Administration of Nicotinamide Mononucleotide Mitigates Age-Associated Physiological Decline in Mice. *Cell Metab*. 2016;24(6):795-806. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.013
79. Camacho-Pereira J, Tarragó MG, et al. CD38 Dictates Age-Related NAD Decline and Mitochondrial Dysfunction through an SIRT3-Dependent Mechanism. *Cell Metab*. 2016;23(6):1127-1139. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.006
80. Yoshida M, Satoh A, Lin JB, et al. Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice. *Cell Metab*. 2019;30(2):329-342. e325. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.015
81. Lewis-McDougall FC, Ruchaya PJ, Domenjo-Vila E, et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12931. doi: 10.1111/acel.12931
82. West MD, Sternberg H, Labat I, et al. Toward a unified theory of aging and regeneration. *Regen Med*. 2019;14(9):867-886. doi: 10.2217/rme-2019-0062
83. Kim DH, Bang E, Arulkumar R, et al. Senoinflammation: A major mediator underlying age-related metabolic dysregulation. *Exp Gerontol*. 2020;134:110891. doi: 10.1016/j.exger.2020.110891
84. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
85. Willyard C. How anti-ageing drugs could boost COVID vaccines in older people. *Nature*. 2020;586(7829):352-354. doi: 10.1038/d41586-020-02856-7
86. Santesmasses D, Castro JP, Zenin AA, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. *Aging Cell*. 2020;19(10):e13230. doi: 10.1111/acel.13230
87. Rodewald HR. The thymus in the age of retirement. *Nature*. 1998;396(6712):630-631. doi: 10.1038/25251
88. Thomas R, Wang W, SuD M. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing*. 2020;17:2. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8
89. Aw D, Hilliard L, Nishikawa Y, et al. Disorganization of the splenic microanatomy in ageing mice. *Immunology*. 2016;148(1):92-101. doi: 10.1111/imm.12590
90. Kale A, Sharma A, Stolzing A, et al. Role of immune cells in the removal of deleterious senescent cells. *Immun Ageing*. 2020;17:16. doi: 10.1186/s12979-020-00187-9
91. Baz-Martinez M, Da Silva-Álvarez S, Rodríguez E, et al. Cell senescence is an antiviral defense mechanism. *Sci Rep*. 2016;6:37007. doi: 10.1038/srep37007
92. PanneerSelvam S, Roth BM, Nganga R, et al. Balance between senescence and apoptosis is regulated by telomere damage—induced association between p16 and caspase-3. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(25):9784-9800. doi:https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003506
93. Orzalli MH, Kagan JC. Apoptosis and Necroptosis as Host Defense Strategies to Prevent Viral Infection. *Trends Cell Biol*. 2017;27(11):800-809. doi: 10.1016/j.tcb.2017.05.007
94. Zheng Y, Liu X, Le W, et al. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19. *Protein Cell*. 2020;11(10):740-770. doi: 10.1007/s13238-020-00762-2
95. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1294-1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z
96. Sargiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6511-6517. doi: 10.18632/aging.103001
97. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
98. Piber D, Olmstead R, Cho JHJ, et al. Inflammaging: Age and Systemic, Cellular, and Nuclear Inflammatory Biology in Older Adults. *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;74(11):1716-1724. doi: 10.1093/geronol/glz130
99. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019;100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946
100. Willis SA, Sargeant JA, Yates T, et al. Acute Hyperenergetic, High-Fat Feeding Increases Circulating FGF21, LECT2, and Fetuin-A in Healthy Men. *J Nutr*. 2020;150(5):1076-1085. doi: 10.1093/jn/nxz333
101. Moeller M, Pink C, Endlich N, et al. Mortality is associated with inflammation, anemia, specific diseases and treatments, and molecular markers. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175909. doi: 10.1371/journal.pone.0175909
102. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020;40:37. doi: 10.1186/s41232-020-00146-3
103. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*. 2014;20(6):659-663. doi: 10.1038/nm.3569
104. Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4921-4930. doi: 10.1172/jci95977
105. Gschwandtner M, Derler R, Midwood KS. More Than Just Attractive: How CCL2 Influences Myeloid Cell Behavior Beyond Chemotaxis. *Front Immunol*. 2019;10, 2759. doi: 10.3389/fimmu.2019.02759
106. Mulholland BS, Forwood MR, Morrison NA. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) Drives Activation of Bone Remodelling and Skeletal Metastasis. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):538-547. doi: 10.1007/s11914-019-00545-7
107. Joly-Amado A, Hunter J, Quadri Z, et al. CCL2 Overexpression in the Brain Promotes Glial Activation and Accelerates Tau Pathology in a Mouse Model of Tauopathy. *Front Immunol*. 2020;11:997. doi: 10.3389/fimmu.2020.00997
108. Yousefzadeh MJ, Schafer MJ, Noren Hooten N, et al. Circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 as a potential measure of biological age in mice and frailty in humans. *Aging Cell*. 2018;17(2):e12706. doi: 10.1111/acel.12706

109. Kawamoto D, Amado PPL, Albuquerque-Souza E, et al. Chemokines and cytokines profile in whole saliva of patients with periodontitis. *Cytokine*. 2020;135:155197. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155197
110. Wang F, Ye Y, Luo ZY, et al. Diverse expression of TNF- α and CCL27 in serum and blister of Stevens – Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clinical and Translational Allergy*. 2018;8(1):12. doi: 10.1186/s13601-018-0199-6
111. Riis JL, Johansen C, Vestergaard C, et al. Kinetics and differential expression of the skin-related chemokines CCL27 and CCL17 in psoriasis, atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2011;20(10):789-794. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01323.x
112. Wang WT, Lee SS, Wang YC, et al. Impaired cutaneous T-cell attracting chemokine elevation and adipose-derived stromal cell migration in a high-glucose environment cause poor diabetic wound healing. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018;34(10):539-546. doi: https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.05.002
113. Stout-Delgado HW, Du W, Shirali AC, et al. Aging promotes neutrophil-induced mortality by augmenting IL-17 production during viral infection. *Cell Host Microbe*. 2009;6(5):446-456. doi: 10.1016/j.chom.2009.09.011
114. Li Q, Ding S, Wang YM, et al. Age-associated alteration in Th17 cell response is related to endothelial cell senescence and atherosclerotic cerebral infarction. *Am J Transl Res*. 2017;9(11):5160-5168.
115. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
116. Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, et al. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):5823-5830. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5823
117. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-292. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103
118. Rybtsov SA, Lagarkova MA. Development of Hematopoietic Stem Cells in the Early Mammalian Embryo. *Biochemistry (Mosc.)*. 2019;84(3):190-204. doi: 10.1134/s0006297919030027
119. Peshkova IO, Aghayev T, Fatkhullina AR, et al. IL-27 receptor-regulated stress myelopoiesis drives abdominal aortic aneurysm development. *Nat Commun*. 2019;10(1):5046. doi: 10.1038/s41467-019-13017-4
120. He H, Xu P, Zhang X, et al. Aging-induced IL27Ra Signaling Impairs Hematopoietic Stem Cells. *Blood*. 2020; 9;136(2):183-198. doi: 10.1182/blood.2019003910
121. Miura K, Saita E, Suzuki-Sugihara N, et al. Plasma interleukin-27 levels in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (43), e8260. doi: 10.1097/md.00000000000008260
122. Yousef H, Czupalla CJ, Lee D, et al. Aged blood impairs hippocampal neural precursor activity and activates microglia via brain endothelial cell VCAM1. *Nat Med*. 2019;25(6):988-1000. doi: 10.1038/s41591-019-0440-4
123. Lee WJ, Chen LK, Liang CK, et al. Soluble ICAM-1, Independent of IL-6, Is Associated with Prevalent Frailty in Community-Dwelling Elderly Taiwanese People. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157877. doi: 10.1371/journal.pone.0157877
124. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017;5620314. doi: 10.1155/2017/5620314
125. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherosclerosis. *Blood*. 2017;129 (11):1415-1419. doi: 10.1182/blood-2016-07-692673
126. Prata L, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol*. 2018;40:101275. doi: 10.1016/j.smim.2019.04.003
127. Chirco KR, Potempa LA. C-Reactive Protein As a Mediator of Complement Activation and Inflammatory Signaling in Age-Related Macular Degeneration. *Front Immunol*. 2018;9:539. doi: 10.3389/fimmu.2018.00539
128. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *J Epidemiol*. 2011;21(3):161-168. doi: 10.2188/jea.je20100128
129. Liao C, Gao W, Cao W, et al. Associations of Metabolic/Obesity Phenotypes with Insulin Resistance and C-Reactive Protein: Results from the CNTR. Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:1141-1151. doi: 10.2147/dmso.s298499
130. Cui C, Sun J, Pawitan Y, et al. Creatinine and C-reactive protein in amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and Parkinson's disease. *Brain Commun*. 2020;2 (2):fcaa152. doi: 10.1093/braincomms/fcaa152
131. Foster MC, Inker LA, Levey AS, et al. Novel filtration markers as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):42-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.016
132. Liu ZY, Shen YY, Ji LJ, et al. Association between serum β 2-microglobulin levels and frailty in an elderly Chinese population: results from RuLAS. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1725-1729. doi: 10.2147/cia.s142507
133. Rebo J, Mehdipour M, Gathwala R, et al. A single heterochronic blood exchange reveals rapid inhibition of multiple tissues by old blood. *Nat Commun*. 2016;7:13363. doi: 10.1038/ncomms13363
134. Spencer ME, Jain A, Matteini A, et al. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(8): 858-865. doi: 10.1093/gerona/glq066
135. Zhang B, Gems D. Gross ways to live long: Parasitic worms as an anti-inflammatory therapy? *Elife*. 2021;10. doi: 10.7554/eLife.65180
136. Castellano JM, Mosher KI, Abbey RJ, et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. 2017;544(7651):488-492. doi: 10.1038/nature22067
137. Luo H, Xiang Y, Qu X, et al. Apelin-13 Suppresses Neuroinflammation Against Cognitive Deficit in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease Through Activation of BDNF-TrkB Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2019;10:395. doi: 10.3389/fphar.2019.00395
138. Zhou H, Yang R, Wang W, et al. Fc-apelin fusion protein attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11428. doi: 10.1038/s41598-018-29491-7
139. Guo Y, Li P, Gao L, et al. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. *Aging Cell*. 2017;16(4):837-846. doi: 10.1111/acer.12615
140. Biran A, Zada L, Abou Karam P, et al. Quantitative identification of senescent cells in aging and disease. *Aging Cell*. 2017;16(4):661-671. doi: 10.1111/acer.12592
141. Rasmussen LJH, Caspi A, Ambler A, et al. Association Between Elevated suPAR, a New Biomarker of Inflammation, and Accelerated Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;18;76(2):318-327. doi: 10.1093/gerona/glaa178
142. Leng SX, McElhane JE, Walston JD. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8): 879-884. doi: 10.1093/gerona/63.8.879
143. Zhang S, Hu B, Xia X, et al. Highly Sensitive Detection of PCV2 Based on Tyramide Signals and GNPL Amplification. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019;24(23):4364. doi: 10.3390/molecules24234364
144. Wang JY, Chen MH, Sheng ZC. Development of colloidal gold immunochromatographic signal-amplifying system for ultrasensitive detection of Escherichia coli O157:H7 in milk. *RSC Advances*. 2015;5(76):62300-62305. doi: 10.1039/c5ra13279g
145. Sun W, Hu X, Liu J, et al. A novel multi-walled carbon nanotube-based antibody conjugate for quantitative and semi-quantitative lateral flow assays. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(10): 1874-1882. doi: 10.1080/09168451.2017.1365590
146. Ohmuro-Matsuyama Y, Ueda H. Homogeneous Noncompetitive Luminescent Immunodetection of Small Molecules by Ternary Protein Fragment Complementation. *Anal Chem*. 2018;90(5):3001-3004. doi: 10.1021/acs.analchem.7b05140
147. Baraket A, Lee M, Zine N, et al. A fully integrated electrochemical biosensor platform fabrication process for cytokines detection. *Biosens Bioelectron*. 2017;93:170-175. doi: 10.1016/j.bios.2016.09.023
148. Platcek M, Lu Q, Tran H, Xie W. Comparative Analysis of Multiple Immunoassays for Cytokine Profiling in Drug Discovery. *SLAS Discov*. 2020;25(10):1197-1213. doi: 10.1177/2472555220954389
149. Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Piccinni M P. Evaluation of Secreted Cytokines by Multiplex Bead-Based Assay (X MAP Technology, Luminex). *Methods Mol Biol*. 2021;2285:121-130. doi: 10.1007/978-1-0716-1311-5_10
150. Severins I, Szczepaniak M, Joo C. Multiplex Single-Molecule DNA Barcoding Using an Oligonucleotide Ligation Assay. *Biophys J*. 2018;115(6):957-967. doi: 10.1016/j.bpj.2018.08.013
151. Zhang Y, Lai BS, Juhas M. Recent Advances in Aptamer Discovery and Applications. *Molecules*. 2019;24(5):941. doi: 10.3390/molecules24050941

УДК 546.175: 351.773.1: 641.31
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-40-44

Уровни рисков для здоровья сельского населения, обусловленные нитратным загрязнением местной овощной продукции

Ю.Ю. Елисеев¹, И.И. Березин², Н.Н. Пичугина¹, А.К. Сергеев²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – оценить уровни рисков для здоровья сельского населения, связанных с употреблением в пищу местных овощных продуктов, загрязненных нитратами.

Материал и методы. На основе ретроспективного анализа официальных данных статистики Управления Роспотребнадзора по Саратовской области и собственных результатов исследований были установлены концентрации содержания нитратов в местной овощной продукции, выращенной на фермерских и личных подсобных хозяйствах аграрных районов области. Риски для здоровья сельского населения от воздействия нитратов в местных овощах оценивали согласно Руководству по оценке риска (Р. 2.1.10.1920-04).

Результаты. Установлено широкое использование в питании сельского населения аграрных районов Саратовской области местной овощной продукции, составляющей до 203,4±22,5 кг/год на одного взрослого жителя. Выявлены достоверные различия в нитратной контаминации овощей, выращенных фермерскими и частными подсобными хозяйствами аграрных районов Саратовской области.

Обсуждение. Высокая нитратная нагрузка, выявляемая в овощной продукции фермерских хозяйств, определялась значительным количеством внесенных в почву удобрений в виде аммиачной селитры. Напротив, использование работниками личных подсобных хозяйств специальной биомассы из растений семейства бобовых с целью подкормки для выращивания овощей позволяло получать овощную продукцию с достоверно более низким количественным содержанием нитратов.

Заключение. Полученная по результатам проведенных исследований оценка коэффициентов опасности нитратов в овощной продукции изучаемых районов области свидетельствовала о допустимом воздействии нитратного компонента на здоровье

местного населения. Индивидуальный канцерогенный риск, обусловленный нитратной контаминацией местной овощной продукции, оценивался как низкий, а связанная с наличием нитратов в овощах величина популяционного канцерогенного риска показала возможность появления у населения обследуемых территорий от 0,01 до 1,3 дополнительного случая злокачественных новообразований к фоновому уровню онкологической заболеваемости.

Ключевые слова: гигиеническая оценка риска здоровью, нитраты, загрязнение местной овощной продукции.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Елисеев Ю.Ю., Березин И.И., Пичугина Н.Н., Сергеев А.К. Уровни рисков для здоровья сельского населения, обусловленные нитратным загрязнением местной овощной продукции. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(4):40-44. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-40-44

Сведения об авторах

Елисеев Ю.Ю. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии.

ORCID: 0000-0002-6507-476X

E-mail: yeliseev55@mail.ru

Березин И.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены. ORCID: 0000-0001-7559-2862

E-mail: ii.berezin@yandex.ru

Пичугина Н.Н. – канд. мед. наук, доцент кафедры общей гигиены и экологии. ORCID: 0000-0003-0355-1513

E-mail: pichugina03@yandex.ru

Сергеев А.К. – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей гигиены. ORCID: 0000-0001-6630-5585

E-mail: artemsergeev1@mail.ru

Автор для переписки

Елисеев Юрий Юрьевич

Адрес: Саратовский государственный медицинский университет, ул. Большая Казацкая, 112, г. Саратов, Россия, 410012.

E-mail: yeliseev55@mail.ru

Рукопись получена: 03.05.2021

Рецензия получена: 26.06.2021

Решение о публикации принято: 27.06.2021

Rural population health risks caused by nitrate contamination of locally grown vegetables

Yurii Yu. Eliseev¹, Igor I. Berezin², Nina N. Pichugina¹, Artem K. Sergeev²

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – to assess the levels of health risks in the rural population associated with the consumption of local vegetables contaminated with nitrates.

Material and methods. We established the concentration of nitrates in local vegetables, grown on farms and private subsidiary plots of agricultural areas of the region using a retrospective analysis of the statistics from the Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor) in the Saratov region and our own research results. The health risks in the rural population from exposure to nitrates in local vegetables were assessed according to the Risk Assessment Guidelines (R 2.1.10. 1920-04).

Results. It was revealed that local vegetable products are widely used in the diet of the rural population of the agricultural areas of the Saratov region, amounting to 203.4±22.5 kg/year per adult resident. Significant differences were revealed in the nitrate contamination of vegetables grown by farmers and on private subsidiary plots of agricultural areas of the Saratov region.

Discussion. The high nitrate load detected in vegetable products of farms was determined by a significant amount of fertilizers applied to the soil in the form of ammonium nitrate. On the contrary, the use of special biomass from plants of the legume family by workers of personal subsidiary farms for feeding the growing vegetables, made it possible to obtain vegetable products with a significantly lower quantitative content of nitrates.

Conclusion. The assessment of the hazard coefficients of nitrates in vegetable products of the studied areas testified to the possible effect of the nitrate component on the health of the local population. The individual carcinogenic risk caused by nitrate contamination of local

vegetables was assessed as low; the population carcinogenic risk value associated with the presence of nitrates in vegetables had the possibility to contribute from 0.01 to 1.3 additional cases of malignant neoplasms to the general level of oncological morbidity in the population of the surveyed territories.

Keywords: hygienic health risk assessment, nitrates, contamination of local vegetables.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Eliseev YuYu, Berezin II, Pichugina NN, Sergeev AK. Rural population health risks caused by nitrate contamination of locally grown vegetables. *Science & Innovations in Medicine*. 2021;6(4):40-44. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-40-44

Information about authors

Yurii Yu. Eliseev – PhD, Professor, Head of the Department of Hygiene and ecology. ORCID: 0000-0002-6507-476X
E-mail: yeliseev55@mail.ru

Igor I. Berezin – PhD, Professor, Head of the Department of Hygiene. ORCID: 0000-0001-7559-2862
E-mail: ii.berezin@yandex.ru

Nina N. Pichugina – PhD, Associate professor of the Department of Hygiene and ecology. ORCID: 0000-0003-0355-1513
E-mail: pichugina03@yandex.ru

Artem K. Sergeev – PhD, assistant of the Department of Hygiene. ORCID: 0000-0001-6630-5585
E-mail: artemsergeev1@mail.ru

Corresponding Author

Yurii Yu. Yeliseev
Address: Saratov State Medical University,
112 B. Kazachiya st., Saratov, Russia, 410012.
E-mail: yeliseev55@mail.ru

Received: 03.05.2021

Revision Received: 26.06.2021

Accepted: 27.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия страны является соблюдение продовольственной безопасности населения [1–4]. Обширная плодородная территория Саратовской области, расположенная в низовьях реки Волги, на протяжении многих десятилетий используется местными жителями как для собственного сельскохозяйственного производства, так и для поставки пищевой продукции населению других регионов России. Дальнейшее успешное развитие регионального аграрного производства требует широкого использования химикатов, в том числе азотсодержащих удобрений. Последние способствуют повышению урожайности овощной продукции, но создают угрозу накопления нитратов в продуктах питания, а следовательно, риск для здоровья населения [5–7]. Многочисленными исследованиями, проведенными отечественными и зарубежными учеными, установлено, что наиболее подвержены контаминации нитратами такие часто употребляемые сельхозпродукты, как картофель, овощи и бахчевые [8–11]. Однако данные, свидетельствующие об уровне загрязнения нитратами местной пищевой продукции, выращенной на фермерских полях и в личных подсобных хозяйствах Саратовского региона, а также расчеты

степени риска от воздействия нитратного фактора для здоровья населения постоянно нуждаются в уточнении [12–13].

ЦЕЛЬ

Изучение нитратной контаминации местных овощных продуктов и уровней рисков для здоровья населения, связанных с их употреблением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в летне-осенние периоды 2017–2019 гг. в ведущих агропромышленных районах региона (Балаковском, Дергачевском, Ершовском, Марксовском, Перелюбском, Романовском, Саратовском, Федоровском, Энгельском). Пробы овощей местного производства (картофель, капуста, морковь, свекла, кабачки, огурцы, томаты) отбирались массой от 300–500 г. Отобранные пробы овощной продукции упаковывались в полиэтиленовые пакеты и не позднее 36 часов транспортировались в охлажденном виде в термоконтейнерах в аттестованную лабораторию филиала ООО ЦЭП «Экомир». Количественное содержание нитратов в местных продуктах питания определяли потенциометрическим методом на анализаторе «Микон-2», используя лабораторный комплект на базе фотометра

«Эксперт-001-3(0.1)» с ионселективными электродами. Определение содержания нитратов в овощной продукции, выращенной на участках личных подсобных хозяйств агропромышленных районов области, было проведено впервые. Дополнительно за представленный период проводился ретроспективный анализ официальных данных лабораторных исследований Управления Роспотребнадзора по Саратовской области. Всего исследовано 320 отобранных проб пищевых продуктов, проведен анализ более 30 тысяч результатов лабораторных исследований на соответствие содержания нитратов в продуктах питания.

Параллельно аналитическим исследованиям нами было проведено анкетирование 272 местных жителей, использующих личные подсобные хозяйства, на предмет частоты употребления собственной производимой пищевой продукции.

Риски для здоровья населения от потенциального воздействия нитратов в пищевых продуктах оценивали согласно Методическим указаниям (МУ 2.3.7.2519-09) и Руководству по оценке риска (Р. 2.1.10. 1920-04). Для расчета экспозиции и коэффициента опасности (НҚ) использовали медиану и 90-й перцентиль содержания нитратов в местных пищевых продуктах.

Индивидуальный канцерогенный риск (ICR) рассчитывался с помощью модифицированной экспоненциальной модели [7]. Определение величин популяционных канцерогенных рисков (PCR), отражающих дополнительное число раковых заболеваний (к фону новообразований), которые могут возникнуть при воздействии нитратов, определяли традиционным произведением ICR на численность человек в исследуемой популяции.

Анализируемые концентрации нитратов в исследуемой продукции имели значительный разброс данных, распределение которых было ассиметричным, что не укладывалось в использование параметрических критериев. В связи с этим исследуемые пробы местных овощей анализировались не только по среднему содержанию в них нитратов, но и рассчитывались медиана, а также как параметр вариабельности – уровень загрязнения в пробах, превышающий 90%, что соответствовало 90-му перцентилю. Для сравнения содержания нитратов в продуктах различных районов области, выращенных на личных участках и фермерских полях хозяйств, применяли критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Анализ данных обрабатывался с помощью программного обеспечения SPSS 18.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенными исследованиями было выявлено широкое использование местными жителями собственной сельскохозяйственной продукции. Практически все сельхозпроизводители как личных подсобных, так и фермерских хозяйств использовали местные овощи в среднем от пяти до семи раз в неделю, как в сыром, так и переработанном виде. В среднем потребление овощей в изучаемых сельскохозяйственных районах области

составляло до $203,4 \pm 22,5$ кг/год. Список овощных продуктов с высоким годовым уровнем потребления включал: картофель ($96,4 \pm 12,5$ кг/год), капусту ($45,6 \pm 12,4$ кг/год), помидоры ($25,5 \pm 7,4$ кг/год), огурцы ($12,7 \pm 3,7$ кг/год), морковь ($10,8 \pm 3,2$ кг/год), свеклу ($10,2 \pm 2,7$ кг/год), кабачки ($5,5 \pm 3,4$ кг/год).

Сравнительное изучение количества нитратов, содержащихся в овощной продукции, выращенной на участках личных подсобных и фермерских хозяйств ведущих агропромышленных районов Саратовской области, показало достоверное превосходство по содержанию поллютанта в продукции, выращенной крупными сельскохозяйственными агломерациями.

Так, если медианные концентрации содержания нитратов в овощной продукции фермерских хозяйств Марковского района определялись в количествах: в картофеле – $112,4 \pm 12,5$ мг/кг, капусте – $148,5 \pm 22,6$ мг/кг, томатах – $56,4 \pm 9,6$ мг/кг, огурцах – $125,3 \pm 15,5$ мг/кг, моркови – $173,2 \pm 32,7$ мг/кг, свекле – $405,4 \pm 72,6$ мг/кг и кабачках – $134,3 \pm 28,4$ мг/кг, то в тех же продуктах личных подсобных хозяйств из этих же районов области они были достоверно ниже ($p < 0,05$) и соответственно составляли: $52,2 \pm 4,3$ мг/кг; $78,4 \pm 8,6$ мг/кг; $86,0 \pm 9,6$ мг/кг; $202,0 \pm 33,4$ мг/кг; $61,0 \pm 7,6$ мг/кг; $64,0 \pm 6,5$ мг/кг; $22,2 \pm 2,4$ мг/кг. Аналогичные данные с достоверной разницей в медианных концентрациях содержания нитратов в овощной продукции были получены при сравнительном анализе изучения контаминации овощей фермерских и личных подсобных хозяйств Энгельсского, Саратовского и Балаковского районов области.

Наиболее высокое ($p < 0,001$), превышающее в 2–5 раз средние концентрации, медианное содержание нитратов во всей овощной продукции всех обследуемых районов области, вне зависимости от форм собственности, отмечалось в овощах с концентрациями поллютанта на уровне 90-го перцентиля. Однако даже в такой контаминации поллютанты не превышали предельно допустимых уровней (ПДУ), регламентированных СанПиН 2.3.2.1078-01, к содержанию нитратов в конкретных овощах, и были не более: 1400 мг/кг – в свекле, 900 мг/кг – в капусте, 400 мг/кг – в моркови, огурцах и кабачках, 300 мг/кг – в томатах и 250 мг/кг – в картофеле.

Наибольший вклад в экспозицию содержания нитратов в местной овощной продукции, выращенной как на фермерских полях, так и личных подсобных участках, вносили капуста (39,0%), картофель (29,9%) и свекла (13,3%).

Проведенный нами расчет коэффициентов опасности (НҚ) нитратов, содержащихся в овощной продукции изучаемых районов области, представлен в **таблице 1**.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что значения величин НҚ содержания нитратов на уровне медианы и 90-го перцентиля в местных продуктах питания, выращенных на фермерских и личных подсобных хозяйствах, не превышали единицы, что свидетельствовало о допустимом воздействии контаминанта на здоровье человека при поступлении в рассчитанном количестве в течение жизни. Исключение составляло

Районы области	НҚ с учетом экспозиции нитратами на уровне медианы и 90-го перцентиля в местных продуктах питания, выращенных:			
	фермерскими хозяйствами		личными подсобными хозяйствами	
	Me	90%	Me	90%
Балаковский	0,35	0,55	0,14	0,55
Дергачевский	0,20	0,50	0,20	0,54
Ершовский	0,17	0,42	0,17	0,54
Марковский	0,30	0,80	0,15	0,41
Перелюбский	0,36	0,91	0,32	0,80
Романовский	0,35	0,85	0,33	0,84
Саратовский	0,37	0,86	0,18	0,41
Федоровский	0,30	0,64	0,24	0,60
Энгельский	0,51	1,1	0,28	0,63

Таблица 1. Сравнительная оценка значений коэффициентов опасности (НҚ) по нитратной экспозиции (на уровне медианы и 90-го перцентиля) местных пищевых продуктов, выращенных на фермерских и личных подсобных хозяйствах районов Саратовской области

Table 1. Comparative assessment of hazard coefficient (НҚ) values by nitrate exposure (at the level of the median and 90th percentile) of local food products grown on farms and personal subsidiary plots of the Saratov region

значение величины НҚ экспозиции нитратов на уровне 90-го перцентиля в овощной продукции фермерских хозяйств Энгельского района (равное 1,1), что могло свидетельствовать о высокой вероятности возникновения вредных эффектов при поступлении в организм загрязненных овощей. С профилактических позиций следует также обратить внимание на наличие достоверно высоких значений величин НҚ нитратов, рассчитанных для крупных аграрных районов области (Энгельского, Саратовского и Марковского), особенно в концентрациях загрязнителя на уровне 90-го перцентиля.

Районы области	Уровни ICR, обусловленные нитратной загрязнением (на уровне медианы и 90-го перцентиля) местных пищевых продуктов, выращенных:			
	фермерскими хозяйствами		личными подсобными хозяйствами	
	Me	90%	Me	90%
Балаковский	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$5,3 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$
Дергачевский	$7,1 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-6}$	$7,3 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$
Ершовский	$6,4 \cdot 10^{-7}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$	$6,4 \cdot 10^{-7}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$
Марковский	$1,1 \cdot 10^{-6}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$	$5,4 \cdot 10^{-7}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$
Перелюбский	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$3,4 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$2,9 \cdot 10^{-6}$
Романовский	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^{-6}$	$3,1 \cdot 10^{-6}$
Саратовский	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	$7,1 \cdot 10^{-7}$	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Федоровский	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$2,4 \cdot 10^{-6}$	$9,1 \cdot 10^{-7}$	$2,2 \cdot 10^{-6}$
Энгельский	$2,0 \cdot 10^{-6}$	$4,1 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$2,3 \cdot 10^{-6}$

Таблица 2. Ранжирование уровней ICR, обусловленных нитратной загрязнением (на уровне медианы и 90-го перцентиля) местных пищевых продуктов, выращенных на фермерских и личных подсобных хозяйствах районов Саратовской области

Table 2. Ranking of ICR levels caused by nitrate contamination (at the level of the median and 90th percentile) of local food products grown on farms and personal subsidiary plots of the Saratov region

Связанный с нитратной загрязнением овощной продукции уровень ICR, представленный в **таблице 2**, оценивался как низкий. Величины ICR, обусловленные содержанием нитратов, как на уровне медианы, так и 90-го перцентиля в овощной продукции всех районов области, вне зависимости от форм хозяйств, находились в пределах от $4,1 \cdot 10^{-6}$ до $9,1 \cdot 10^{-7}$. Такой уровень ICR в настоящее время не требует принятия санитарно-гигиенических рекомендаций по разработке специальных дополнительных мер, направленных на его снижение, однако сохраняется целесообразность в проведении выборочного периодического контроля за нитратной загрязнением местной овощной продукции.

Рассчитанные величины PCR, связанные с нитратной загрязнением (на уровне медианы и 90-го перцентиля) местных пищевых продуктов, выращенных на фермерских и личных подсобных хозяйствах районов Саратовской области, показали возможность появления у населения территорий от 0,01 до 1,3 дополнительного случая злокачественных новообразований к фоновому уровню онкологической заболеваемости.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным исследований [7–11, 14–15], решение проблемы нитратного загрязнения сельскохозяйственной овощной продукции на территории России и связанных с ним последствий для здоровья населения является одним из приоритетных. Нитратная загрязнение овощной продукции влияет на уровень заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Связь нитратов в пищевых продуктах с возникновением злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта зависит от суммарной нагрузки минеральными удобрениями [14–15].

Аналогичная связь была установлена и в наших исследованиях, где более высокая нитратная нагрузка на овощную продукцию присутствовала в овощах фермерских хозяйств и определялась значительным количеством внесенных удобрений в виде аммиачной селитры. Напротив, использование работниками личных подсобных хозяйств специальной биомассы из растений семейства бобовых с целью подкормки для выращивания овощей позволяло получать овощную продукцию с достоверно ($p < 0,001$) более низким (в 2–5 раз) количественным содержанием нитратов.

■ ВЫВОДЫ

1. Установлено широкое использование в питании сельского населения аграрных районов Саратовской области местной овощной продукции, составляющей до $203,4 \pm 22,5$ кг/год на одного взрослого жителя.

2. Выявлены достоверные различия в нитратной загрязнении овощей, выращенных фермерскими и частными подсобными хозяйствами аграрных районов Саратовской области.

3. Оценка коэффициентов опасности нитратов в овощной продукции изучаемых районов области в основном свидетельствовала о допустимом воздействии нитратного компонента на здоровье местного населения.

4. Индивидуальный канцерогенный риск, обусловленный нитратной контаминацией местной овощной продукции, оценивался как низкий, а связанная с наличием нитратов в овощах величина популяционного канцерогенного риска показала возможность появления у населения обследуемых территорий от 0,01 до 1,3

дополнительного случая злокачественных новообразований к фоновому уровню онкологической заболеваемости. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khotimchenko SA, Bessonov VV, Bagryantseva OV, et al. Safety of food products: new problems and solutions. *Occupational medicine and human ecology*. 2015;4:7–14. (In Russ.). [Хотимченко С.А., Бессонов В.В., Багрянцева О.В. и др. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решений. *Медицина труда и экология человека*. 2015;4:7–14].
2. Gorbachev DO, Sazonova OV, Borodina LM, et al. Health risk analysis of the working-age population caused by food contamination (experience of the Samara region). *Health Risk Analysis*. 2019;3:42–49. (In Russ.). [Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Бородина Л.М. и др. Анализ риска здоровью трудоспособного населения, обусловленного контаминацией пищевых продуктов (опыт Самарской области). *Анализ риска здоровью*. 2019;3:42–49]. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.05
3. Eliseeva YuV, Istomin AV, Eliseev YuYu, Pichugina NN. Problems of ensuring the hygienic safety of food for the population in the Saratov region. Saratov, 2014. (In Russ.). [Елисеева Ю.В., Истомин А.В., Елисеев Ю.Ю., Пичугина Н.Н. Проблемы обеспечения гигиенической безопасности питания населения в Саратовском регионе. Саратов, 2014].
4. Shved OI, Balandovich BA, Potseluev NYu, et al. Hygienic assessment of food safety of the rural population of the region in terms of technical regulation of food products. *Bulletin of Medical Science*. 2019;2(14):20–25. (In Russ.). [Швед О.И., Баландович Б.А., Поцелуев Н.Ю. и др. Гигиеническая оценка безопасности питания сельского населения региона в условиях технического регулирования пищевой продукции. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;2(14):20–25]. doi.org: 10.31684/2541-8475
5. Istomin AV, Eliseev YuYu, Eliseeva YuV. Dependence of risks to the health of the child population by chemical contamination of food in the region. *Public Health and Life Environment*. 2014;2:18–21. (In Russ.). [Истомин А.В., Елисеев Ю.Ю., Елисеева Ю.В. Обусловленность здоровьем детского населения химической контаминацией пищевых продуктов в регионе. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014;2:18–21].
6. Musaev ShZh, Eliseev YuYu, Lutsevich IN. The problem of public health risk from the processes of chemical pollution concentration in small rivers of the Saratov region. *Hygiene and Sanitation*. 2012;5:101–103. (In Russ.). [Мусаев Ш.Ж., Елисеев Ю.Ю., Луцевич И.Н. Проблема риска для здоровья населения процессов концентрирования химических загрязнений в малых реках Саратовской области. *Гигиена и санитария*. 2012;5:101–103].
7. Saldan IP, Shved OI, Balandovich BA, et al. Evaluation of the levels of risks when exposed to the human body of the nitrate component of the diet. *Health Risk Analysis*. 2018;2:81–88. (In Russ.). [Салдан И.П., Швед О.И., Баландович Б.А. и др. Оценка уровней рисков при воздействии на организм человека нитратного компонента пищевого рациона. *Анализ риска здоровью*. 2018;2:81–88].
8. Krokhalova SI, Cherepanov PV. The content of nitrates in plant food and their effect on human health. *Vestnik Priamurskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Sholom-Alejkhema*. 2016;4:26–36. (In Russ.). [Крохалёва С.И., Черепанов П.В. Содержание нитратов в растительных продуктах питания и их влияние на здоровье человека. *Вестник Приамурского государственного университета имени Шолом-Алейхема*. 2016;4:26–36].
9. Lamteva TV, Velikaya LV, Gaidukova EP, et al. About nitrate contamination of crop production. *Prikladnye informacziionnye aspekty medicziny*. 2018;4:111–117. (In Russ.). [Ламтева Т.В., Великая Л.В., Гайдукова Е.П. и др. О контаминации нитратами продукции растениеводства. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2018;4:111–117].
10. Huber JC, Brender JD, Zheng Q, et al. Cite this article as: Huber et al.: Maternal dietary intake of nitrates, nitrites and nitrosamines and selected birth defects in offspring: a casecontrol study. *Nutrition Journal*. 2013;21:1–10. doi: 10.1186/1475-2891-12-34
11. Habermeyer M, Roth A, Guth S, et al. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2015;59(1):106–128.
12. Kleshchina YuV, Eliseev YuYu. Monitoring of contamination of food raw materials and food products with toxic elements. *Hygiene and Sanitation*. 2013;1:81–82. (In Russ.). [Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю. Мониторинг за контаминацией продовольственного сырья и пищевых продуктов токсичными элементами. *Гигиена и санитария*. 2013;1:81–82].
13. Klepikov OV, Khatuaev RO, Istomin AV, et al. Regional nutritional characteristics of the population and the health risk associated with chemical contamination of food. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(11):1086–1091. (In Russ.). [Клепиков О.В., Хатуаев Р.О., Истомин А.В. и др. Региональные особенности питания населения и риск для здоровья, связанный с химической контаминацией пищевых продуктов. *Гигиена и санитария*. 2016;95(11):1086–1091].
14. Deryugina VP, Krivosheeva LV, Savlyuchinskaya LA, et al. Mechanisms for the implementation of the modified action of nitrates on carcinogenesis. In: *Novy'e informacziionny'e tekhnologii v mediczine, biologii, farmakologii i e'kologii: byulleten' mediczinskoj nauki*. Gurzuf – Yalta, 2017:185–191. (In Russ.). [Дерюгина В.П., Кривошеева Л.В., Савлючинская Л.А. и др. Механизмы реализации модифицированного действия нитратов на канцерогенез. В кн.: *Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии*. Гурзуф – Ялта. 2017:185–191].
15. Sulejmanova ND. Ecological aspects of malignant neoplasms of female genital organs. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016;18(1):75–79. (In Russ.). [Судейманова Н.Д. Экологические аспекты злокачественных новообразований женских половых органов. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2016;18(1):75–79].

УДК 616.322-002.1/.3-037:612.017.1
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-45-49

Способ прогнозирования течения паратонзиллярного абсцесса у больных ангиной на фоне хронического тонзиллита

Т.В. Коннова, А.А. Суздальцев, Д.Ю. Константинов, М.П. Коннова
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – клинико-лабораторное обследование больных с осложненной ангиной для улучшения ранней диагностики и прогнозирования течения паратонзиллярного абсцесса.

Материал и методы. Обследование 101 больного лакунарной ангиной, осложненной паратонзиллярным абсцессом, и 64 доноров (контрольная группа). Иммунологические исследования выполнены в соответствии с рекомендациями ВОЗ на базе иммунологического отдела НИИ ЭМБ, иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Результаты. В группе пациентов с абсцессом отмечается повышение: фагоцитарной активности нейтрофилов, индекса $CD4^+/CD8^+$, содержание клеток, экспрессирующих HLA-DR⁺ маркеры, активности комплемента, сывороточных концентраций IgA, IgM, IgG, уровней фибронектина, провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1 α , IL-1 β и снижение: уровня TNF- α , активности миелопероксидазы и уровней клеток с $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$ маркерами. Высокая корреляция отмечена между лимфоцитами (абс.) и клетками с $CD3^+$ и $CD4^+$ маркерами ($p < 0,01$); между $CD3^+$ и $CD4^+$ ($p < 0,01$); выявлена высокая корреляция между уровнями IL-1 β с IL-8 и IL-1 α ($p < 0,01$). Кластерный анализ выявил различные типы иммунного гомеостаза. Первый тип характеризуется высокими значениями показателей – лейкоциты (абс.), лимфоциты (абс.), клетки с $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD95^+$ и HLA-DR⁺ маркерами; второй тип реагирования характеризуется достоверно меньшими значениями этих показателей иммунитета. У 41 пациента был выявлен Тип I, он сопровождался яркой клиникой с быстрым формированием абсцесса, Тип II определен у 60 больных – торпидное течение с замедленным развитием паратонзиллярного абсцесса. В дальнейшем для оценки типа

иммунных реакций нужно подставить в модель значения показателей и вычислить интегральный коэффициент реакции организма (ИКТРО_I и ИКТРО_{II}).

Ключевые слова: ангина, паратонзиллярный абсцесс, типы иммунных реакций, клеточный и гуморальный иммунитет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Коннова Т.В., Суздальцев А.А., Константинов Д.Ю., Коннова М.П. **Способ прогнозирования течения паратонзиллярного абсцесса у больных ангиной на фоне хронического тонзиллита.** Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):45-49. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-45-49

Сведения об авторах

Коннова Т.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0003-2425-6732

E-mail: konnova63@yandex.ru

Суздальцев А.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0002-8968-7560

E-mail: a.a.suzdaltsev@samsmu.ru

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0002-6177-8487

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Коннова М.П. – студентка 4 курса.

E-mail: marykonnova63@mail.ru

Автор для переписки

Коннова Татьяна Витальевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: konnova63@yandex.ru

ПА – паратонзиллярный абсцесс; АПА – ангина, осложненная паратонзиллярным абсцессом; ИКТРО – интегральный коэффициент реакции организма.

Рукопись получена: 03.05.2021

Рецензия получена: 26.06.2021

Решение о публикации принято: 27.06.2021

Method for predicting the course of peritonsillar abscess in patients with exacerbation of chronic tonsillitis

Tatyana V. Konnova, Aleksei A. Suzdaltsev, Dmitrii Yu. Konstantinov, Mariya P. Konnova
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – clinical and laboratory examination of patients with acute tonsillitis for early diagnosis and prognosis of peritonsillar abscess.

Material and methods. The study included 101 patient with lacunar tonsillitis complicated by peritonsillar abscess and 64 donors (control group). Immunological studies were performed according to WHO recommendations, on the basis of the immunological department of the EMB Research Institute and the immunological laboratory of the SamSMU.

Results. Immunological examination of patients with abscess showed an increase in: neutrophil phagocytic activity, $CD4^+/CD8^+$, the number of cells expressing HLA-DR⁺ markers, complement activity, IgA, IgM, IgG plasma concentration, fibronectin level, pro-inflammatory cytokines IL-8, IL-1 α , IL-1 β and a decrease in: the level of TNF- α , myeloperoxidase activity, number of cells containing $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$ markers. High correlation was registered between total lymphocytes and $CD3^+$ and $CD4^+$ cells ($p < 0.01$); between $CD3^+$ and $CD4^+$ markers ($p < 0.01$); as well as high correlation of IL-1 β levels with IL-8 and

IL-1 α ($p < 0.01$). Cluster analysis revealed different types of immune homeostasis. The first type (cluster) had high values of leukocytes (total), lymphocytes (total), cells with CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD95⁺ and HLA-DR⁺ markers; the second type (cluster) was characterized by significantly lower levels of these immune status indicators. 41 patient had the first type of immune response, with an explicit clinical picture and rapid formation of an abscess. The second type of immune response was registered in 60 patients having a torpid course of the disease with delayed development of abscess. Further, to assess the type of immune reactions, it is necessary to substitute the values of indicators into the model and calculate the integral coefficient of the body's reaction (ICTRO_I and ICTRO_{II}).

Keywords: tonsillitis, peritonsillar abscess, types of immune responses, cellular and humoral immunity.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Konnova TV, Suzdaltsev AA, Konstantinov DY, Konnova MP.

Method for predicting the course of peritonsillar abscess in patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *Science & Innovations in Medicine.* 2021;6(4):45-49. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-45-49

Information about authors

Tatyana V. Konnova – PhD, Associate professor of the Department of Infectious diseases with epidemiology.

ORCID: 0000-0003-2425-6732

E-mail: konnova63@yandex.ru

Aleksei A. Suzdaltsev – PhD, Professor of the Department of Infectious diseases with epidemiology.

ORCID: 0000-0002-8968-7560

E-mail: a.a.suzdaltsev@samsmu.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious diseases with epidemiology.

ORCID: 0000-0002-6177-8487

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Mariya P. Konnova – 4th year student.

E-mail: marykonnova63@mail.ru

Corresponding Author

Tatyana V. Konnova

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: konnova63@yandex.ru

Received: 03.05.2021

Revision Received: 26.06.2021

Accepted: 27.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Самая частая лор-патология среди заболеваний глотки, которая лечится в стационаре, – это ангина и паратонзиллярный абсцесс [1]. По данным ВОЗ, не менее чем у 10% трудоспособного населения отмечается хронический тонзиллит, в основном это люди трудоспособного возраста, почти сотня соматических заболеваний и их осложнений имеют связь с хроническим тонзиллитом [2]. Согласно данным Самарского консультативно-диагностического центра, частота встречаемости обострений хронического тонзиллита среди пациентов за период с 2012 по 2018 годы показал, что в среднем 13,2% (12 289 случаев) обращений связано с хроническим тонзиллитом, причем даже на амбулаторно-поликлиническом приеме в 0,9% случаев был диагностирован паратонзиллярный абсцесс [2]. Паратонзиллярный абсцесс развивается у людей в любом возрасте. Хронический тонзиллит в 80% случаев приводит к развитию абсцесса [3, 4, 5].

Паратонзиллярный абсцесс (ПА), осложненный развитием глубокой флегмоны шеи, медиастенита или тонзиллогенного шока, может представлять прямую угрозу для жизни пациента [6]. Конечно, возникновению заболевания способствует понижение сопротивляемости организма, а течение и прогноз заболевания безусловно зависит от состояния иммунной системы. Изучение функционирования иммунной системы у больных с хроническим тонзиллитом необходимо для снижения числа рецидивов ПА.

ЦЕЛЬ

Провести комплексное клиничко-лабораторное обследование больных с осложненной ангиной для улучшения ранней диагностики и прогнозирования течения паратонзиллярного абсцесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Клиник Самарского государственного медицинского университета проведено клиничко-лабораторное обследование 101 больного лакунарной ангиной, осложненной паратонзиллярным абсцессом

(АПА). Кроме того, аналогичные лабораторные показатели исследованы у 64 лиц контрольной группы (доноры), у которых не было хронических заболеваний со стороны лор-органов и других систем, а также признаков поражения иммунной системы. Среди обследованных преобладали мужчины – 56,6%. Чаше заболевание наблюдалось в 17–20 лет и 21–30 лет (43% и 28,7% соответственно). В анамнезе у 4 пациентов тонзиллэктомия. Подъем заболеваемости ангиной регистрировался в осенне-зимние месяцы. При постановке диагноза: «Лакунарная ангина. Осложнение: паратонзиллярный абсцесс» учитывались: данные анамнеза, клинической картины, результаты лабораторных исследований и фарингоскопии. У 97 пациентов лакунарная ангина была повторной (рецидив в течение двух лет), а у 74,9% – декомпенсированный хронический тонзиллит.

Обследование пациентов с АПА проводилось на основании приказа Минздрава России от 20.12.2007 г. №1207н «Стандарт специализированной медицинской помощи при перитонзиллярном абсцессе». Дополнительные иммунологические исследования выполнены по рекомендациям ВОЗ на базе НИИ ЭМБ и в иммунологической лаборатории СамГМУ при кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

Данные, полученные при лабораторных исследованиях, описывали, используя интерквартильный размах (Me [25%; 75%]) и медиану. При оценке достоверности различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Нормативы от соответствующих наборов и анализаторов считали нормой. Статистические различия при $p < 0,05$ считали значимыми. При p в интервале $0,1 > p > 0,05$ говорили о тенденции к изменению (Т). Кластерный анализ использовали для разделения исходной совокупности объектов на группы (кластеры), дискриминантный анализ использовался для получения классификационных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические симптомы лакунарной ангины, осложненной паратонзиллярным абсцессом (таблица 1).

Показатель	Тяжелой степени тяжести	Средней степени тяжести	Легкой степени тяжести
	n=59	n=38	n=4
Синдром интоксикации	++	+	-
Температура, °C	39,0≤	38,0-38,9	≤37,9
Боль в горле	++	++	++
Затруднение при открывании рта	++	++	+
Диаметр подчелюстных лимфоузлов, см	d>2,0	d>1,5	d≤1,5
Гиперемия слизистой ротоглотки	++	++	+
Асимметрия зева	за средней линией	по средней линии	до средней линии
Инфильтрация мягкого неба	++	+	-/+
Гной в лакунах, налеты	+	+	+
Гипертрофия миндалин	+	+	++
Тахикардия, уд/мин	>100	90-100	≤90

Примечание: «-» – симптом отсутствует; «+» – наличие симптома и степень выраженности.
Note: "-" – there is no symptom; "+" – the presence of the symptom and the degree of severity.

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели у больных с АПА

Table 1. Clinical and laboratory parameters of the patients with peritonsillar abscess

Тяжелое течение АПА: температура у 25 больных была от 39,0°C до 39,5°C; у 32 человек – от 39,5°C до 40,0°C и у 2 – выше 40,0°C. Лихорадка сопровождалась ознобом и потоотделением. У 52% рот открывался меньше, чем на 1 см. У 40 больных отмечалось смыкание миндалин из-за гнойного процесса в паратонзиллярной клетчатке, у 19 пациентов – 3/4 зева было закрыто.

При средней степени тяжести АПА: у 17 пациентов – общая слабость, плохой сон, снижение аппетита. У 20 больных лихорадка не превышала 38,5°C, у 18 была от 38,5°C до 38,9°C.

При легкой степени тяжести АПА, развившейся при наличии декомпенсированного хронического тонзиллита, отмечалась субфебрильная (2 пациента) или нормальная (2 человека) температура тела, но у них тоже присутствовали гиперемия миндалин и мягкого неба, сильная боль в горле и асимметрия зева (1/3–1/2 просвета).

У 53 (53,2%) пациентов клиника абсцесса развилась на 3–4 день ангины, у 33 (32,5%) больных ПА формировался одновременно с ангиной, а у 15 (14,3%) ПА развился в период затухания острого воспаления миндалин (на 7-й день). Анализ структуры сопутствующих заболеваний при ангине, осложненной паратонзиллярным абсцессом: отсутствие других хронических очагов инфекции – 55,4% пациентов. У 99 человек ПА был односторонним. У двух пациентов наблюдался двусторонний ПА. Передневерхний абсцесс сформировался в 95 случаях, а у 6 пациентов – задний абсцесс. У всех пациентов с АПА в общем анализе крови отмечался характерный для развития гнойно-септического осложнения нейтрофильный лейкоцитоз (**таблица 2**).

Показатель	Контроль (n=64)	АПА (n=101)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,66 [4,7; 7,1]	11,96 [8,2; 14,2]	p < 0,001
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,08 [0,08; 0,08]	0,11 [0,06; 0,18]	-
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,12 [0,12; 0,12]	0,06 [0,04; 0,23]	-
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,65 [2,63; 4,2]	7,98 [6,9; 11,2]	p < 0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,3 [1,6; 2,5]	1,84 [1,4; 2,2]	0,1 > p > 0,05
Базофилы, %	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,8; 1,2]	-
Эозинофилы, %	1,7 [1,7; 1,7]	0,7 [0,3; 2,9]	-
Нейтрофилы, %	58,4 [51,2; 63,5]	75,9 [69,5; 83,2]	p < 0,001
Лимфоциты, %	32,5 [30,6; 39,8]	18,6 [11,8; 24,2]	p < 0,001
СОЭ, мм/ч	5,7 [4,6; 9,4]	34 [20; 44]	p < 0,001

Примечание: p – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой.

Note: p – statistically significant differences with the parameters of the control group.

Таблица 2. Показатели общеклинического анализа крови развернутого в группе больных с АПА и в группе контроля

Table 2. Indicators of the complete blood count in the group of patients with PTA and in the control group

Относительная эозинопения у пациентов с АПА характерна для синдрома эндогенной интоксикации и острых воспалительных процессов. Тенденция к истинной базофилии в группе АПА тоже может служить показателем развития осложнений. Значение СОЭ у всех больных с АПА было достоверно выше (p=0,0000), что подтверждает развитие гнойно-септического осложнения, а значит, может служить важным диагностическим критерием. У пациентов с АПА при анализе результатов биохимических общетерапевтических показателей крови выявлено: снижение альбумина (p<0,01), что, вероятно, связано с его детоксикационной функцией в отношении всосавшихся в кровь продуктов деструкции тканей из области паратонзиллярного абсцесса и бактериальных токсинов (**таблица 3**).

Исследование показателей иммунитета позволит выявить особенности реагирования организма при развитии АПА (**таблица 4**).

Анализ результатов иммунологического обследования показал, что в группе пациентов с АПА отмечается повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, индекса CD4⁺/CD8⁺, содержания клеток,

Показатель	Контроль (n=64)	АПА (n=101)	p
Общий белок, г/л	75,0 [70,2; 77,6]	76,2 [72,0; 82,8]	-
Альбумин, г/л	51,7 [48,6; 54,8]	47,3 [44,2; 49,8]	p < 0,01
Креатинин, мкмоль/л	80,7 [74,6; 96,8]	88,2 [79,8; 99,8]	-
Мочевина, ммоль/л	4,6 [3,2; 5,6]	5,9 [4,8; 6,9]	p < 0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,77 [4,47; 5,45]	5,25 [4,81; 6,13]	0,1 > p > 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,82 [4,31; 5,29]	4,85 [4,27; 5,07]	-

Примечание: p – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой.

Note: p – statistically significant differences with the parameters of the control group.

Таблица 3. Показатели биохимического общетерапевтического анализа крови в группе больных с АПА и в группе контроля

Table 3. Indicators of biochemical blood test in the group of patients with PTA and in the control group

Показатель	Контроль ($\bar{X} \pm s$) (n=64)	АПА ($\bar{X} \pm s$) (n=101)	p
HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17 ± 0,002	0,26 ± 0,01	p<0,01
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,47 ± 0,06	1,61 ± 0,03	-
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,34 ± 0,03	1,10 ± 0,07	p<0,01
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,02	0,41 ± 0,01	p<0,01
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	-
CD20 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,36 ± 0,01	0,23 ± 0,07	p<0,05
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15 ± 0,01	0,09 ± 0,01	p<0,05
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,69 ± 0,02	0,70 ± 0,04	-
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,70 ± 0,02	2,95 ± 0,15	p<0,01
ФАН, %	59,52 ± 1,02	62,17 ± 1,72	-
IgA, г/л	1,81 ± 0,02	3,53 ± 0,10	p<0,01
IgG, г/л	14,4 ± 0,27	17,51 ± 0,51	p<0,05
IgM, г/л	1,13 ± 0,02	2,27 ± 0,08	p<0,01
Активность комплемента, е.а.	50,2 ± 0,17	50,95 ± 0,32	-
Фибронектин, нг/мл	287,0 ± 5,54	636,2 ± 24,30	p<0,01
Миелопероксидаза, %	46,5 ± 0,31	13,62 ± 1,08	p<0,01
IL-1α, пкг/мл	0	131,48 ± 26,72	p<0,001
IL-1β, пкг/мл	30,6 ± 0,30	109,30 ± 15,33	p<0,01
IL-8, пкг/мл	16,81 ± 0,51	171,66 ± 34,33	p<0,001
TNF-α, пкг/мл	46,2 ± 0,54	9,87 ± 0,78	p<0,001

Примечание: p – различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой.

Note: p – statistically significant differences with the parameters of the control group.

Таблица 4. Показатели, характеризующие иммунитет в группе больных с АПА и в группе контроля (дескриптивная статистика)

Table 4. Indicators characterizing immunity in the group of patients with PTA and in the control group (descriptive statistics)

экспрессирующих HLA-DR⁺ маркеры, активности комплемента, сывороточных концентраций IgA, IgM, IgG, уровней фибронектина, провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1α, IL-1β и снижение уровня TNF-α, активности миелопероксидазы и уровней клеток с CD8⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺. С помощью дисперсионного анализа нами оценивалась достоверность различий между группами. Увеличение клеток, экспрессирующих HLA-DR⁺, – это адекватная реакция организма на антиген. Снижение уровня клеток с CD4⁺ и CD8⁺ маркерами обусловлено перераспределением их в очаг воспаления. В группе пациентов с АПА наблюдается снижение содержания CD20⁺ лимфоцитов. Согласно литературным данным, такие изменения приводят к развитию в организме более тяжелых поражений антигеном. Высокое содержание фибронектина способствует фагоцитозу, что подтверждается нарастанием ФАН (p<0,5) в группе с АПА, а высокий уровень IL-1α и IL-1β стимулирует образование IL-8.

Проведенный нами корреляционный анализ показал высокую корреляцию между лимфоцитами (абс.) и клетками с CD3⁺ и CD4⁺ (p<0,01); а также между самими клетками с CD4⁺ и CD3⁺ (p<0,01); значимая корреляция наблюдалась между уровнями IL-1β с IL-8 и IL-1α (p<0,01).

Показатель Indicator	X	X	t	p
	Тип 1	Тип 2		
Лейкоциты, абс.	8,97	6,53	0,3	0,1
Лимфоциты, %	34,93	31,15	-1,67	0,05
Лимфоциты, абс.	2,92*	1,80	0,11	0,03
HLA-DR ⁺ , abs.	0,36*	0,19	0,03	0,01
CD3 ⁺ , abs.	2,15*	1,21	0,06	0,018
CD4 ⁺ , abs.	1,51*	0,82	0,03	0,011
CD8 ⁺ , abs.	0,57*	0,32	0,16	0,035
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3,45	2,59	1,23	0,22
CD16 ⁺ , abs.	0,26*	0,16	0,01	0,004
CD20 ⁺ , abs.	0,35*	0,16	0,05	0,01
CD25 ⁺ , abs.	0,12*	0,07	0,003	0,002
CD95 ⁺ , abs.	0,95*	0,52	0,06	0,02
IgA, г/л	3,46	3,57	0,16	0,05
IgG, г/л	16,76	18,02	-0,37	0,08
IgM, г/л	2,32	2,24	0,18	0,05
Активность комплемента, е.а.	52,06	50,19	1,12	0,25
ФАН, %	58,63	64,58	-0,03	0,46
Миелопероксидаза, %	16,56	11,78	1,49	0,48
IL-8, пкг/мл	96,27	223,17	-250	-27,6
IL-1α, пкг/мл	44,59	190,86	-264	-31,4
IL-1β, пкг/мл	70,89	135,55	-79	-7,6
TNF-α, пкг/мл	8,21	11,01	-6,62	-0,77
Фибронектин, нг/мл	653,18	625,53	-18	3,61

Примечание: * – различия достоверны по отношению ко второму типу (p≤0,05).

Note: * – significant difference against the second type (p≤0,05).

Таблица 5. Анализ различий средних значений между типами иммунного статуса

Table 5. Analysis of difference in the mean values of the studied indicators between the types of immune status

Для обнаружения различных типов реакции иммунной системы организма был проведен анализ методом главных осей (факторный анализ). Для выбора числа факторов применялся Scree-test. Анализ результатов показал, что фактор 1 определяют лимфоциты (абс.) и клетки с HLA-DR⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ и CD20⁺; фактор 2 определяют уровни IL-8, IL-1α, IL-1β; фактор 3 – в иммунном ответе указывает на механизмы элиминации (ФАН). В фактор 1 наибольший вклад вносят клетки CD3⁺ и CD4⁺. В целом все три фактора – это 47,6% дисперсии изучаемой нами выборки.

В дальнейшем нами был проведен анализ для определения типов иммунного реагирования (кластерный анализ). Первый кластер характеризовался высокими значениями следующих показателей: лейкоциты, лимфоциты, HLA-DR⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD8⁺ и CD95⁺.

Во втором кластере отмечались достоверно меньшие значения исследуемых показателей. Для оценки достоверности вклада каждого показателя в разделение всех больных на два типа иммунного реагирования был выполнен дисперсионный анализ. У 41 пациента был выявлен Тип I – с очень яркой клиникой и быстрым формированием абсцесса. Тип II – у 60 пациентов с

$\lambda: 0,29$ approx. $F(5,58)=27,32$ $p<0,00001$			
Показатель	λ	F-экср. (1,58)	p
Лейкоциты, абс.	0,819	21,86	0,0001
Лимфоциты, абс.	0,45	118,1	0,0001
HLA-DR ⁺ , абс.	0,65	52,76	0,0001
CD3 ⁺ , абс.	0,37	163,5	0,0001
CD20 ⁺ , абс.	0,64	54,60	0,0001
CD4 ⁺ , абс.	0,41	143,2	0,0001
CD8 ⁺ , абс.	0,78	28,55	0,0001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,925	8,04	0,006
CD16 ⁺ , абс.	0,90	11,16	0,001
CD95 ⁺ , абс.	0,71	39,66	0,0001
CD25 ⁺ , абс.	0,90	10,93	0,001

Таблица 6. Анализ дискриминантных функций (суммарный)

Table 6. Discriminant function analysis (summary)

АПА, он связан со склонностью к торпидному (замедленному) развитию абсцесса.

Интегральный коэффициент реакции организма (ИКТРО) определили, используя дискриминантные функции:

Тип I: $ИКТРО_I = 2,95 \times Le + 4,21 \times Li - 0,34 \times CD3 - 84,1 \times CD20 - 41,7 \times CD4 + 108,5 \times CD8 - 36,4 \times CD16 + 25,3 \times CD95 + 1,6 \times HLA-DR + 153,4 \times CD25 - 309,9$;

Тип II: $ИКТРО_{II} = 4,15 \times Le + 13,5 \times Li - 6,40 \times CD3 - 117,6 \times CD20 - 63,1 \times CD4 + 84,8 \times CD8 - 22,3 \times CD16 + 20,9 \times CD95 - 27 \times HLA-DR + 205,8 \times CD25 - 282,5$.

При определении типа иммунных реакций нужно вычислить ИКТРО_I и ИКТРО_{II}. Больной будет относиться к тому типу реакции организма, для которого значение ИКТРО больше.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании тяжелое течение ангины преобладало и составило 58,4%. Снижение клеток с CD4⁺ и CD8⁺ возможно из-за перераспределения их в очаг воспаления, расположенный в паратонзиллярной клетчатке, и их гибели. Нами наблюдалось увеличение уровня

клеток с HLA-DR⁺, что является защитной реакцией организма на антиген. Высокий уровень фибронектина усиливал фагоцитоз, что подтверждается ростом ФАЛ у больных с АПА. Повышенный уровень IL-1 α и IL-1 β стимулирует Т-клеточный ответ на антиген и способствует повышению HLA-DR⁺. Для проверки значимости основного фактора в полученной модели был проведен дисперсионный анализ, в результате которого λ -Уилкса и критерий Рао были $<0,05$. Также нами проведен анализ различий средних значений всех показателей (таблица 5).

Из таблицы видно, что показатели, которые нами были включены в кластерный анализ, являются главными маркерами принадлежности к типу иммунных реакций организма. Суммарный анализ дискриминантных функций также показал нам, что полученная модель достоверно характеризует изучаемую выборку (таблица 6).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие паратонзиллярного абсцесса возможно как в острый период ангины, так и в период стихания воспаления, при любом течении ангины. Информативными для диагностики сформировавшегося абсцесса оказались лишь общее количество лейкоцитов, абсолютные значения нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и показатели острофазового ответа и эндогенной интоксикации: СОЭ, альбумин, мочевины. Поэтому оправданным является исследование резистентности организма больных ангиной для прогнозирования формирования паратонзиллярного абсцесса путем определения типа иммунных реакций и уровня клеток: HLA-DR⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ и CD95⁺. Результаты кластерного и дискриминантного анализов позволяют нам считать полученную классификацию типов иммунных реакций организма адекватной. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vyckova MV, Trusov DV, Kulyutsina ER, Pochinina NK. Informative value of laboratory parameters defined according to the standards of medical help at patients with chronic sinusitis and chronic tonsillitis. *Bulletin of TSU*. 2017;22(6):1612–1620. (In Russ.). [Бычкова М.В., Трусов Д.В., Кулюцина Е.Р., Почицина Н.К. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами. *Вестник ТГУ*. 2017;22(6):1612–1620]. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1612-1620
2. Arefyeva NA, Aznabaeva LF, Hafizova FA. Immunocorrectors in the complex treatment of paratonsillitis. *Vestn. Otorhinolaryngol.* 1999;2:42–45. (In Russ.). [Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А. Иммунокорректоры в комплексном лечении паратонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 1999;2:42–45].
3. Baryshevskaya LA, Vladimirova TYu, Zeleva OV, Koldova EV. Chronic inflammation of the tonsils associated with Epstein – Barr virus. *Science and innovation in medicine*. 2018;1(9):6–10. (In Russ.). [Барышевская Л.А., Владимировна Т.Ю., Зелева О.В., Колдова Е.В. Хроническое воспаление небных миндалин, ассоциированное с вирусом Эпштейна – Барр. *Наука и инновации в медицине*. 2018;1(9):6–10]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-6-10>
4. Bochorishvili VG. *Pathology of internal organs in patients with angina and chronic tonsillitis*. L.: Medicine, 1991. (In Russ.). [Бочоришвили В.Г. *Патология внутренних органов у больных ангиной и хроническим тонзиллитом*. Л.: Медицина, 1991].
5. Grechukhina YuA, Osloпов VN, Fazylov VH. Features of immune status and central hemodynamics in patients with angina depending on the level of cardiac troponin T in blood serum. *Kazan medical journal*. 2003;2:89–97. (In Russ.). [Гречухина Ю.А., Ослопов В.Н., Фазылов В.Х. Особенности иммунного статуса и центральной гемодинамики у больных ангиной в зависимости от уровня сердечного тропонина Т в сыворотке крови. *Казанский медицинский журнал*. 2003;2:89–97].
6. Egorova EA, Galimzyanov HM, Alieva AA. Optimization of treatment of uncomplicated angina and lacunar state after opening peritonsillar abscess. *Herald of the DSMA*. 2016;1(18):65–70. (In Russ.). [Егорова Е.А., Галимзянов Х.М., Алиева А.А. Оптимизация лечения неосложненной лакунарной ангины и состояния после вскрытия паратонзиллярного абсцесса. *Вестник ДГМА*. 2016;1(18):65–70].

УДК 616.125-008.313:615.273.53
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике

Канат кызы Базира

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
(Бишкек, Кыргызская Республика)

Аннотация

Цель – оценить приверженности пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которые находились на антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К – варфарином и новым оральным антикоагулянтом – ривароксабаном.

Материал и методы. В ходе исследования провели наблюдение за 322 пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В зависимости от принимаемого вида антикоагулянта пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 253 (78,6%) чел., которые принимали варфарин; вторую группу – 69 (21,4%) чел., которым был назначен новый оральный антикоагулянт – ривароксабан.

Результаты. К концу года наблюдения от начала терапии антикоагулянтами предписание врача в первой группе выдержали только 8,7% пациентов, во второй группе – 59,4%. Причиной отказа от приема варфарина в подавляющем большинстве случаев стала невозможность контроля МНО, а в случае назначения ривароксабана – высокая стоимость препарата.

Выводы. Для эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий необходимы разработки соответствующих мер для улучшения приверженности к лечению.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые люди, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Канат кызы Базира. Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике. *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(4):50-54. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Сведения об авторе

Канат кызы Базира – аспирант кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Адрес: улица Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика, 720020. ORCID: 0000-0002-1424-4052 E-mail: s.480077@mail.ru

ФП – фибрилляция предсердий; ТЭО – тромбоэмболическое осложнение; АВК – антагонист витамина К; ПОАК – прямой оральный антикоагулянт; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МНО – международное нормализованное отношение; НОАК – новый оральный антикоагулянт.

Рукопись получена: 12.04.2021

Рецензия получена: 02.08.2021

Решение о публикации принято: 24.09.2021

Problems of adherence to treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic

Kanat kyzy Bazira

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev (Bishkek, Kyrgyz Republic)

Annotation

Objectives – assessment of adherence to treatment in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation who were prescribed anticoagulant therapy with vitamin K antagonist, warfarin, and a new oral anticoagulant – rivaroxaban.

Material and methods. During the study, 322 patients with atrial fibrillation of nonvalvular etiology were observed. Depending on the type of anticoagulant taken, the patients were divided into 2 groups: the first group included 253 (78.6%) people who took warfarin, the second group – 69 (21.4%) people, who were prescribed a new oral anticoagulant – rivaroxaban.

Results. By the end of the one-year follow-up from the start of anticoagulant treatment, only 8.7% of patients in the first group followed the doctor's prescription; the second group had 59.4% of adherent patients. The vast majority of patients refused warfarin therapy due to the inability to control INR. In the case of the appointment of rivaroxaban, the reason for the refusal to take was the high cost of the drugs.

Conclusion. Effective prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation requires the development of appropriate measures to improve adherence to treatment.

Keywords: geriatrics, elderly people, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kanat kyzy Bazira. **Problems of adherence to treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(4):50-54. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Information about author

Kanat kyzy Bazira – postgraduate student of the Department of the hospital therapy, occupational pathology with a course of hematology. Address: 92 Akhunbaev st., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720020. ORCID: 0000-0002-1424-4052 E-mail: s.480077@mail.ru

Received: 12.04.2021

Revision Received: 02.08.2021

Accepted: 24.09.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов, опубликованные в 2020 году, обозначили понимание фибрилляции предсердий (ФП) как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии [1].

ФП является наиболее распространенным видом аритмии, которым страдает по разным оценкам от 0,5 до 3% человек во всем мире. ФП увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, самым тяжелым из которых является ишемический инсульт [2].

Хорошая приверженность к антикоагулянтам обеспечивает безопасность лекарств и эффективную профилактику инсульта. Низкая приверженность к лечению может привести к неэффективности фармакотерапии и повреждению жизненно важных органов [3]. По данным ВОЗ, в развитых странах уровень приверженности к лечению у пациентов с острой формой заболевания составляет около 50%, тогда как у пациентов с хроническими заболеваниями он ниже данного процента [4]. Особую группу в этом отношении составляют гериатрические пациенты, поскольку они имеют не одно хроническое заболевание, которое требует назначения нескольких лекарств [5].

Несомненно, плохая приверженность к лечению является одной из самых серьезных проблем, напрямую влияющих на состояние здоровья пациентов и повседневную деятельность [6]. Как снижение повседневной активности, так и плохая приверженность к лечению при хронических заболеваниях могут быть еще более опасными для жизни, если пациенты принимают препараты с ограниченным терапевтическим окном, такие как гепарин и варфарин [7].

Основой профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии. Антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь варфарин, доказали свою эффективность в предотвращении ишемического инсульта при ФП в ряде исследований [7] и на протяжении многих лет активно назначались по данному показанию. В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая группа препаратов – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые показали сопоставимую с варфарином эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений [8, 9].

Назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в Кыргызской Республике представляет собой проблему. Недавние исследования наших авторов показали, что из 377 пациентов с неклапанной ФП должная антикоагулянтная терапия была назначена только в 43% случаев, а адекватная антикоагуляция к концу года была достигнута только у 12,2% пациентов [10].

В этой связи представляется весьма актуальным необходимость дальнейшей объективной оценки ситуации по приверженности к лечению антикоагулянтами у наших пациентов.

■ ЦЕЛЬ

Оценка приверженности пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии к антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К – варфарином и новым пероральным антикоагулянтом – ривароксабаном.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа проведена в две стадии. Первая стадия по дизайну являлась одномоментным поперечным срезом, которое включало ретроспективный анализ амбулаторных медицинских карт 401 пациента пожилого возраста (старше 65 лет) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Из них 253 пациентам была назначена антикоагулянтная терапия – варфарином. Эти пациенты были отнесены в первую группу, их средний возраст составил $74,2 \pm 6,09$ года.

Клинические характеристики пациентов включали такие параметры, как пол, возраст, оценка риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED, а также наличие сопутствующей патологии – артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта в анамнезе. Проводилась оценка показаний к назначению пероральных антикоагулянтов, наличие или отсутствие в назначениях антикоагулянтной терапии, причины неназначения и вид антикоагулянта.

Для пациентов, принимавших АВК, определялось время нахождения в терапевтическом окне (из 100% времени приема АВК вычитался процент времени выхода за референсные значения, МНО менее 2 или более 3 соответственно).

Среди плохо контролируемых пациентов нами проведен опрос с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО. Также проведено анкетирование 112 врачей центров семейной медицины для определения их информированности в назначении антитромботической терапии с использованием разработанной нами анкеты, включая знания об антикоагулянтах и об использовании шкалы CHA₂DS₂Vasc0 и HAS-BLED на практике.

Вторая стадия представляла собой когортное исследование, где было отобрано 69 пациентов (старше 65 лет, средний возраст – $78,1 \pm 6,82$ года) с впервые выявленными показаниями для назначения антикоагулянтной терапии с целью их последующего наблюдения и контроля сотрудниками кафедры. Эти пациенты составили вторую группу исследования, срок наблюдения в данной группе также составил 1 год. Всем больным был назначен ривароксабан (Германия/Boehr AG) в дозе 20 мг в сутки. Подробная характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Всем пациентам данной группы проводилось стандартное обследование с изучением анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, фоновые заболевания: АГ, ИБС, ХСН, ИМ, ХБП, СД 1 и 2 типа, перенесенные ранее инсульт / ТИА).

Показатели / факторы	1-я группа на варфарине (n=253)	2-я группа на ривароксабане (n=69)	P
Всего пациентов, n	253	69	
Средний возраст, лет	74,2±6,09 (65; 79)	78,1±6,82 (65; 84)	p <0,05
Мужчины, n (%)	98 (38,7%)	27 (39,1%)	p >0,05
Женщины, n (%)	155 (61,3%)	42 (60,9%)	p >0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	229 (90,5%)	61 (88,4%)	p >0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	164 (64,8%) 47 (18,6%)	49 (71,0%) 10 (14,5%)	p <0,05 p <0,05
Хроническая сердечная недостаточность ФК по NYHA, II и III, n (%)	64 (25,3%)	18 (26,1%)	p >0,05
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	59 (23,3%)	15 (21,7%)	p >0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	62 (24,5%)	16 (23,2%)	p >0,05
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м), n (%)	3 (1,2%)	0	p <0,05

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании
Table 1. Characteristics of patients

Проводился физический осмотр. Оценивалась и корректировалась проводимая терапия, осуществлялся подбор и коррекция доз пероральных антикоагулянтов. Также у всех пациентов проводилась оценка степени риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED и скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта. Анализировались серии ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения патологии клапанов и выявления значимого снижения фракции выброса (<45%).

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica



Рисунок 1. Динамика количества пациентов, приверженных к терапии пероральными антикоагулянтами в течение 12 месяцев наблюдения.

Figure 1. Dynamics of the number of patients adherent to oral anticoagulant therapy during 12 months of follow-up.

Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем неконтролируемом исследовании из всего 401 пациента антикоагулянтная терапия была назначена 253 (63,1%), антиагрегантная терапия остальным 146 (36,4%) пациентам. В случае антикоагулянтной терапии всем был назначен варфарин. По данным J.J. McMurray, et al. (2016), в Европе наибольшая распространенность приема варфарина составила всего 37,8%, тогда как оральные антикоагулянты назначались в 90,1% случаев, а новые антикоагулянты – 52,3% чел. Наименьшее число пациентов было в Азии, где данный показатель не превышал 55,2% (варфарин – 27,5%, новые антикоагулянты – 27,7%). В то же время отмечена тенденция к замене антикоагулянтов антиагрегантами, доля которых составила 25,1% [11]. Чрезмерная активность в отношении антиагрегантов наблюдалась и в нашей работе, что имело место у 36,4% пациентов, хотя им были показаны антикоагулянты. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2016), антиагрегантная терапия не может быть использована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [12].

Обе сравниваемые группы в нашем исследовании по возрасту и сопутствующим заболеваниям в анамнезе, как представлено в таблице 1, были сопоставимы (p>0,05). Исключение составили больные с диагнозом ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда в анамнезе и хронической болезнью почек со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации, их значения достоверно отличались от значений второй группы (p<0,05).

Изучение причинных факторов риска развития ТЭО и их распределение по шкалам показало, что все пациенты

исследования имели высокий риск ТЭО по шкале CHA2DS2Vasc0≥2 и низкий риск развития геморрагических осложнений (средний балл 1,48±0,04 по шкале HAS-BLED), всем пациентам были правильно назначены антикоагулянты. В странах с низким и средним уровнем доходов варфарин является основным пероральным антикоагулянтом, доступным в системе общественного здравоохранения [13], именно этим объясняется назначение варфарина в большинстве случаев.

По данным обзора R.A. Rodriguez, et al. (2013), приверженность к лечению АВК в разных исследованиях варьировала от 42 до 78% [14]. Согласно результатам крупного регистра пациентов, с ФП – ORBIT-AF, 10% от всего

Факторы	Пациенты, n / (%)
Неконтролируемая артериальная гипертензия	7 (3,0%)
Невозможность контроля МНО	99 (42,8%)
Отказ пациента	13 (5,6%)
Самостоятельная (без причины) отмена препарата	6 (2,6%)
Непереносимость препарата (аллергическая реакция на варфарин)	9 (3,9%)
Анемия легкой степени (нижний уровень Hb – 94 г/л)	17 (7,3%)
Опухолевые заболевания	2 (0,9%)
Злоупотребление алкоголем	11 (4,7%)
Кровотечение в анамнезе, причина ликвидирована	17 (7,3%)
Эрозивный гастрит в стадии обострения	27 (11,6%)
Язвенная болезнь в стадии обострения	9 (3,9%)
Причина не указана	14 (6,0%)

Таблица 2. Причинные факторы отсутствия антикоагулянтной терапии

Table 2. Causes of the absence of anticoagulant therapy

числа принимающих, которым был назначен варфарин, спустя год отказались от его приема [15]. Касательно приверженности к ПОАК, по выводам обсервационных исследований, она варьировала от 38 до 99,7% [16].

В нашем исследовании наблюдение в течение одного года за динамикой числа пациентов (**рисунок 1**), приверженных к терапии антикоагулянтами, выявило серьезные проблемы: уже через 3 месяца от начала лечения число больных, принимавших варфарин, достоверно снизилось до 70,7%.

В последующие сроки наблюдалось дальнейшее уменьшение их числа. Так, через 6 месяцев от начала лечения их число составило 39,9%, через 9 месяцев – 21,3%. К концу исследования их количество составило всего 22 (8,7%) пациента, и это то реальное количество пациентов, которое в течение года регулярно наблюдалось и следовало рекомендациям врачей центра семейной медицины.

Вопрос приверженности поднимается во многих исследованиях. Согласно результатам рандомизированных исследований ROCKET AF и ARISTOTLE, у пациентов с неклапанной ФП приверженность к лечению на протяжении двух лет была одинаковой как для ривароксабана и апиксабана, так и варфарина (76–78%), в то же время терапия дабигатраном в исследовании RE-LY отличалась более низкой приверженностью в сравнении с варфарином (79% против 83%) [17]. О несвоевременном контроле МНО у 40% больных в последующие 12 месяцев приема варфарина отмечалось в работе V. Baggio и соавт. [18]. В нашем исследовании к концу 1 года приема препарата приверженность к лечению варфарином сохранили только 8,7% пациентов.

Во второй группе пациентов, которые принимали ривароксабан, также наблюдалось уменьшение числа пациентов, приверженных к лечению, но их количество значительно превышало группу, принимающую варфарин ($p < 0,05$), что указывало на более высокую приверженность. Непосредственное назначение ривароксабана нашим пациентам было принято исходя из результатов международного проспективного неинтервенционного исследования XANTUS по применению ПОАК для профилактики инсульта у пациентов с ФП, где были

задействованы 311 центров Европы [19]. В этом исследовании 80% пациентов продолжали прием ривароксабана через 1 год, что указывает на высокую безопасность и удобство приема препарата.

По данным литературы, частые причины прекращения лечения напрямую были связаны предпочтением врача в 47,7%, отказом пациента – 21,1% и кровотечением во время приема препарата – 20,2% [18]. В нашем исследовании основной причиной отказа от приема антикоагулянтов у пациентов оказалась невозможность своевременного контроля МНО (42,8%) (**таблица 2**). Выяснение мотивов нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО среди плохо контролируемых пациентов показало, что главной причиной явились большие очереди в центрах семейной медицины и отсутствие финансовых средств на дорогу, чтобы доехать до лаборатории.

Как видно из таблицы, среди причин неприема препарата имелись противопоказания медицинского характера (неконтролируемая артериальная гипертензия, анемии, обострение эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и опухолевые заболевания), которые наблюдались у 71 (30,7%) пациента. Также следует отметить, что 6 (2,6%) пациентов самостоятельно отменили препарат, 13 (5,6%) вообще отказались от приема варфарина, а у 14 (6,0%) пациентов причинный фактор отсутствия антикоагулянта не выявлен. Наше исследование продемонстрировало, что низкий комплаенс пациентов остается актуальной проблемой для пациентов с ФП в нашей стране.

В случае назначения ривароксабана у наших пациентов во всех случаях причиной отказа от его приема стала высокая стоимость препарата, в последующем эти пациенты были переведены на варфарин, в то же время были больные (16%), которые самостоятельно переходили на антиагреганты – аспирин. Наши результаты полностью сопоставимы с результатами исследования Хрулова М.В. и соавт. (2019), где высокая стоимость нового орального коагулянта (НОАК) стала одной из причин низкой приверженности в исследовании: в абсолютном большинстве случаев (81,3%) пациенты из-за высокой стоимости препарата самостоятельно переходили на прием аспириносодержащих препаратов, тем самым делая профилактику кардиогенных эмболий неэффективной [20]. По результатам систематического обзора Pugh D. и соавт. (2011), врачи испытывают чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения у пациента, хотя их беспокойство превышает риски возникновения инсульта [21].

Эти моменты были зафиксированы и в нашем исследовании. Проведенный нами опрос среди врачей-терапевтов и кардиологов выявил, что чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения испытали 17 врачей, и, следовательно, ими варфарин не был назначен 36 пациентам. В этом контексте необходимо всегда помнить, что лечение пациентов с ФП без перерыва сопровождается возникновением инсультов и системной эмболии только в 1,7% случаев, при временном перерыве в лечении – уже в 6,2%, а при длительной отмене – в 25,6% [22].

В результате проведенного нами анкетирования у 112 врачей выяснили знание и отношение к антикоагулянтам. Так, 78 (69,6%) врачей основным антикоагулянтом в анкете указали варфарин как препарат выбора для профилактики антитромботических осложнений; 22 (19,6%) из них назвали антиагреганты. О существовании новых оральных антикоагулянтов в анкете отметили 27 (33,0%) врачей. На вопрос об использовании шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED на практике положительно ответили 39 (34,8%) врачей.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть важность приверженности к антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет, которая,

согласно результатам нашего исследования, оказалась достаточно низкой. Большинство пациентов отказалось от терапии варфарином в связи с невозможностью контроля МНО. Кроме того, неадекватная частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе наблюдается со стороны врачей центров семейной медицины. Основным препаратом выбора для специалистов остается варфарин, терапию которым можно признать адекватным только у незначительного числа пациентов (8,7%). Назначение пожилым пациентам новых оральных антикоагулянтов представляет собой перспективное направление в будущем. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2019;0(0):1-5. doi: 10.1177/1747493019897870
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EP Europace*. 2016;2016:1609-78. doi.org/10.1093/europace/euw295
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization. Geneva: World Health Organization 2003. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Sofa DA, Hadyana S, Keri L, Rizky A. Medication adherence contributes to an improved quality of life in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *Diabetes Ther*. 2016;7:755-64. doi: 10.1007/s13300-016-0203-x
- Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):116-123. (In Russ.). [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одно-моментного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):116-23]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123
- Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharm J*. 2016;24:29-34. doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.005
- Granger CB, Alexander JH, John JV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
- Ciurus T, Cichočka-Radwan A, Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015;12(4):334-340. doi: 10.5114/kitp.2015.56784
- Vazira KK, Musakeev AO, Kinderbaeva NK, et al. Analysis of antithrombotic therapy in the elderly in medical clinical practice of family medicine centers of the Kyrgyz Republic. *J. Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2021;1:40-47. (In Russ.). [Канат кызы Базира, Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К. и др. Анализ антиромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;1:40-47]. doi: org/10.25555/THR.2021.0960
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation Heart Failure*. 2013;6(3):451-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Martins MA, Costa JM, Mambrini JV, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart*. 2017;103(14):1089-95. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310699
- Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *Thromb Haemost*. 2013;11(390):394. doi: 10.1111/jth.12086
- O'Brien EC. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168(4):487-494. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002
- Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117:209-218. doi: 10.1160/TH16-10-0757
- Patel SI, Cherington C, Scherber R, et al. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;117(1):7-15. doi: 10.7556/jaoa.2017.002
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2015;68(9):769-76. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.017
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466
- Khruslov MV, Karpenko MA, Vavilova TV, Ponomareva IV. Compliance to antithrombotic therapy in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2019;(3):59-63. (In Russ.). [Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Пономарева И.В. Коплаентность к антиромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;(3):59-63]. doi: 10.25555/THR.2019.3.0891
- Pugh D, Pugh J, Gillian E. Mead Attitudes of Physicians Regarding Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Age Ageing*. 2011;40(6):675-683. doi: 10.1093/ageing/afr097
- Tindalsky V. Anticoagulant therapy innovations in ensuring for effectiveness and safety. *The Lechaschy Vrach Journal*. 2020;23(11):60-63. (In Russ.). [Тиндальский В. Инновации антикоагулянтной терапии в обеспечении ее эффективности и безопасности. *Лечащий врач*. 2020;23(11):60-63].

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение

Н.В. Компанец, О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – определить клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение sST2 при хронической сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса ишемической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 64 пациента с сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка <50% и инфарктом миокарда в анамнезе; средний возраст составил 55,7±8,7 года.

Результаты. Определено более высокое содержание sST2 при увеличенном конечно-диастолическом объеме, аневризме левого желудочка, стенозе ствола левой коронарной артерии, скорости клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73м² (для всех $p < 0,05$). Подтверждена прогностическая значимость повышенного уровня sST2 в исследуемой когорте ($p = 0,001$); площадь под кривой составила 0,772; отношение шансов неблагоприятного исхода при sST2 ≥35 нг/мл – 3,93.

Заключение. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса ишемической этиологии sST2 является предиктором неблагоприятного исхода в течение ближайшего года наблюдения.

Ключевые слова: ST2, сердечная недостаточность, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Компанец Н.В., Айдумова О.Ю., Щукин Ю.В. ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(4):55-58.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

Сведения об авторах

Компанец Н.В. – канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0002-8763-9629

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Айдумова О.Ю. – врач-кардиолог, старший лаборант кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0001-5673-7958

E-mail: volga.rassvet@mail.ru

Щукин Ю.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Автор для переписки

Компанец Наталия Валерьевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭхоКГ – эхокардиография; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КДО – конечно-диастолический объем; КАГ – коронарография; ЛКА – левая коронарная артерия.

Рукопись получена: 10.02.2021

Рецензия получена: 12.04.2021

Решение о публикации принято: 20.09.2021

ST2 in heart failure with reduced and mid-range ejection fraction: clinical and instrumental relationships and prognostic value

Natalya V. Kompanets, Olesya Yu. Aidumova, Yurii V. Shchukin
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Annotation

Objectives – to determine the clinical and instrumental relationships and prognostic value of sST2 in chronic heart failure with reduced and mid-range ejection fraction of ischemic etiology.

Material and methods. The study included examination of 64 patients with heart failure with left ventricular ejection fraction <50% and myocardial infarction in medical history; mean age 55.7 ± 8.7 years.

Results. Higher concentrations sST2 was determined with an increased end-diastolic volume, left ventricular aneurysm, left main coronary artery stenosis, glomerular filtration rate <90 ml/min/1.73 m² ($p < 0.05$ for all). The study confirmed a high predictive significance of increased

levels sST2 ($p = 0.001$); the area under the curve was 0.772; the odds ratio for an adverse outcome with sST2 ≥ 35 ng/ml was 3.93.

Conclusion. sST2 is a predictor of adverse outcome during the first year of follow-up in patients with heart failure with reduced and mid-range ejection fraction of ischemic etiology.

Keywords: ST2, heart failure, prognosis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kompanets NV, Aidumova OYu, Shchukin YuV. ST2 in heart failure with reduced and mid-range ejection fraction: clinical and instrumental relationships and prognostic value. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(4):55-58.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

Information about authors

Natalya V. Kompanets – PhD, Assistant professor, Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0002-8763-9629

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Olesya Yu. Aidumova – cardiologist, senior laboratory assistant of the Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0001-5673-7958

E-mail: volga.rassvet@mail.ru

Yurii V. Shchukin – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Corresponding Author

Natalya V. Kompanets

Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Received: 10.02.2021

Revision Received: 12.04.2021

Accepted: 20.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

ST2 (growth Stimulation expressed gene 2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) – маркер миокардиального фиброза и ремоделирования желудочков, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1 и участвующий в кардиопротективной сигнальной системе в миокарде. Ген ST2 активируется в ответ на биомеханическое растяжение фибробластов и кардиомиоцитов, что сопровождается быстрым возрастанием его растворимой формы (sST2) [1]. sST2 связывается с интерлейкином-33, блокируя его взаимодействие с трансмембранной формой ST2 (ST2L), что препятствует реализации антигипертрофического и антифибротического эффектов [2–4].

Согласно имеющимся на сегодняшний день наблюдениям, повышенные уровни sST2 могут быть связаны с фенотипом неблагоприятного ремоделирования и развитием сердечной недостаточности (СН). В исследовании MERLIN-RIMI36 увеличение содержания sST2 при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST ассоциировалось с развитием СН в раннем и долгосрочном периодах [5]. Высокие концентрации sST2 независимо ассоциированы с неблагоприятным исходом у пациентов с различными формами СН и ишемической болезни сердца (ИБС), что позволяет рассматривать применение данного маркера в прогнозировании клинических исходов и стратификации риска [6]. В работе A. Bayes-Genis и соавт. ST2 продемонстрировал себя как достоверный маркер риск-стратификации у пациентов с СН преимущественно ишемической этиологии и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от концентраций других биомаркеров [7].

ЦЕЛЬ

Определить клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение sST2 при хронической СН со сниженной и промежуточной фракцией выброса (СН-нФВ и СН-срФВ) ишемической этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование 64 пациентов со стабильным течением СН-нФВ и СН-срФВ с документированным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, из них 58 (90,6%) – мужчины, возраст $55,7 \pm 8,7$ года. Пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии СН и ИБС. Не включались в исследование пациенты с декомпенсированной СН, острым ИМ, онкологическими и системными заболеваниями, тяжелой почечной недостаточностью, заболеваниями системы крови, коронарным шунтированием,

гемодинамически значимыми пороками сердца. Клиническая характеристика когорты приведена в **таблице 1**.

При включении в исследование проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), анализ данных коронарографии (КАГ), однократно методом ИФА в крови определялись биомаркеры sST2 (Critical Diagnostics, США) и N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (Biomedica Slovakia, Словакия). Оценивались случаи госпитализации по поводу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности в течение однодневного периода наблюдения.

Данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (P25–P75), абсолютного числа объектов (n) и процентов от общего числа объектов в выборке. Статистический анализ включал применение таблиц сопряженности, расчет критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, критерия независимости хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера; корреляционный анализ по Спирмену; однофакторный регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) для достижения конечных точек исследования, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC). Различия величин и корреляционные взаимосвязи считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ЭхоКГ определены следующие параметры: ФВ ЛЖ – 44% (40–47), индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ – 1,5 (1,4–1,8), конечно-диастолический размер – 51 (54–59) мм, конечно-диастолический объем (КДО) – 141 (113–169) мл, конечно-систолический размер – 41 (35–45) мм,

Показатель	Результат
СН-нФВ / СН-срФВ, n (%)	20 (31,2) / 44 (68,8)
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	47 (73,4)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	10 (15,6)
Перенесенный ИМ с зубцом Q, n (%)	54 (84,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (76,6)
Табакокурение, n (%)	35 (54,7)
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	12 (18,8)
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м ²	74 (64-86)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,4 (2,8-4,0)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 (0,9-1,3)
Me (P25-P75)	

Таблица 1. Клиническая характеристика когорты
Table 1. Clinical characteristics of the cohort

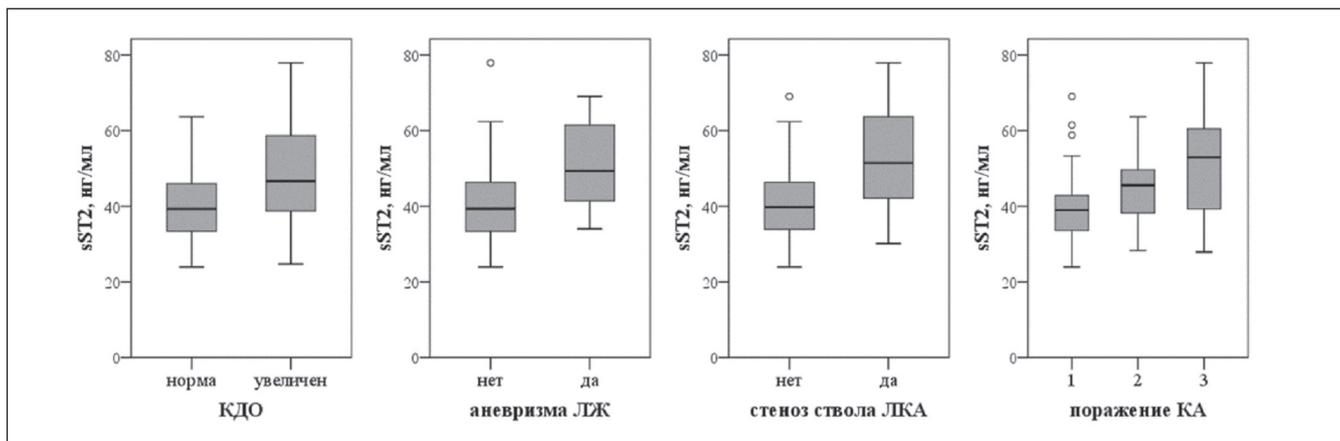


Рисунок 1. Содержание sST2 в зависимости от показателей ЭхоКГ и КАГ.
Figure 1. The level of sST2 depending on the parameters of echocardiography and CAG.

конечно-систолический объем – 70 (62–94) мл, размер левого предсердия – 39 (36–43) мм, систолическое давление в легочной артерии – 30 (28–35) мм рт. ст.; гипертрофия ЛЖ – у 45 (70,3%) пациентов, аневризма ЛЖ – 13 (20,3%). Согласно анализу показателей КАГ, у 31 (48,4%) участника отмечалось гемодинамически значимое поражение 2 и более сосудистых бассейнов, 8 (12,5) – стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА), Syntax Score – 16,5 (12–28) баллов. Концентрации биомаркеров sST2 и NT-proBNP составили 41,37 (34,03–49,37) нг/мл и 391,16 (219,71–928,7) пг/мл соответственно.

sST2 продемонстрировал более высокие уровни при увеличенном КДО ($p = 0,018$), сформированной аневризме ЛЖ ($p = 0,004$), стенозе ствола ЛКА ($p = 0,028$), СКФ < 90 мл/мин/1,73м² ($p = 0,005$). Содержание sST2 возрастало с выраженностью поражения коронарного русла и оказалось наибольшим при 3-сосудистом характере поражения ($\chi^2 = 6,2$, $p = 0,046$) (рисунок 1). Получены положительные корреляции sST2 с Syntax Score ($r = +0,45$, $p < 0,001$) и NT-proBNP ($r = +0,27$, $p = 0,039$), отрицательные – с СКФ ($r = -0,26$, $p = 0,049$).

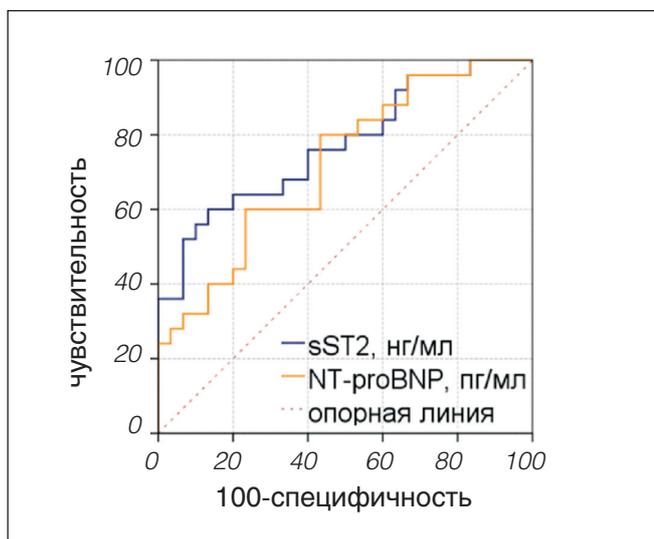


Рисунок 2. ROC-кривые для sST2 и NT-proBNP.
Figure 2. ROC curves for sST2 and NT-proBNP.

Ассоциации sST2 с полом, возрастом, индексом массы тела установлены не были (для всех $p > 0,05$).

В течение года наблюдения в 27 случаях фиксировалось достижение конечных точек исследования, в 5 случаях контакт с участниками установить не удалось. Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями имели выше уровень sST2 в сравнении с пациентами без повторных событий: 47,99 (39,41–56,64) нг/мл против 39,14 (30,15–43,45) нг/мл соответственно ($p = 0,001$). ОШ наступления неблагоприятного исхода для sST2 составило 1,12 (95% ДИ 1,05–1,21, $p = 0,001$), AUC – 0,772 (95% ДИ 0,647–0,897, $p = 0,001$) (рисунок 2). При содержании sST2 ≥ 35 нг/мл ОШ = 3,93 (95% ДИ 1,1–14,086, $p = 0,035$) (рисунок 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании sST2 слабо коррелировал с лабораторными показателями гемодинамического стресса и почечной дисфункции, но оказался значимым предиктором негативного исхода у пациентов со стабильным течением СН. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных ученых, доложивших о прогностической ценности sST2 у пациентов с СН [8, 9]. Данные метаанализа, проведенного A. Aimo и соавт. и включившего 6372 пациента, подтвердили использование

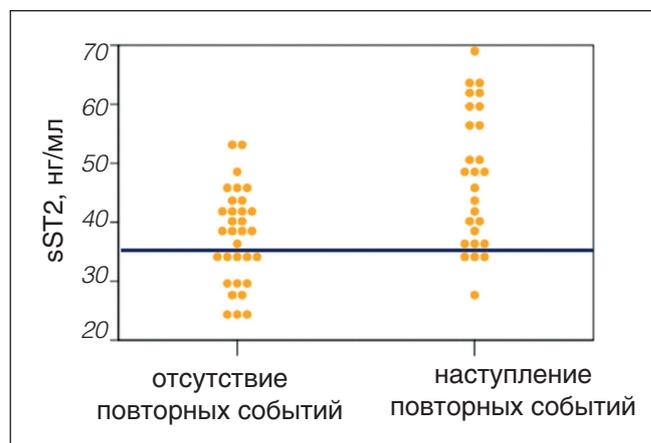


Рисунок 3. Частота неблагоприятных событий при пороговом значении sST2 35 нг/мл (горизонтальная линия соответствует пороговому значению).
Figure 3. The frequency of adverse events at the threshold level of sST2 is 35 ng/ml (the horizontal line corresponds to the threshold value).

sST2 в качестве предиктора смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильным течением хронической СН [8]. В исследовании Л.В. Прокоповой и соавт. в когорте пациентов с СН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (Simpson) ишемической и неишемической этиологии также была продемонстрирована высокая прогностическая значимость повышенной концентрации sST2, однако при пошаговом включении sST2 в модель определения вероятности однолетнего исхода при СН-нФВ с рутинными показателями из-за проявленной взаимосвязи регрессионных коэффициентов модель с данным биомаркером получена не была [9].

В качестве порогового значения, ассоциированного с наступлением неблагоприятных событий, в настоящее время предложено рассматривать содержание sST2 ≥ 35 нг/мл [5, 6], что сопоставимо с результатами проведенного нами исследования. У пациентов без повторных событий медиана sST2 составила 39,14 нг/мл, у пациентов с повторными событиями – 47,99 нг/мл. ОШ для порогового значения биомаркера ≥ 35 нг/мл – 3,93.

На сегодняшний день выявлению предикторов неблагоприятных событий и прогнозированию сердечно-сосудистого риска посвящены многочисленные клинические изыскания [5, 6, 10]. ST2 и связанный с ним патогенетический путь заслуживают изучения в качестве потенциальных терапевтических мишеней

при СН. Так, у пациентов с хронической СН отмечалось снижение уровня ST2 при повышении дозы бета-блокатора, наибольший же эффект от высоких доз препарата наблюдался у пациентов с ST2 > 35 нг/мл [11]. Несомненно, для определения места данного биомаркера в реальной клинической практике необходимы дальнейшие грамотно спланированные, многоцентровые исследования, учитывающие в том числе серийные измерения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов со стабильным течением СН со сниженной и промежуточной ФВ ишемической этиологии нами выявлена зависимость содержания sST2 от инструментальных и биохимических параметров: повышения КДО ЛЖ, наличия аневризмы ЛЖ, стеноза ствола ЛКА, степени поражения коронарных бассейнов и почечной дисфункции. Определены значимые ассоциации данного биомаркера с шкалой Syntax, NT-proBNP и СКФ. sST2 в настоящем исследовании подтвердил свое прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности и возможность применения в качестве предиктора неблагоприятного исхода. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:57–70. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.021
2. Khoreva MV, Gankovskaya LV, Smirnova AD, et al. IL-33/ST2: new biomarker and therapeutic target. *Russian Journal of Immunology*. 2016;19(1):16–24. (In Russ.). [Хорева М.В., Ганковская Л.В., Смирнова А.Д. и др. IL-33/ST2: Новый биомаркер и терапевтическая мишень. *Российский иммунологический журнал*. 2016;19(1):16–24].
3. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B–7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034
4. McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):41–48. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.005
5. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clinical Chemistry*. 2012;58(1):257–266. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369
6. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490
7. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(4):355–361. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014
8. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC. Heart Failure*. 2017;5(4):280–286. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
9. Prokopova LV, Sitnikova MYu, Dorofeykov VV, et al. The place of non-routine HF-IEF in evaluation of one-year survival: where does the road go from “available prognosis”? *Serdechnaya nedostatochnost*. 2016;17(2):82–90. (In Russ.). [Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В. и др. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке однолетней выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? *Сердечная недостаточность*. 2016;17(2):82–90]. doi: 10.18087/rhfj.2016.2.2193
10. Vukolova YuYu, Gubareva IV, Kiselyova GI, et al. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) with vessel atherosclerosis of carotid and coronary basins in patients with arterial hypertension. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2019;5–6:54–59. (In Russ.). [Вуколова Ю.Ю., Губарева И.В., Киселева Г.И. и др. Связь пропротеина конвертазы субтилизин кексинового типа 9 с атеросклерозом сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных артериальной гипертензией. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019;5–6:54–59]. doi: 10.17816/2072-2354.2019.19.3.54-59
11. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6(6):1206–1213. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457

УДК 614.00

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-59-62

Медико-социальные аспекты реализации профилактической помощи в условиях фитнес-центра

А.Ш. Валиев¹, А.Ш. Галикеева¹, В.В. Павлов²¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – определить возможности организации профилактической помощи на базе современного фитнес-центра путем мотивационного анализа причин обращения посетителей.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе трех крупных фитнес-центров путем анкетирования посетителей и последующего кластерного анализа результатов опроса.

Результаты. Основным мотивом для посещения фитнес-центра в 43,1±1,6% случаев является улучшение здоровья, вариант «профилактика и лечение заболеваний» выбрали 23,4±1,4% опрошенных, избавление от лишнего веса – 29,4±1,5%. Ранжирование посетителями целей посещения фитнес-центра показало, что в большинстве случаев самой важной задачей они считают улучшение здоровья (5,79 балла), на втором месте – поддержание формы (5,69 балла). Кластерный анализ позволил поделить посетителей на 8 групп, три из которых, наиболее многочисленные, могут служить целевой аудиторией для профилактики основных неинфекционных заболеваний.

Выводы. Контингент посетителей фитнес-центров может быть одним из существенных сегментов для профилактики неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: профилактика; фитнес; кластерный анализ; неинфекционные заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Валиев А.Ш., Галикеева А.Ш., Павлов В.В. Медико-социальные аспекты реализации профилактической помощи в условиях фитнес-центра.

Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):59-62.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-59-62

Сведения об авторах

Валиев А.Ш. – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО.

ORCID: 0000-0003-1243-4837

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Галикеева А.Ш. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО.

ORCID: 0000-0001-9396-288X

E-mail: anuza.galikeeva@mail.ru

Павлов В.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой управления качеством в здравоохранении ИПО.

ORCID: 0000-0002-6979-1627

E-mail: v.v.pavlov@samsmu.ru

Автор для переписки

Валиев Альберт Шамильевич

Адрес: ул. Рабкоров, д. 22/2, кв. 95, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия, 450092.

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Рукопись получена: 25.03.2021

Рецензия получена: 24.09.2021

Решение о публикации принято: 29.09.2021

Implementation of preventive care in a fitness center: Medical and social aspects

Albert Sh. Valiev¹, Anuza Sh. Galikeeva¹, Vasilii V. Pavlov²¹Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – to evaluate the possibility of organizing a preventive care service in a modern fitness center through the analysis of visitor's motivation to attend the center.

Material and methods. The visitors of three large fitness centers filled in a questionnaire, the results of the survey were further processed using cluster analysis.

Results. In 43.1±1.6% of cases, the main motive for visiting a fitness center was improving health. The goal of "prevention and treatment of diseases" was chosen by 23.4±1.4% of visitors. A motive for weight reduction was registered in 29.4±1.5% of cases. Visitors' ranking of the goals to attend a fitness center showed that in most cases they consider improving health (5.79 points) to be the most important task, in second place – keeping fit (5.69 points). Cluster analysis allowed us to divide visitors into 8 groups, the three largest groups can be the target audience for the prevention of noncommunicable socially significant diseases.

Conclusion. Some categories of fitness center visitors can be the essential target segment for emphasizing preventive activities against non-infectious socially significant diseases.

Keywords: prevention; fitness; cluster analysis; non-infectious diseases.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Valiev ASH, Galikeeva ASH, Pavlov VV. **Implementation of preventive care in a fitness center: Medical and social aspects.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(4):59-62. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-59-62

Information about authors

Albert Sh. Valiev – postgraduate student of the Department of Public health and health organization with a course of ICPE.

ORCID: 0000-0003-1243-4837

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Anuza Sh. Galikeeva – PhD, Associate professor, Department of Public health and health organization with a course of ICPE.

ORCID: 0000-0001-9396-288X

E-mail: anuza.galikeeva@mail.ru

Vasilii V. Pavlov – PhD, Professor, Head of the Department of Healthcare service quality of the Institute of Professional Education.

ORCID: 0000-0002-6979-1627

E-mail: v.v.pavlov@samsmu.ru

Corresponding Author

Albert Sh. Valiev

Address: 22/2 – 95, Rabkorov st, Ufa, Russia, 450092.

E-mail: doctorbert@yandex.ru

Received: 25.03.2021

Revision Received: 24.09.2021

Accepted: 29.09.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время серьезной угрозой для общества продолжают быть неинфекционные заболевания, среди которых к социально значимым ВОЗ относят сердечно-сосудистые, онкологические, респираторные заболевания и диабет [1, 2]. Ежегодно от них умирает 40 млн человек, что составляет 70% всех случаев смерти в мире [3]. Профилактика этих болезней на популяционном уровне является для современного общества одной из ключевых задач. Здравоохранение, чья непосредственная задача – укрепление здоровья на национальном уровне, должно играть ключевую роль, являясь флагманом среди других социальных институтов [4].

Первичная профилактика, согласно позиции ВОЗ, должна обеспечиваться организационными действиями [3], направленными на устранение модифицируемых факторов риска. Одной из координационных форм реализации профилактики неинфекционных заболеваний являются фитнес-центры, основная задача которых состоит в укреплении здоровья населения путем повышения двигательной активности [5].

■ ЦЕЛЬ

Определить возможности организации профилактической помощи на базе современного фитнес-центра путем мотивационного анализа причин обращений посетителей.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе трех фитнес-центров города Уфы, которые предоставляют основной комплекс фитнес-услуг и обладают лицензией на медицинскую деятельность.

Мотивационный анализ проводился с помощью метода анкетирования посетителей (n=911). Распределение по полу было следующим: женщин – 72% (n=656), мужчин – 28% (n=255).

Все участники опроса были распределены по шести возрастным группам: 16–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60 лет и более. Средний возраст посетителей составил $36,7 \pm 11,4$ года.

Для опроса использовали две формы анкет: распечатанные (n=812) и их электронные версии, с использованием сети Internet (n=92). Анкета состоит из 25 пунктов, включающих 67 вопросов, часть из которых многокомпонентные. Для проведения анкетного опроса были использованы закрытые альтернативные и дихотомические вопросы, а также шкальные и многовариантные [6, 7]. Открытые вопросы предполагали возможность выявления развернутой оценки определенных поведенческих факторов. Респондентам также были предложены вопросы с ранжированием ответов по значимости, при этом каждому варианту присваивалось соответствующее число баллов от 0 до 7.

Было собрано 911 заполненных анкет, на основании которых была проведена статистическая обработка данных, а также анализ с использованием методов кластеризации. В отличие от стандартных классификационных задач кластерный анализ позволяет не делать предварительных предположений о количестве и

качественном составе кластеров [8, 9]. Данная задача решается с помощью механизмов машинной обработки больших данных. Наиболее оптимален в данной ситуации иерархический метод кластеризации, позволяющий проводить анализ без предварительного определения количества кластеров [10].

Распределение посетителей на кластеры проведено на основе схожести наиболее предпочитаемых ими услуг, в которых они более близки между собой, чем с посетителями из других кластеров. Сочетание с определением наиболее избираемых услуг позволяет выявить основные «точки касания» с такими посетителями. Для более точного зачисления респондентов к определенному кластеру был использован метод К-средних на основании иерархического анализа.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10. Относительные показатели представлены в виде ($P \pm m$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение контингента фитнес-центра показало, что большинство относится к зрелой социально активной возрастной группе. Наиболее многочисленные группы были в возрасте 30–39 и 20–29 лет (**рисунок 1**). Большинство посетителей имеет высшее образование (n=678, 74,47%) и является по роду деятельности специалистами среднего звена (22,2%) или руководителями (21,9%).

Улучшение здоровья – основной мотив для большего числа посетителей. При ответе на вопрос «с какой целью вы ходите в фитнес-центр?» вариант «повышение выносливости» был выбран респондентами в $57 \pm 1,6\%$ случаев, также почти половина опрошенных ($43,1 \pm 1,6\%$) выбрали «улучшение здоровья». Вместе с тем непосредственно профилактику и лечение заболеваний выбрали $23,4 \pm 1,4\%$ респондентов и почти столько же ($29,4 \pm 1,5\%$) заявили о желании избавиться от лишнего веса.

Вопрос, в котором респонденты должны были провести ранжирование своих целей посещения, показал, что в большинстве случаев самой важной была задача «улучшение здоровья» (в среднем 5,79 балла), на втором месте – «поддержание формы» (5,69 балла из 7 возможных).

Кластерный анализ позволил поделить анкетированных посетителей на 8 групп (при евклидовом

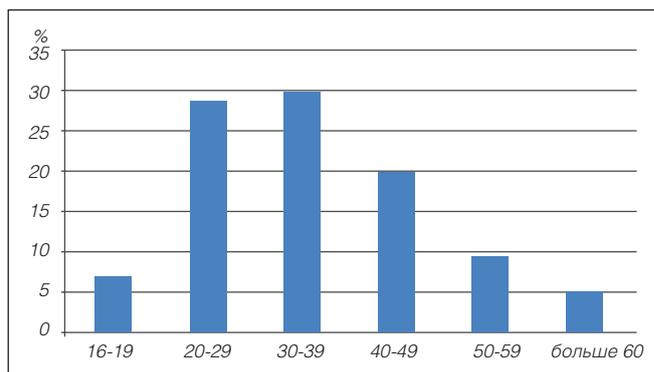


Рисунок 1. Распределение посетителей фитнес-центров по возрасту.

Figure 1. Distribution of fitness center visitors by age.

Номер кластера	Количество человек	
	Абс.	%
1	156	17,2
2	136	14,9
3	83	9,2
4	71	7,8
5	95	10,5
6	124	13,6
7	182	20,1
8	60	6,6
Всего	907	100

Таблица 1. Распределение посетителей фитнес-центров по кластерам, %

Table 1. Distribution of fitness center visitors by cluster, %

расстоянии 2,5) по целевым и ценностным характеристикам (таблица 1).

Использование метода К-средних в кластеризации для более точного разграничения посетителей позволило определить, что каждая группа обладает уникальным набором особенностей. Распределение по кластерам позволило обратить внимание на группы посетителей, однозначно нуждающихся в профилактических услугах (таблица 2).

Другим немаловажным параметром возможности реализации профилактических мероприятий в фитнес-центрах является частота посещений лечебно-профилактических занятий. Каждый пациент в среднем посещает фитнес-центр $49,2 \pm 4,2$ раза в год.

Определяется достаточно высокая приверженность посетителей к выполнению рекомендаций и выявляется довольно высокая мотивация для осуществления профилактических мероприятий, что подтверждается высоким комплаенсом и регулярностью посещений.

По результатам опроса было выявлено, что среднее число посещений в месяц возросло от $3,1 \pm 0,3$ до $4,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) среди всех посетителей (рисунок 2).

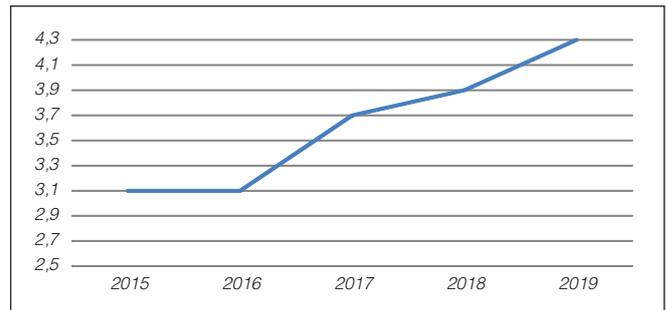


Рисунок 2. Среднемесячное посещение посетителями фитнес-центра 2015–2019 гг.

Figure 2. Average monthly attendance of the fitness center in 2015-2019 years

Ранее в исследованиях нами было выявлено, что заболевания из группы неинфекционных определяются чаще остальных. Так, болезни системы кровообращения имели 16,1% посетителей, дыхательной системы – 12,0%, эндокринной системы – 6,3%, новообразования – 2,8%, что подтверждает предположение о высоких профилактических возможностях среди посетителей фитнес-центров.

При этом модифицируемые факторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний были отмечены у 76,2% ($n=10\ 145$). Оценка трофологического статуса выявила большую распространенность (41,8%) превышения нормальных значений индекса массы тела, среди которого наличие гиподинамии было выявлено в 64,8% случаев. Другие факторы риска также встречались достаточно часто: повышенное артериальное давление у 18,7%, высокий уровень холестерина у 32,6%, гипергликемия у 11,2%.

Учитывая, что существенный процент посетителей нуждается в получении профилактической помощи по профилю «неинфекционные заболевания», для оценки эффективности профилактической деятельности

Кластер	Целевые особенности	Профиль	Предпочитаемые услуги
1	Улучшение здоровья и физического состояния	Регулярные посещения 1–2 раза в неделю. Достаточно лояльны к организации. Считают, что ведут здоровый образ жизни	Наблюдение врача. Индивидуальные занятия с тренером. Дополнительные индивидуальные и студийные занятия
2	Улучшение здоровья. Поддержание хорошей физической формы, набор мышечной массы. Привлекательная внешность	Регулярные посещения более двух раз в неделю. Осознание себя частью сообщества. Считают фитнес своим образом жизни	Индивидуальные занятия с тренером
3	Улучшение физического состояния, нередко для снятия напряжения и для получения удовольствия	Осознание себя частью сообщества. Достаточно лояльны к организации. Иногда сидячий образ жизни	Групповые занятия в фитнес-зале
4	Улучшение физического состояния, улучшение состояния здоровья	Длительный срок посещения (более трех лет). Склонны считать себя частью сообщества клуба. Считают, что ведут здоровый образ жизни	Индивидуальные занятия с тренером. Массаж
5	Улучшение здоровья и физического состояния. Профилактика и лечение заболеваний, избавление от лишнего веса	Длительный срок посещения (более трех лет). Регулярное посещение 1–2 раза в неделю. Считают себя частью сообщества клуба	Групповые занятия в фитнес-зале. Индивидуальные занятия с тренером в фитнес-зале. Массаж
6	Улучшение физического состояния и здоровья. Досуг, самовыражение, достижение в спорте	Нерегулярные посещения 1 раз в неделю. Считают себя частью сообщества клуба	Индивидуальные и самостоятельные занятия с тренером в тренажерном зале
7	Улучшение физического состояния и здоровья	Нерегулярные посещения. Считают, что ведут здоровый образ жизни (но преимущественно сидячий)	Наблюдение врача. Групповые занятия в фитнес-зале. Индивидуальные занятия
8	Улучшение здоровья и физического состояния	Нерегулярные посещения 1–2 раза. Не склонны к общению в клубе. Считают себя частью сообщества клуба. Считают, что ведут здоровый образ жизни (иногда сидячий)	Самостоятельные занятия в тренажерном зале. Групповые занятия в бассейне (аквааэробика)

Таблица 2. Основные характеристики кластеров

Table 2. The main characteristics of clusters



Рисунок 3. Критерии эффективности профилактической деятельности фитнес-центров.

Figure 3. Criteria for the effectiveness of preventive activities of fitness centers.

фитнес-центров нами предложены два вида показателей, а именно: медицинские — касающиеся здоровья посетителей и организационные — относящиеся к деятельности самой организации (рисунок 3).

Использование предложенных групп критериев позволило оценить состояние пациентов в динамике, в скрининговом режиме, но при этом не снижая информативность.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании определено, что контингент посетителей фитнес-центров отличается от посетителей

центров здоровья и других медицинских организаций по возрасту и относится к социально активным группам населения [4]. При этом основным мотивом посещения является укрепление здоровья. Распространенность заболеваний и модифицируемых факторов риска хронических заболеваний соответствует данным, полученным при исследовании посетителей центров здоровья.

Типичной особенностью для посетителей является более активная вовлеченность в оздоровительную деятельность женщин (72%), что совпадает с данными литературы [1].

Деление на кластерные группы выявило, что наиболее многочисленные кластеры клиентов определяют свои цели посещения фитнес-центра как общеоздоровительные или профилактические. К таким кластерам могут быть применены схожие методы привлечения и мотивации к занятиям.

■ ВЫВОДЫ

Результаты исследования медико-социального статуса посетителей фитнес-центров выявили существенный запрос на получение профилактической помощи. Фитнес-центры с лицензией на медицинскую деятельность могут восприниматься социальными институтами как место потенциального проведения профилактических мероприятий на популяционном уровне. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for noncommunicable diseases in Russia: features, dynamics, prognosis. *Therapeutic archive*. 2017;1:5–13. (In Russ.). [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;1:5–13]. doi: 10.17116/terarkh20178915-13
- Glukhov AN, Efimenko NV, Kaysinova AS, Chalaya EN. Actual issues of medical, social and economic effectiveness of spa treatment. *Resort Medicine*. 2014;1:2–15. (In Russ.). [Глухов А.Н., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Чалая Е.Н. Актуальные вопросы медицинской, социальной и экономической эффективности санаторно-курортного лечения. *Курортная медицина*. 2014;1:2–15].
- Global plan of action for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva, 2013. (In Russ.). [Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. Женева, 2013].
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical literacy of the population as a basis for maintaining health, prevention and control of noncommunicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21:5–8. (In Russ.). [Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Медицинская грамотность населения как основа сохранения здоровья, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2018;21:5–8]. doi: 10.17116/profmed2018210515
- The Federal Law "On Physical Culture and Sport in the Russian Federation" dated 04.12.2007 N 329-ФЗ. (In Russ.). [Федеральный закон «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» от 04.12.2007 N 329-ФЗ].
- Surmach MYu. Medical and sociological research: standardization of planning, features of the material collection program. *Medicinskie novosti*. 2017;1:19–26. (In Russ.). [Сурmach М.Ю. Медико-социологическое исследование: стандартизация планирования, особенности программы сбора материала. *Медицинские новости*. 2017;1:19–26].
- Tatarnikov MA. Why do we need a standardized methodology of sociological survey in healthcare? *Sociology of Medicine*. 2013;2:11–23. (In Russ.). [Татарников М.А. Зачем нужна стандартизованная методика социологического опроса в здравоохранении? *Социология медицины*. 2013;2:11–23].
- Danilov DV, Korovin EN. Classification of patients with diabetes based on cluster analysis. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2013;9(6–2). (In Russ.). [Данилов Д.В., Коровин Е.Н. Классификация больных сахарным диабетом на основе кластерного анализа. *Вестник Воронежского государственного технического университета*. 2013;9(6–2)].
- Berestneva OG, Osadchaya IA, Nemerov EV. Research methods for the structure of medical data. *Vestnik nauki Sibiri*. 2012;1(2):333–338. (In Russ.). [Берестнева О.Г., Осадчая И.А., Немеров Е.В. Методы исследования структуры медицинских данных. *Вестник науки Сибири*. 2012;1(2):333–338].
- Choporov ON, Bolgov SV, Manakin II. Features of the application of data mining and multilevel monitoring methods for solving the problem of rationalizing medical care. *Modeling, optimization and information technology*. 2015;1:2–18. [Чопоров О.Н., Болгов С.В., Манакин И.И. Особенности применения методов интеллектуального анализа данных и многоуровневого мониторинга при решении задачи рационализации медицинской помощи. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2015;1:2–18].
- Kutuzova AE. Visitors to fitness clubs: "Forgotten" target group for cardiovascular disease prevention? *Russian Journal of Cardiology*. 2013;1(99):93–97. (In Russ.). [Кутузова А.Э. Посетители фитнес-клубов: «Забытая» целевая группа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? *Российский кардиологический журнал*. 2013;1(99):93–97]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1-93-97

УДК 617.713+911.375

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-63-67

Современные подходы в оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями роговицы в крупном городе

П.И. Константинова¹, Л.В. Кочорова¹, К.С. Клюковкин¹, А.В. Антонова², И.С. Кустов³¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация

Цель – проанализировать особенности организации оказания специализированной офтальмологической медицинской помощи пациентам с заболеваниями роговицы на примере Санкт-Петербурга.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели была выполнена выкопировка данных на специально разработанные карты из официальных отчетных форм и медицинских карт стационарного больного в динамике за 5 лет о пациентах с заболеваниями роговицы, пролеченных в стационарах Санкт-Петербурга. Для анализа характеристики больных сплошным методом наблюдения были изучены сведения о 2200 пациентах, госпитализированных в крупные офтальмологические стационары города. Для выявления основных проблем было проведено анкетирование 840 врачей-офтальмологов. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с расчетом показателей динамического ряда, экстенсивных и интенсивных показателей. Для оценки статистической значимости различий данных, полученных в разные годы изучаемого периода, использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты. Анализ статистических данных показал, что в период с 2015 по 2019 годы отмечался рост числа пациентов, госпитализированных с заболеваниями роговицы. Было выявлено наличие следующих проблем: недоступность выполнения кератопластики в регионах (28,6 на 100 опрошенных), несовершенство нормативно-правовой базы по трансплантации роговицы (26,2 на 100 опрошенных), длительные сроки ожидания операции пациентами (22,6 на 100 опрошенных), отсутствие оснащения медицинской организации современным медицинским оборудованием (20,2 на 100 опрошенных) и недостаточное количество квот на операции (20,2 на 100 опрошенных).

Заключение. Наличие достаточного количества донорского материала позволит сократить сроки ожидания специализированной офтальмологической медицинской помощи пациентам с тяжелыми заболеваниями роговицы, будет способствовать

созданию условий для их удовлетворенности оказанной им медицинской помощью.

Ключевые слова: специализированная офтальмологическая помощь, кератопластика, лечение заболеваний роговицы, трансплантация, глазной банк.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Константинова П.И., Кочорова Л.В., Клюковкин К.С., Антонова А.В., Кустов И.С. **Современные подходы в оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями роговицы в крупном городе.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(4):63-67. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-63-67

Сведения об авторах

Константинова П.И. – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением.

ORCID: 0000-0002-8448-7228
E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com

Кочорова Л.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением. ORCID: 0000-0002-9016-8602

E-mail: larisakochorova@yandex.ru

Клюковкин К.С. – д-р мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением.

ORCID: 0000-0001-7536-4421
E-mail: kljukovkin@mail.ru

Антонова А.В. – врач-офтальмолог.

ORCID: 0000-0002-2639-2765
E-mail: dr.antonova.av@gmail.com

Кустов И.С. – студент 6 курса.

E-mail: il-kust@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-4575-9163

Автор для переписки

Константинова Полина Ивановна

Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022.

E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com

Рукопись получена: 20.04.2021

Рецензия получена: 21.06.2021

Решение о публикации принято: 10.09.2021

Current approaches in providing medical care for patients with corneal diseases in a large city

Polina I. Konstantinova¹, Larisa V. Kochorova¹, Konstantin S. Klyukovkin¹,
Anastasiya V. Antonova², Ilya S. Kustov³

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

²Ophthalmology department. Saint Petersburg City Hospital No.2 (St. Petersburg, Russia)

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

Abstract

Objectives – to analyze the aspects of the specialized ophthalmological medical care for patients with corneal diseases on the example of St. Petersburg.

Material and methods. The data of the patients with corneal diseases treated in hospitals of St. Petersburg were copied onto specially developed cards from the official reporting forms and medical records of inpatients for the period of 5-year follow-up. To analyze the characteristics of patients with a continuous method of observation, we studied data on 2200 patients hospitalized in large ophthalmological hospitals in the city. We also interviewed 840 ophthalmologists in order to identify the main problems. The obtained data were statistically processed with the calculation of statistical series, extensive and intensive indicators. To assess the statistical significance of the differences in indicators in individual years of the observation, we used Student's t-test.

Results. The analysis of statistics revealed an increase in the number of patients hospitalized with corneal diseases in the period from 2015 to 2019. The following problems were identified: nonavailability of keratoplasty in the regions (28.6 per 100 respondents), imperfection of the regulatory basis for corneal transplantation (26.2 per 100 respondents), long waiting list for surgery (22.6 per 100 of respondents), lack of modern medical equipment in a medical organization (20.2 per 100 respondents) and an insufficient number of quotas for operations (20.2 per 100 respondents).

Conclusion. The availability of a sufficient amount of donor material will reduce the waiting time for specialized ophthalmic medical care for patients with severe corneal diseases, and will help create conditions for their satisfaction with the medical care provided to them.

Keywords: specialized ophthalmic care, keratoplasty, treatment of corneal diseases, transplantation, eye bank.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Konstantinova PI, Kochorova LV, Klyukovkin KS, Antonova AV, Kustov IS. **Current approaches in providing medical care for patients with corneal diseases in a large city.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(4):63-67. doi: 10.35693/2500-1388-20201-6-4-63-67

Information about authors

Polina I. Konstantinova – postgraduate student, Department of Public Health and Healthcare service economics and management. ORCID: 0000-0002-8448-7228

E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com

Larisa V. Kochorova – PhD, Professor, Department of Public Health and Healthcare service economics and management. ORCID: 0000-0002-9016-8602

E-mail: larisakochorova@yandex.ru

Konstantin S. Klyukovkin – PhD, Professor, Department of Public Health and Healthcare service economics and management. ORCID: 0000-0001-7536-4421

E-mail: klyukovkin@mail.ru

Anastasiya V. Antonova – ophthalmic surgeon of Ophthalmology department. ORCID: 0000-0002-2639-2765

E-mail: dr.antonova.av@gmail.com

Ilya S. Kustov – 6th year student. E-mail: il-kust@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-4575-9163

Corresponding Author

Polina I. Konstantinova

Address: L'va Tolstogo st. 6–8, Saint Petersburg, Russia, 197022.

E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com

Received: 20.04.2021

Revision Received: 21.06.2021

Accepted: 10.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Значимость заболеваний роговицы в структуре болезней органа зрения зачастую недооценивается. Широкий спектр нозологических форм требует вариативности лечебных подходов, и, хотя большая их часть представлена терапевтическими методами, также нередко используются хирургические способы лечения этой патологии. Операции по пересадке роговицы (кератопластика) являются эффективным методом реабилитации пациентов. Он требует от хирурга высокого уровня мануальных навыков, использования высокотехнологичной аппаратуры и микрохирургических инструментов, а от системы здравоохранения – нормативной базы и наличия тканевых банков. Вопросы донорства и пересадки тканей, используемых при кератопластике, затрагивают законодательные и правовые сферы, определяют основные проблемы развития этого направления офтальмологии.

Все варианты кератопластики предполагают пересадку трупного материала. Используют или цельную роговицу, или ее отдельные слои, но в обоих случаях материал прежде всего нужно получить от донора.

Вопросы правового регулирования трансплантации органов и тканей уже долгое время являются объектом

активного обсуждения специалистами здравоохранения. Вызвано это в первую очередь несовершенством законодательства, создающим препятствия для и без того сложной работы врачей-трансплантологов и других специалистов, занимающихся пересадкой тканей, в том числе и офтальмохирургов.

В настоящее время посмертное донорство в России регулируется несколькими нормативно-правовыми актами. Прежде всего это Федеральный закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Закон РФ № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека»; Федеральный закон № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле»; Постановление Правительства РФ № 950 «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» и некоторые другие.

Главный трансплантолог Минздрава России С.В. Готье выделяет три блока проблем нормативно-правового регулирования отрасли: доступ медицинских организаций к осуществлению деятельности в области донорства и трансплантации органов, осуществление

деятельности в области донорства и трансплантации органов, управление в области донорства и трансплантации органов. Сергей Владимирович делает акцент именно на трансплантации органов, а не тканей, отмечая, что вопросами пересадки и трансплантации тканей чаще занимаются врачи-офтальмологи, которые пересаживают фрагменты глазного яблока [1].

Немаловажным аспектом донорства органов и тканей является конфликт частных интересов донора или его родственников и публичных интересов общества. Юридическая модель презумпции согласия приобрела широкое распространение в Российской Федерации, Венгрии, Австрии, Чехии и Испании [2].

Презумпция согласия предполагает наличие у граждан права на отказ от посмертного донорства органов и тканей. Де-факто это право не может быть реализовано в силу следующих причин. Во-первых, еще не определен порядок прижизненного волеизъявления гражданина о несогласии на изъятие органов и (или) тканей, в котором при жизни гражданин должен выразить свое волеизъявление о несогласии на изъятие органов и (или) тканей. Во-вторых, не определен полномочный представитель государственной власти, который осуществлял бы учет мнений граждан на изъятие у них или их родственников органов и (или) тканей. И, наконец, в-третьих, население недостаточно осведомлено о своих правах в сфере трансплантологии [3].

Несмотря на, казалось бы, активную законодательную работу в сфере медицинского права, начатую в 1992 году, принятые нормативно-правовые акты не только не решают существующие проблемы, но и порождают новые. Эффективная нормативно-правовая база наряду с формированием позитивного общественного мнения по вопросам трансплантации являются необходимым фундаментом для продуктивной работы специалистов в области кератопластики. Данный метод лечения заболеваний роговицы стал доступен лишь благодаря успехам в развитии микрохирургических техник и инструментария. Важный аспект заключается и в том, что, прежде чем пересадить роговицу, следует определенным образом изъять ее от донора в комплексе со всем глазом, оценить ее жизнеспособность и трансплантабельность, доставить к месту проведения операции и подготовить роговицу или ее фрагмент к пересадке. Для осуществления этих задач по всему миру функционируют глазные банки.

Глазной банк – учреждение, целью которого является поиск, заготовка, хранение и распределение тканей глазного яблока, изъятых у донора-трупа, для трансплантации [4]. С момента основания первого глазного банка прошло уже более 70 лет, и с тех пор технологии, используемые для заготовки и хранения глаз, а также логистика полученного донорского материала претерпели существенные изменения.

В Европе и США сформулированы стандарты и требования к квалификации персонала глазных банков, а также созданы различные образовательные программы на базе Американской Ассоциации Глазных Банков.

Совместное развитие глазных банков и хирургии роговицы дает многим пациентам надежду на

возвращение утраченного зрения. Лишь в 2019 году в США была проведена 85 601 пересадка роговицы, а за все время существования Американской Ассоциации Глазных Банков было выполнено более двух миллионов подобных операций [5]. В России такие объемы пока недостижимы, но мы движемся в правильном направлении.

■ ЦЕЛЬ

Проанализировать особенности организации оказания специализированной офтальмологической медицинской помощи пациентам с заболеваниями роговицы на примере Санкт-Петербурга.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе крупнейшего офтальмологического стационара Санкт-Петербурга – СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2». На сегодняшний день больница является безусловным лидером по количеству прооперированных пациентов с болезнями органа зрения. Офтальмологические отделения больницы являются самым мощным (250 коек) коечным фондом города и несут основную нагрузку по оказанию офтальмологической помощи населению в рамках обязательного медицинского страхования. Для оценки показателей была выполнена выкопировка данных на специально разработанные карты из официальных отчетных форм и медицинских карт стационарного больного в динамике за 5 лет о пациентах с заболеваниями роговицы, пролеченных в стационарах Санкт-Петербурга. Для анализа характеристики больных сплошным методом наблюдения были изучены сведения о 2200 пациентах, госпитализированных в крупные офтальмологические стационары города. Для выявления основных проблем было проведено анкетирование 840 врачей-офтальмологов.

Полученные эмпирические данные были статистически обработаны с расчетом показателей динамического ряда, экстенсивных и интенсивных показателей. Для оценки статистической значимости различий показателей в различные годы исследуемого периода использовался t-критерий Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ официальных статистических данных показал, что с 2015 по 2019 год в Санкт-Петербурге отмечался незначительный (0,3%) рост частоты госпитализаций в медицинские организации города пациентов с заболеваниями глаза и его придаточного аппарата, с 32 905 случаев в 2015 году (6,3 на 1000 населения) до 35 947 случаев в 2019 году (6,6 на 1000 населения). При этом число офтальмологических коек, развернутых в Санкт-Петербурге на конец 2019 года, составило 415.

Особого внимания требует анализ пациентов, госпитализированных по поводу заболеваний роговицы. С этой целью были приведены данные из годовых отчетов за последние пять лет о количестве пациентов с той или иной нозологической формой заболевания (таблица 1).

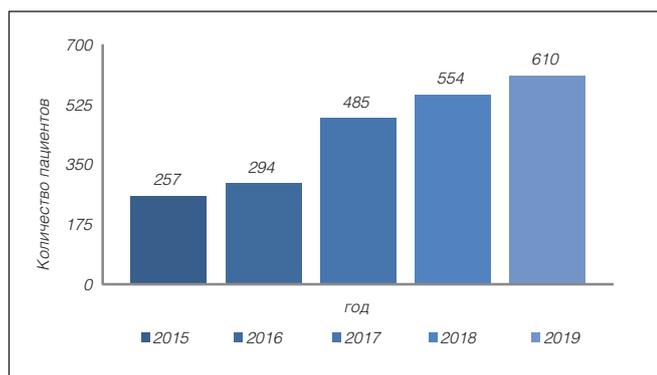


Рисунок 1. Динамика количества госпитализированных пациентов с заболеваниями роговицы в период с 2015 по 2019 год.

Figure 1. Dynamics of the number of hospitalized patients with corneal disorders in the period from 2015 to 2019.

Наибольший удельный вес в представленной структуре занимают различные формы кератита. Так, в 2015 году его доля составила 44,7%, а в 2019 году – 47,5% ($t < 2$). Второе место занимает язва роговицы, в 2015 году среди других патологий она составила 29,8%, а

Диагноз по МКБ-10	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
H16.0 Язва роговицы	82	95	139	170	175
H16.1 Др. поверхностные кератиты без конъюнктивита	5	10	14	24	16
H16.2 Кератоконъюнктивит	5	4	2	2	3
H16.3 Интерстициальный (стромальный) и глубокий кератит	6	5	1	1	1
H16.4 Неоваскуляризация роговицы	0	0	18	10	5
H16.8 Др. формы кератита	14	11	21	10	22
H16.9 Кератит неуточненный	90	104	165	226	251
H17.8 Др. рубцы и помутнения роговицы	1	7	12	31	31
H17.9 Рубцы и помутнения роговицы неуточненные	0	1	1	0	0
H18.1 Буллезная кератопатия	0	2	1	1	0
H18.2 Др. отеки роговицы	2	3	2	0	3
H18.3 Изменения оболочек роговицы	3	5	4	2	6
H18.4 Дегенерация роговицы	10	18	32	29	36
H18.5 Наследственные дистрофии роговицы	26	9	7	6	11
H18.6 Кератоконус	3	5	5	10	12
H18.7 Др. деформации роговой оболочки	0	2	0	1	0
H18.8 Др. уточненные болезни роговицы	10	13	61	31	38

Таблица 1. Количество госпитализированных пациентов с различными заболеваниями роговицы в период с 2015 по 2019 год

Table 1. The number of hospitalized patients with various disorders of the cornea in the period from 2015 to 2019

в 2019 году – 28,7% ($t < 2$). Это может свидетельствовать о равномерном распределении удельного веса пациентов с этими нозологическими формами за изученный период времени. Другие перечисленные выше патологические состояния роговицы занимают значительно меньшие доли.

Как видно из абсолютных чисел, наблюдается тенденция к росту числа пациентов по большинству нозологий за 5 лет при сохранении числа среднегодовых коек на одном уровне, это может быть связано с увеличением оборота койки, а также с уменьшением показателя средней длительности госпитализации (**рисунок 1**).

Практикующие офтальмологи отмечают, что рост данного вида патологии также обусловлен возрастающей популярностью рефракционных операций (фото-рефракционная кератопластика, LASIK) и ношения контактных линз среди населения.

Как известно, многие заболевания роговицы нуждаются лишь в консервативном лечении, однако не стоит забывать о тех ситуациях, когда требуется выполнение той или иной операции на роговице в зависимости от конкретного клинического случая.

Динамика количества выполненных на роговице хирургических вмешательств была проанализирована отдельно (**таблица 2**).

В период с 2015 по 2019 год отмечался существенный рост выполненных хирургических вмешательств по пластике роговицы (увеличение с 57 до 135 операций). Под термином «пластика роговицы» рассматриваются следующие виды хирургических вмешательств: аутоконъюнктиволастика, аутоконъюнктивотеноно-пластика, покрытие дефектов роговицы амнионом, силиковысушенной роговицей, а также покрытие с применением пористого тетрафторэтилена. Данный вид хирургических вмешательств применяется в основном с тектонической целью по неотложным показаниям при нарушении целостности роговицы или угрозе ее перфорации и не подразумевает восстановления оптических свойств роговицы. Кроме того, с 2017 года в Санкт-Петербурге уже в четырех стационарах города выполняются операции с использованием донорского материала, что, безусловно, увеличивает шансы пациентов на восстановление утраченных зрительных функций. За 2019 год в Санкт-Петербурге было выполнено 484 кератопластики, в том числе 219 с применением ВМП.

Врачи-офтальмологи обращают внимание на то, что качественное выполнение кератопластики требует соответствующего технического оснащения, наличия донорского материала и высокой квалификации хирургов.

Анкетирование специалистов выявило наличие следующих проблем: недоступность выполнения кератопластики в регионах (28,6 на 100 опрошенных), несовершенство нормативно-правовой базы по трансплантации роговицы (26,2 на 100 опрошенных), длительные сроки ожидания операции пациентами (22,6 на 100 опрошенных), отсутствие оснащения медицинской организации современным медицинским оборудованием (20,2 на 100 опрошенных) и недостаточное количество квот на операции (20,2 на 100 опрошенных).

Год	Вид хирургического вмешательства			
	Пластика роговицы		Сквозная кератопластика	
	Количество операций	Темп прироста (убыли), %	Количество операций	Темп прироста (убыли), %
2015	57	-	0	-
2016	72	26,3%	0	-
2017	101	40,3%	60	-
2018	130	28,7%	62	3%
2019	135	3,8%	51	-18%

Таблица 2. Динамика количества хирургических вмешательств на роговице в период с 2015 по 2019 год
Table 2. Dynamics of the number of corneal surgeries in the period from 2015 to 2019

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из ведущих задач отечественного здравоохранения в последние годы остается обеспечение доступности специализированной офтальмологической медицинской помощи [6]. Анализ особенностей госпитализации пациентов с заболеваниями роговицы в офтальмологический стационар такого крупного города, как Санкт-Петербург, показал, что потребность в оказании помощи пациентам данного профиля за последние годы не уменьшается. При этом отмечается, что в рамках нынешней законодательной базы при лицензировании учреждения, планирующего осуществлять трансплантацию по профилю «офтальмология», зачастую предъявляются чрезмерные требования к оснащению и штату специалистов, которые необходимы для проведения трансплантации органов, но излишни при трансплантации тканей. В связи с этим выдвигаются предложения по изменению порядков лицензирования таких медицинских организаций и использованию с этой целью порядков оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология».

Для дальнейшего развития специализированной офтальмологической медицинской помощи необходимо

создание глазного банка в структуре учреждения, что позволит значительно увеличить доступность кератопластики и сократить сроки ее ожидания.

Предполагается, что совершенствование организации работы офтальмологических стационаров и создание на их базе достаточного количества глазных банков позволят в будущем достичь желаемых показателей по выполнению кератопластики в Российской Федерации, что поможет существенно снизить уровень инвалидности по зрению от заболеваний роговицы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних пяти лет отмечено существенное увеличение госпитализированных пациентов с заболеваниями роговицы, многие из которых требуют хирургического лечения, в том числе выполнения сквозной кератопластики.

Наличие необходимого количества донорского материала позволит сократить сроки ожидания специализированной офтальмологической медицинской помощи пациентами и создать условия для их удовлетворенности оказанной медицинской помощью. Вместе с тем большой проблемой до сих пор остается несовершенство нормативно-правовой базы в сфере трансплантации органов и тканей, а также скептическое отношение общества к посмертному донорству. Органам управления здравоохранением при разработке решений, направленных на повышение доступности и качества специализированной офтальмологической помощи пациентам с заболеваниями роговицы, следует обратить внимание на необходимость создания глазных банков в целях снабжения населения необходимым количеством донорских роговиц и создания условий для бесперебойной работы врачей-офтальмологов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Got'e SV, Homjakov SM. Problems of application of certain legal norms in transplant practice and ways to solve them. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(3):6–15. (In Russ.). [Готье С.В., Хомяков С.М. Проблемы применения отдельных правовых норм в трансплантологической практике и пути их решения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(3):6–15]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-3-6-15
2. Romanov SV, Abaeva OP. Presumption of consent for posthumous donation or requested donor consent: analysis of the experience of foreign countries. In: *Effective Management in Healthcare: Innovation Strategies*. Saratov, 2018:166–169. (In Russ.). [Романов С.В., Абаева О.П. Презумпция согласия на посмертное донорство или испрошенное согласие донора: анализ опыта зарубежных стран. В кн.: *Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций*. Саратов, 2018:166–169]. eLIBRARY ID: 37333244
3. Prohorenko DV. Problems of implementing the "opting (or contracting) out" model (presumption of consent) for seizure of cadaver organs and (or) tissues in the Russian Federation. *Journal of Constitutional Justice*. 2017;3:23–28. (In Russ.). [Прохоренко Д.В. Проблемы реализации модели «opting (or contracting) out» (презумпции согласия) на изъятие трупных органов и (или) тканей в Российской Федерации. *Журнал конституционного правосудия*. 2017;3:23–28].
4. [Online resource: Eye Bank] (In Russ.). URL: http://www.mntk.ru/mntk-moscow/Scientific-units/biology/glaznoy_bank/ The link is active on 09.07.2020 [Электронный ресурс: Глазной банк] URL: http://www.mntk.ru/mntk-moscow/Scientific-units/biology/glaznoy_bank/ Ссылка активна на 09.07.2020
5. Eye banking statistical report. URL: <https://restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/> Ссылка активна на: 09.06.2020
6. Vishnjakov NI, Kochorova LV, Nikitina OG. Revisiting availability improvement of medical preventive services for patients of ophthalmologist. *Preventive and clinical medicine*. 2016;2(59):26–30. (In Russ.). [Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Никитина О.Г. К вопросу повышения доступности профилактических медицинских услуг для пациентов врача-офтальмолога. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2016;2(59):26–30].

УДК 615.038

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-68-72

Диуретическая активность густого экстракта и флавоноидов плодов лабазника вязолистного *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim.

В.А. Куркин, К.Н. Сазанова, С.Х. Шарипова, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев,
Е.П. Гладунова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – сравнительное изучение диуретической активности густого экстракта плодов лабазника вязолистного, а также флавоноидов спиреозида и кверцетина, выделенных из плодов лабазника вязолистного методом колоночной хроматографии.

Материал и методы. Густой экстракт был получен путем экстракции плодов лабазника вязолистного 70% этиловым спиртом с последующим упариванием под вакуумом. Спиреозид и кверцетин были выделены из плодов лабазника вязолистного методом колоночной хроматографии с последующей очисткой путем перекристаллизации. Идентификацию выделенных флавоноидов осуществляли с использованием 1Н-ЯМР- и 13С-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии, различных химических превращений, тонкослойной хроматографии. Густой экстракт плодов лабазника вязолистного, а также флавоноиды спиреозид и кверцетин были исследованы на диуретическую активность на белых беспородных крысах.

Результаты. Густой экстракт лабазника в дозе 50 мг/кг существенно увеличивает диурез за 4 и 24 часа. При этом достоверная диуретическая активность для спиреозида обнаружена только в дозе 10 мг/кг в опыте, при исследовании диуреза за 4 и 24 часа опыта. Кверцетин в дозе 5 мг/кг увеличивает суточный диурез лабораторных животных.

Заключение. Густой экстракт плодов лабазника вязолистного проявляет диуретическую активность в дозе 50 мг/кг за 4 и 24 часа эксперимента. Спиреозид обладает диуретической активностью в дозе 10 мг/кг за 4 и 24 часа эксперимента. Кверцетин в дозе 5 мг/кг обладает способностью увеличивать диурез за 24 часа опыта. Плоды лабазника вязолистного являются перспективным источником лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лабазник вязолистный, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., флавоноиды, спиреозид, кверцетин, диуретическая активность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Куркин В.А., Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Гладунова Е.П. Диуретическая активность густого экстракта и флавоноидов плодов лабазника вязолистного *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim. Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):68-72. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-68-72

Сведения об авторах

Куркин В.А. – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

ORCID: 0000-0002-7513-9352

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Сазанова К.Н. – канд. фарм. наук, ассистент кафедры управления и экономики фармации.

ORCID: 0000-0002-4287-8386

E-mail: kse-sazanova@yandex.ru

Шарипова С.Х. – канд. хим. наук, доцент,

доцент кафедры химии.

ORCID: 0000-0002-6532-4749

E-mail: safiya49@mail.ru

Зайцева Е.Н. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии.

ORCID: 0000-0001-5689-2077

E-mail: 13zen31@mail.ru

Дубищев А.В. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии.

ORCID: 00000003-2597-0815

E-mail: a.v.dubischev@samsmu.ru

Гладунова Е.П. – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации.

ORCID: 0000-0002-8137-7197

E-mail: epg87@mail.ru

Автор для переписки

Куркин Владимир Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет; ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

ТХС – тонкослойная хроматография

Рукопись получена: 02.04.2021

Рецензия получена: 20.05.2021

Решение о публикации принято: 24.07.2021

Diuretic activity of thick extract and flavonoids of fruits of the *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim.

Vladimir A. Kurkin, Kseniya N. Sazanova, Safiya Kh. Sharipova, Elena N. Zaitceva, Aleksei V. Dubishchev, Elena P. Gladunova
Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – comparative study of the diuretic activity of a thick extract of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. fruits and flavonoids spiroside and quercetin isolated from *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. fruits by column chromatography.

Material and methods. The extractum spissum was obtained by extracting the fruits of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. using 70% ethyl alcohol, followed by vacuum evaporation. Spiroside and quercetin were isolated from the fruits of meadowsweet by the method of column chromatography with further purification by recrystallization. The isolated flavonoids were identified using ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy, mass spectrometry, UV spectroscopy, several chemical transformations, and thin-layer chromatography. The thick extract from the fruits of meadowsweet, and also flavonoids spiroside and quercetin were investigated for diuretic activity in albino rats.

Results. The thick extract of the fruits of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. at a dose of 50 mg/kg significantly increases diuresis for 4 and 24 hours. At the same time, significant diuretic activity of spiroside was detected only at a dose of 10 mg/kg in the experiment, when diuresis was studied for 4 and 24 hours. Quercetin at a dose of 5 mg/kg increases the daily diuresis of laboratory animals.

Conclusion. A extractum spissum of the fruits of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. shows diuretic activity at a dose of 50 mg/kg for 4 and 24 hours of the experiment. Spiroside has diuretic activity at a dose of 10 mg/kg for 4 and 24 hours of the experiment. Quercetin at a dose of 5 mg/kg has the ability to increase diuresis for 24 hours of the experiment. The fruits of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. appear to be a promising source of medicines.

Keywords: meadowsweet, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flavonoids, spiroside, quercetin, diuretic activity.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kurkin VA, Sazanova KN, Sharipova SKh, Zaitceva EN, Dubishchev AV, Gladunova EP. **Diuretic activity of thick extract and flavonoids of fruits of the *Filipendula Ulmaria* (L.) Maxim.** *Science & Innovations in Medicine*. 2021;6(4):68-72. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-68-72

Information about authors

Vladimir A. Kurkin – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with botany and the basics of phytotherapy.

ORCID: 0000-0002-7513-9352

E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru

Kseniya N. Sazanova – PhD, assistant of the Department of Management and economics of pharmacy.

ORCID: 0000-0002-4287-8386

E-mail: kse-sazanova@yandex.ru

Safiya Kh. Sharipova – PhD, Associate professor, Department of Chemistry. ORCID: 0000-0002-6532-4749

E-mail: safiya49@mail.ru

Elena N. Zaitceva – PhD, Associate professor, Head of the Department of pharmacology.

ORCID: 0000-0001-5689-2077

E-mail: 13zen31@mail.ru

Aleksei V. Dubishchev – PhD, Professor of the Department of Pharmacology. ORCID: 00000003-2597-0815

E-mail: a.v.dubishchev@samsmu.ru

Elena P. Gladunova – PhD, Professor of the Department of Management and economics of pharmacy.

ORCID: 0000-0002-8137-7197

E-mail: epg87@mail.ru

Corresponding Author

Vladimir A. Kurkin

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru

Received: 02.04.2021

Revision Received: 20.05.2021

Accepted: 24.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (семейство розоцветные – *Rosaceae*) широко распространен в европейской части России и Сибири (рисунок 1) [1]. Для экстракционных препаратов цветков, листьев и травы лабазника вязолистного, а также выделенных из данного сырья флавоноидов описаны ноотропные, гепатопротекторные, антиоксидантные антимикробные и противовоспалительные свойства [2–11]. Надземная часть данного растения богата разнообразными биологически активными соединениями, среди которых преобладают фенольные соединения (простые фенолы, фенилпропаноиды, флавоноиды, дубильные вещества), сапонины и другие вещества [2–5, 8–10]. На наш взгляд, перспективным видом лекарственного растительного сырья являются также плоды лабазника вязолистного, содержащие богатый набор биологически активных соединений, среди которых наибольший интерес представляют флавоноиды [11].

Так, для препаратов плодов лабазника вязолистного описаны антимикробные свойства и противовоспалительная активность [12, 13]. Водные и водно-спиртовые (на 40% и 70% спирте этиловом) извлечения из плодов и травы лабазника вязолистного и лабазника

шестилепестного активны в отношении микроорганизмов: *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [12, 13]. Выявлено, что широким спектром бактерицидной активности обладает водно-спиртовое извлечение (1:5) на 70% спирте этиловом из плодов лабазника вязолистного, с максимальной активностью в отношении грамположительной бактерии *Bacillus cereus* [12].

При этом некоторые биологически активные соединения, относящиеся к простым фенольным соединениям и сапонидам, содержащиеся в сырье лабазника вязолистного, могут вызывать задержку жидкости в организме, осложняющую лечение [12].

В этой связи актуальным в плане обоснования безопасного применения препаратов лабазника вязолистного является сравнительное изучение влияния на выделительную систему густого экстракта из плодов лабазника вязолистного, а также индивидуальных веществ, выделенных из исследуемого растительного сырья.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования являлось сравнительное изучение диуретической активности густого экстракта плодов лабазника вязолистного и индивидуальных веществ (флавоноидов спироозида и кверцетина),

выделенных из плодов лабазника вязолистного методом колоночной хроматографии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Плоды лабазника вязолистного заготовлены и высушены в 2019 году в Самарской области (поселок Алексеевка). Видовую специфичность изучаемого вида лабазника подтверждали с помощью определителей Среднего Поволжья РФ.

В лабораторных условиях было получено водно-спиртовое извлечение (1:5) на основе 70% этилового спирта из плодов лабазника вязолистного, после чего из него путем упаривания под вакуумом получили густой экстракт. Спиреозид и кверцетин были выделены из плодов лабазника вязолистного методом колоночной хроматографии, с последующей очисткой путем перекристаллизации.

950 мл водно-спиртового извлечения (1:5) из плодов лабазника вязолистного для проведения колоночной хроматографии упарили в роторном вакуумном испарителе до 100 мл. Полученное в результате упаривания концентрированное извлечение наносили на сорбент — силикагель L 40/100, затем полученную пробу высушивали. Навеска сорбента для пробы — 60,0 г (30% от массы сырья). Такое же количество сорбента отмеривали для колоночной хроматографии.

Высушенный порошок с пробой (сухой экстракт + силикагель) наносили на слой силикагеля (диаметр — 8 см, высота — 6 см), сформированный в виде взвеси в хлороформе. Колонку последовательно элюировали хлороформом и смесями хлороформ — спирт этиловый и спирт этиловый — вода в различных соотношениях.

Полученные в результате элюирования фракции собирали в маркированные емкости и упаривали в вакуумном испарителе до объема примерно 5–10 мл. Полученные концентрированные фракции переносили в пенициллиновые флаконы и затем подвергали дальнейшему исследованию.

Контроль за ходом элюирования проводили визуально (по интенсивности окраски раствора), а также с использованием метода ТСХ. На хроматографическую пластинку «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», предварительно активированную в сушильном шкафу при 105°C, капилляром наносили образцы концентрированных фракций. Разделение проводили в системе растворителей хлороформ — спирт этиловый — вода (в соотношении 26:16:3). После прохождения фронтом примерно 7–8 см пластинку вынимали, высушивали и просматривали в УФ-свете при длине волны 366 нм и 254 нм.

Идентификация выделенных веществ осуществлялась с помощью ¹H-ЯМР- и ¹³C-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии, различных химических превращений, ТСХ.

Изучение диуретической активности проводили в хроническом эксперименте на белых беспородных крысах обоего пола с массой от 200 до 250 г [14]. Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе. Все животные были разделены на группы. В каждой группе было 10 опытных животных. В день эксперимента животным однократно внутривенно



Рисунок 1. Лабазник вязолистный (надземная часть).
Figure 1. *Filipendula ulmaria* (aerial part).

при помощи зонда вводили препараты веществ и водную нагрузку в объеме 3% от массы тела, после чего животных помещали в обменные клетки на сутки. Собирались 4-часовые и 24-часовые порции мочи. Препаратом сравнения в 4-часовом эксперименте был выбран фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг, а в 24-часовом опыте — гипотиазид в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг.

Полученные в результате всех исследований данные обрабатывали статистически по критерию Манна — Уитни. Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований из плодов лабазника вязолистного впервые выделены флавоноиды 1 и 2, идентифицированные на основании данных ¹H-ЯМР-, ¹³C-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, УФ-спектроскопии, а также различных химических превращений как спиреозид (4'-О-β-D-глюкопиранозид кверцетина) и кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавоноид) соответственно (**рисунок 2**).

Хроматографический профиль флавоноидов 1 и 2, а также веществ водно-спиртового извлечения (1:5) из плодов лабазника вязолистного представлен на **рисунок 3**. Физико-химические и спектральные свойства

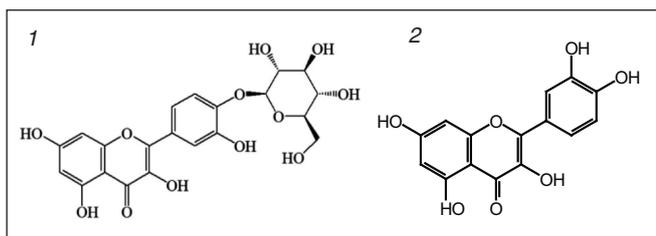


Рисунок 2. Химические формулы флавоноидов лабазника вязолистного: 1 – спиреозид; 2 – кверцетин.

Figure 2. The chemical structures of flavonoids of *Filipendula ulmaria*: 1 – spireoside; 2 – quercetin.

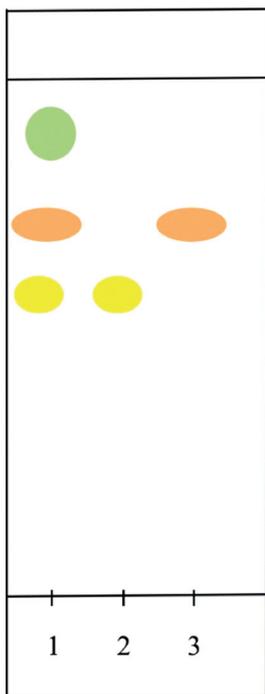


Рисунок 3. Хроматографический профиль веществ в видимом свете: 1 – водно-спиртовое извлечение (1:5) из плодов лабазника вязолистного; 2 – спиреозид; 3 – кверцетин.

Figure 3. The chromatographic profile of substances in the visible light: 1 – water-alcohol extraction (1:5) from the fruits of *Filipendula ulmaria*; 2 – spireoside; 3 – quercetin.

выделенных из плодов лабазника вязолистного представлены в **таблице 1**.

Флавоноиды 1 и 2 (таблица 1) были исследованы на диуретическую активность: кверцетин в дозе 5 мг/кг, спиреозид в дозе 1, 5 и 10 мг/кг. Параллельно изучался густой экстракт из плодов лабазника вязолистного в дозе 50 мг/кг. Для исследования фармакологической активности в качестве препаратов сравнения были использованы препараты фуросемид (лазикс) (раствор для внутривенного введения, производство «Санofi Индия Лимитед», Индия, серия 0418042) и гипотиазид (таблетки 25 мг №20, Sanofi Aventis, Индия, серия CV005).

Результаты исследования диуретического действия густого экстракта из плодов лабазника вязолистного и индивидуальных веществ, выделенных из сырья данного растения, представлены в **таблице 2**.

Следует отметить, что густой экстракт лабазника в дозе 50 мг/кг существенно увеличивает диурез за 4 часа на 36% и за 24 часа на 58%. При этом достоверная диуретическая активность для спиреозида обнаружена только в дозе 10 мг/кг в опыте, при исследовании диуреза за 4 и 24 часа опыта. Происходит увеличение диуреза на 54% и 45% соответственно, что превышает аналогичный показатель для фуросемида в дозе 1 мг/кг (увеличение действия на 23%) и гипотиазида в дозе

№ п/п	Название вещества	Физико-химические и спектральные свойства веществ
1	Спиреозид	4'-O-β-D-глюкопиранозид кверцетина. Светло-желтое кристаллическое вещество состава C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂ с т. пл. 228-230°C (водный спирт). УФ-спектры: λ _{max} EtOH 260 нм, 274 нм (пл), 372 нм; + NaOAc 276 нм, 384 нм; + NaOAc + H ₃ BO ₃ 276 нм, 384 нм; +A1C1 ₃ 265 нм, 274, 424 нм; +A1C1 ₃ + HCl 265 нм, 274, 424 нм. ¹ H-ЯМР-спектр: (300 МГц, DMSO-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 12,39 (1H, с, 5-OH), 9,50 (1H, с, 7-OH), 9,03 (1H, с, 3-OH), 7,68 (1H, д, 2,5 Гц, H-2'), 7,63 (1H, дд, 2,5 и 9 Гц, H-6'), 7,24 (1H, д, 9 Гц, H-5'), 6,43 (1H, д, 2,5 Гц, H-8), 6,20 (1H, д, 2,5 Гц, H-6), 4,86 (1H, д, 7 Гц, H-1'' глюкозы), 3,2-4,7 (м, 6H глюкозы). ¹³ C-ЯМР спектр (126,76 МГц, DMSO-d ₆ , δС, м.д.): C-4 (176,05), C-7 (164,09), C-5 (160,73), C-9 (156,26), C-2 (156,26), C-4' (146,79), C-3' (148,38), C-3 (136,41), C-1' (125,16), C-6' (121,97), C-2' (115,68), C-5' (115,28), C-10 (103,92), C-1'' глюкозы (101,40), C-8 (98,28), C-6 (93,53), C-3'' (77,28), C-4'' (75,97), C-5'' (75,84), C-2'' (73,28), C-6'' (60,76). Масс-спектр: (HR-ESI-MS, 180 °С, m/z): m/z 465,1017 [M + H] ⁺ , m/z 487,0836 [M + Na] ⁺ , m/z 503,0552 [M + K] ⁺ .
2	Кверцетин	3,5,7,3',4'-Пентагидроксифлавонон. Желтое кристаллическое вещество состава C ₁₅ H ₁₀ O ₇ с т.пл. 314-315°C (водный спирт). УФ-спектры: λ _{max} EtOH 257 нм, 268 нм (пл), 375 нм; + NaOAc 273 нм, 386 нм; + NaOAc + H ₃ BO ₃ 273 нм, 390 нм; +A1C1 ₃ 273, 405 нм; +A1C1 ₃ + HCl 270 нм, 401 нм. ¹ H-ЯМР-спектр: (300 МГц, DMSO-d ₆ , δ, м.д., J/Гц): 12,63 (1H, с, 5-OH), 10,78 (1H, с, 7-OH), 9,60 (1H, с, 3-OH), 9,32 (2H, уш. с, 3'- и 4'-OH), 7,67 (1H, д, 2,5 Гц, H-2'), 7,53 (1H, дд, 2,5 и 9 Гц, H-6'), 6,84 (1H, д, 9 Гц, H-5'), 6,38 (1H, д, 2,5 Гц, H-8), 6,17 (1H, д, 2,5 Гц, H-6). ¹³ C-ЯМР спектр (126,76 МГц, DMSO-d ₆ , δС, м.д.): C-4 (175,86), C-7 (163,91), C-5 (160,77), C-9 (156,15), C-2 (156,15), C-3' (147,72), C-4' (146,08), C-3 (135,72), C-1' (121,98), C-6' (120,01), C-2' (115,76), C-5' (115,63), C-10 (103,03), C-8 (98,21), C-6 (93,39). Масс-спектр (EI-MS, 70 eV, 200 °С, m/z, %): M ⁺ 302 (100%), 153 (27%), 137 (15 %).

Таблица 1. Физико-химические и спектральные свойства флавоноидов, выделенных из плодов лабазника вязолистного

Table 1. The physical, chemical and spectral properties of flavonoids isolated from the fruits of *Filipendula ulmaria*

20 мг/кг (увеличение действия на 40%). Другие дозы этого препарата достоверных изменений не показали. Кверцетин в дозе 5 мг/кг увеличивает суточный диурез за 24 часа на 30%, не превышая действие гипотиазида в дозе 20 мг/кг (увеличение действия на 40%).

№ п/п	Препарат, доза	Результат	
		4 часа	24 часа
1	Контроль – вода	1,17±0,12	2,00±0,15
2	Густой экстракт плодов лабазника вязолистного, 50 мг/кг	1,59±0,12*	3,16±0,24**
3	Спиреозид, 1 мг/кг	1,32±0,13	2,14±0,21
4	Спиреозид, 5 мг/кг	1,05±0,10	2,10±0,15
5	Спиреозид, 10 мг/кг	1,80±0,13*	2,90±0,15*
6	Кверцетин, 5 мг/кг	1,52±0,11	3,67±0,13*
7	Фуросемид, 1 мг/кг	1,44±0,07*	-
8	Гипотиазид, 20 мг/кг	-	2,80±0,14*

* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,05;

** – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду, p<0,01.

Таблица 2. Результаты исследования диуретической активности веществ и густого экстракта лабазника вязолистного

Table 2. The results of the study of the diuretic activity of the substances and the thick extract from the fruits of *Filipendula ulmaria*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Густой экстракт плодов лабазника вязолистного проявляет диуретическую активность в дозе 50 мг/кг за 4 и 24 часа эксперимента.

2. Спиреозид в дозе 10 мг/кг обладает диуретической активностью за 4 и 24 часа эксперимента, превышая действие фуросемида в дозе 1 мг/кг и гипотиозида в дозе 20 мг/кг.

3. Кверцетин в дозе 5 мг/кг обладает способностью увеличивать диурез за 24 часа опыта, не превышая действие гипотиозида в дозе 20 мг/кг.

4. Диуретическая активность густого экстракта плодов лабазника вязолистного, скорее всего, связана с содержанием в нем флавоноидов, в частности спиреозида и кверцетина.

5. Плоды лабазника вязолистного являются перспективным источником лекарственных препаратов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mayevsky PF. *Flora of the middle zone of the European part of Russia*. М., 2006. (In Russ.). [Маевский П.Ф. *Флора средней полосы европейской части России*. М., 2006].
2. Krasnov EA, Raldugin VA, Avdeeva EYu. Isolation and antioxidant activity of filimarin, a new flavonol glycoside from *Filipendula ulmaria*. *Xhimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2009;43(11):24–25. (In Russ.). [Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Авдеева Е.Ю. Выделение и антиоксидантная активность филимарина – нового флавонольного гликозида из *Filipendula ulmaria*. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(11):24–25]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-11-24-25>
3. Shilova IV, Krasnov EA, Korotkova EI, et al. Antioxidant activity of extracts from *Filipendula ulmaria* aerial parts. *Xhimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2006;40(12):22–24. (In Russ.). [Шилова И.В., Краснов Е.А., Короткова Е.И. и др. Антиоксидантная активность экстрактов надземной части лабазника вязолистного. *Химико-фармацевтический журнал*. 2006;40(12):22–24]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2006-40-12-22-24>
4. Shilova IV, Suslov NI, Provalova NV, et al. Nootropic activity of *Filipendula ulmaria* aerial parts. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2008;4:24–26. (In Russ.). [Шилова И.В., Суслов Н.И., Провалова Н.В. и др. Ноотропная активность экстрактов надземной части лабазника вязолистного. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008;4:24–26].
5. Shilova IV, Suslov NI, Semenov AA, et al. Chemical composition and biologically activity of fractions from the extract of *Filipendula ulmaria*. *Xhimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2009;43(4):7–11. (In Russ.). [Шилова И.В., Суслов Н.И., Семенов А.А. и др. Химический состав и биологическая активность фракций экстракта лабазника вязолистного. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(4):7–11]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-4-7-11>
6. Shilova IV, Khoruzhaya TG, Samylyna IA. Development of composition, technology and standardization tablets with of thick extract of *Filipendula ulmaria*. *Xhimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2013;47(10):41–44. (In Russ.). [Шилова И.В., Хоружая Т.Г., Самылина И.А. Разработка состава, технология и стандартизация таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013;47(10):41–44]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2013-47-10-41-44>
7. Shilova IV, Gereng EA, Zhavoronok TV, et al. Hepatoprotective properties of the extract of meadowsweet. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2010;2:28–32. (In Russ.). [Шилова И.В., Геренг Е.А., Жаворонок Т.В. и др. Гепатопротекторные свойства экстракта лабазника вязолистного. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010;2:28–32].
8. Shilova IV, Samylyna IA, Suslov NI. Standardization of herbs of *Filipendula ulmaria*. *Pharmacy*. 2012;2:19–22. (In Russ.). [Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. Стандартизация травы лабазника вязолистного. *Фармация*. 2012;2:19–22].
9. Shilova IV, Samylyna IA, Suslov NI. *Development of nootropic agents based on plants in Siberia*. Tomsk, 2013. (In Russ.). [Шилова И.В., Самылина И.А., Суслов Н.И. *Разработка ноотропных средств на основе растений Сибири*. Томск, 2013].
10. Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Families *Hydrangeaceae – Haloragaceae*. L.: Science, 1987:45–46. (In Russ.). [Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Hydrangeaceae – Haloragaceae*. Л.: Наука, 1987:45–46].
11. Sokolov NS, Sazanova KN, Sharipova SKh, Ryzhov VM. Chromatographic study of the fruits of labaznik vyazolistnogo (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) and the six-leaved laburnum (*Filipendula hexapetala* Gilib.). In: *Modern problems of pharmacognosy*. Samara, 2017:123–127. (In Russ.). [Соколов Н.С., Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Рыжов В.М. Хроматографическое исследование плодов лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) и лабазника шестилепестного (*Filipendula hexapetala* Gilib.). В кн.: *Современные проблемы фармакогнозии*. Самара, 2017:123–127].
12. Sazanova KN, Sharipova SKh, Ryzhov VM, et al. Antimicrobial activity of extracts of the fruits of two types of *Filipendula*. *Pharmacy*. 2017;2:47–49. (In Russ.). [Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Рыжов В.М. и др. Антимикробная активность извлечений из плодов двух видов лабазника. *Фармация*. 2017;2:47–49].
13. Sazanova KN, Sharipova SKh, Lyamin AV. Determination of antimicrobial activity of aqueous and hydroalcoholic extracts of the herb of meadowsweet *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula hexapetala* Gilib. *Aspirantskij vestnik Povolzhya*. 2018;5–6:22–26. (In Russ.). [Сазанова К.Н., Шарипова С.Х., Лямин А.В. Определение антимикробной активности водных и водно-спиртовых извлечений из травы лабазника вязолистного и лабазника шестилепестного. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5–6:22–26]. [doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.22-26](https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.22-26)
14. Zaitceva EN. Method for obtaining diuresis in laboratory animals. Patent for invention 2494703 of the Russian Federation No. 2012104057/13; application. 06.02.12; publ. 10.10.13. Inventions. Utility model. 2013;28:11. (In Russ.). [Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных. Патент на изобретение 2494703 РФ № 2012104057/13; заявл. 06.02.12; опубл. 10.10.13. Изобретения. Полезные модели. 2013;28:11].