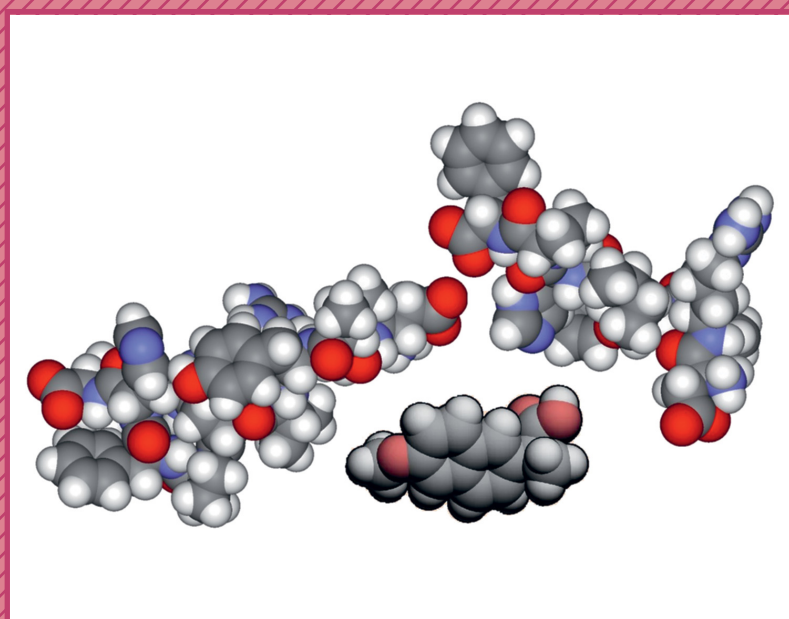


ISSN 2658-6584 (Print)
ISSN 2658-6576 (Online)

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2025
Volume 10
2

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2025, ТОМ 10, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наталья Рафаиловна Карелина — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский медико-социальный институт
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

Кирилл Ленарович Козлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н. профессор,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Александрович Лытаев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Евгеньевна Максимович — д. м. н., профессор,
Гродненский государственный медицинский университет
(г. Гродно, Республика Беларусь)

Александр Тимурович Марьянович — д. б. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Станиславович Медведев — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии
и экологии человека Федерального медико-биологического
агентства (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Галина Львовна Микиртичан — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александр Александрович Миронов — д. б. н., профессор,
Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК
(г. Милан, Италия)

Рецензируемый
научно-практический журнал

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2),

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»
(адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная,
д. 31, к. 2, кв. 53).

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

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

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

Электронная версия

<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Проект-макет: Титова Л.А.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Кривоносилова К.В.
Верстка: Варламова И.Н.

Адрес редакции:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
avas7@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 18. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.
Заказ 62. Дата выхода 08.07.2025.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письменного
разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Российские
биомедицинские исследования»
обязательна.

Игорь Борисович Михайлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Валентин Иванович Николаев — д. м. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Оконенко — д. м. н., профессор,
Новгородский государственный университет
им. Ярослава Мудрого

(г. Великий Новгород, Российская Федерация)

Виктория Олеговна Полякова — профессор РАН, д. б. н.,
профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Геннадьевна Рукша — д. м. н., профессор,
Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
(г. Красноярск, Российская Федерация)

Алевтина Михайловна Савичева — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алла Борисовна Салмина — д. м. н., профессор,
Научный центр неврологии (г. Москва, Российская Федерация)

Акмаль Абдикахарович Сыдилов — д. м. н., профессор,
ректор, Ферганский медицинский институт
общественного здравоохранения
(г. Фергана, Республика Узбекистан)

Мухиддин Сафарович Табаров — д. м. н., профессор,
Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино

(г. Душанбе, Республика Таджикистан)

Леонид Павлович Чурилов — к. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Петр Дмитриевич Шабанов — д. м. н., профессор,
Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2025, VOLUME 10, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

HEAD EDITOR

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

HEAD EDITOR-IN-CHIEF

Natalia R. Karelina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Medical and Social Institute
(Saint Petersburg, Russian Federation)

RESEARCH EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Kirill L. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexei S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University

(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey A. Lytaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalia E. Maksimovich — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Grodno State Medical University
(Grodno, Republic of Belarus)

Alexander T. Maryanovich — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology
and Human Ecology Federal Medical and Biological Agency
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Galina L. Mikirtichan — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexander A. Mironov — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Institute of Molecular Oncology at the FIRK Foundation
(Milan, Italy)

Peer-reviewed scientific and practical journal
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

Founded in 2016 in Saint Petersburg.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric
Medical University" of the Ministry of Health
of the Russian Federation

(Address: 2 Lithuania, Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

NOI Foundation "Healthy Children —
the Future of the Country"

(Address: 31, bldg. 2, apt. 53 Parashyutnaya str.,
Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N ΦC77-74228 November 02, 2018.

*The Journal is in the List of the leading academic
journals and publications of the Supreme
Examination Board (VAK) publishing the results
of doctorate theses (Order N 435-r 15.11.2021).*

The journal is indexed in the Russian Science Citation
Index (RSCI). Agreement on inclusion of the journal
in the RSCI database: N 538-10/2016 dated 06.10.2016,
journal page in the Russian Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014

Electronic version

<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Layout project: Titova L.A.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivososikova K.V.

Layout: Varlamova I.N.

Address for correspondence:

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

Please send articles to:

avas7@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 18. Circulation
100. Distributed for free.

The original layout is made Saint Petersburg State
Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg
194100, Russian Federation.
Order 62. Release date 08.07.2025.

**Full or partial reproduction of materials contained
in this publication is permitted only with
the written permission of the editors.**

**A reference to the journal
"Russian Biomedical Research" is required.**

Igor B. Mihailov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana I. Okonenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Yaroslav the Wise Novgorod State University
(Velikiy Novgorod, Russian Federation)

Valentine I. Nikolaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Victoria O. Polyakova — Professor RAS, Dr. Sci. (Biol.),
Professor, Saint Petersburg Research Institute
of phthisiopulmonology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana G. Ruksha — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk
State Medical University
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

Alevtina M. Savicheva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and
Reproductology named after D.O. Ott
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alla B. Salmina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Neuroscience Research Center (Moscow, Russian Federation)

Akmal A. Sydikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Fergana Medical Institute of Public Health
(Fergana, Republic of Uzbekistan)

Mukhiddin S. Tabarov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino
(Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Leonid P. Churilov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Petr D. Shabanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*К.Г. Буслов, С.Е. Хальчицкий, М.В. Согоян,
С.В. Виссарионов, Ю.В. Комов, Е.Г. Батоцыренова,
И.А. Сраго, В.А. Кашуро, Е.Н. Красникова, Т.Ю. Крецер*

Ассоциация аллельных вариантов комбинированного генетического риска дефицита витамина D с тяжелым идиопатическим сколиозом у российских пациентов 7

*С.В. Круглов, П.В. Пугач, Е.Ю. Калинина,
О.В. Пиминова, В.И. Чулочникова*

Особенности экспериментальных исследований с использованием этанола на самках конвенциональных белых крыс 18

*В.З. Дзеранов, Е.В. Зиновьев,
В.О. Сидельников Фон Эссен*

Эффективность применения препарата меглумина натрия сукцината «Реамберин» для оптимизации послеоперационного обезболивания обожженных после хирургических некрэктоми 24

*Е.В. Разумова, А.С. Ворожейкина, Л.А. Автайкина,
К.Ю. Панькина, А.В. Рыжов, Т.И. Власова*

Роль полиморфизма гена *SIRT1* в развитии нарушений сосудистого тонуса и избыточной массы тела у молодежи 30

ОБЗОРЫ

Л.Ю. Артюх, И.В. Гайворонский, Г.И. Ничипорук

Персистирующее фетальное кровообращение: роль открытого артериального протока (обзор) 41

*М.М. Забежинский, С.С. Пурвеев,
А.А. Кравцова, К.В. Морозова, А.Ю. Пырх*

Роль ренин-ангиотензиновой системы в механизмах развития злокачественных опухолей в свете концепции D. Hanahan и R. Weinberg «Ключевые признаки рака» («The hallmarks of cancer») 50

*Е.В. Соловьева, Н.А. Гапонова,
И.А. Баранов, Д.П. Гладин, Н.С. Козлова*

Этиология саркоидоза: акцент на *Cutibacterium acnes* (обзор литературы) 65

А.А. Кривобок, А.И. Колганов, Т.М. Мурадов

Иммунологическая диагностика и прогнозирование течения рака паренхимы почки (литературный обзор) 76

ORIGINAL PAPERS

*K.G. Buslov, S.E. Khalchitsky, M.V. Sogoyan,
S.V. Vissarionov, Yu.V. Komov, E.G. Batotsyrenova,
I.A. Srago, V.A. Kashuro, E.N. Krasnikova, T.Yu. Kretser*

Association of allelic variants of combined genetic risk of vitamin D deficiency with severe idiopathic scoliosis in Russian patients 7

*S.V. Kruglov, P.V. Pugach, E.Yu. Kalinina,
O.V. Piminova, V.I. Chulochnikova*

Features of experimental studies with use of ethanol on females of conventional white rats 18

*V.Z. Dzeranov, E.V. Zinoviev,
V.O. Sidelnikov Von Essen*

Optimizing effects of meglumine sodium succinate "Reamberin" regarding postoperative anesthesia in burned patients after surgical necrectomy 24

*E.V. Razumova, A.S. Vorozheikina, L.A. Avtaikina,
K.Yu. Pankina, A.V. Ryzhov, T.I. Vlasova*

The role of the *SIRT1* gene polymorphism in the development of vascular tone disorders and overweight in young people 30

REVIEWS

L.Yu. Artyukh, I.V. Gayvoronsky, G.I. Nichiporuk

Persistent fetal circulation: role of the patentus ductus arteriosus (review) 41

*M.M. Zabezhinsky, S.S. Purveev,
A.A. Kravtsova, K.V. Morozova, A.Yu. Pyrkh*









The role of the renin-angiotensin system in malignancy development in the light of the concept of D. Hanahan and R. Weinberg "The hallmarks of cancer" 50

*E.V. Soloveva, N.A. Gaponova,
I.A. Baranov, D.P. Gladin, N.S. Kozlova*

Etiology of sarcoidosis — emphasis on *Cutibacterium acnes* (literature review) 65

A.A. Krivobok, A.I. Kolganov, T.M. Muradov

Immunological diagnostics and prediction of the course of renal parenchyma cancer (literature review) 76

<i>А.Ю. Пырх, Д.П. Гладин, А.Н. Андреева, А.Н. Косова</i>	<i>A.Yu. Pyrh, D.P. Gladin, A.N. Andreeva, A.N. Kosova</i>
Микробиота кожных покровов человека и ее влияние на течение атопического дерматита 84	Skin microbiota and its influence upon the development of atopic dermatitis 84
<i>Ю.С. Александрович, А.Б. Наумов, М.Т. Рысаева, К.В. Пшениснов, В.А. Казиахмедов, И.Е. Горбунов, Л.О. Киселева</i>	<i>Yu.S. Aleksandrovich, A.B. Naumov, M.T. Rysaeva, K.V. Pshenisnov, V.A. Kaziakhmedov, I.E. Gorbunov, L.O. Kiseleva</i>
Экстракорпоральная мембранная оксигенация в клинической практике: обзор литературы 93	Extracorporeal membrane oxygenation in clinical practice: literature review 93
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	 CLINICAL CASE
<i>В.А. Ананенко, А.В. Попов, Е.Н. Фурсова, М.А. Трофимов, А.А. Виноградов</i>	<i>V.A. Ananenko, A.V. Popov, E.N. Fursova, M.A. Trofimov, A.A. Vinogradov</i>
Клинический случай бытового отравления хлором 104	Clinical case of household chlorine poisoning 104
 ЛЕКЦИИ	 LECTURES
<i>Р.В. Кorableв, А.Г. Васильев, С.С. Пюрвеев, Т.В. Брус, А.В. Васильева, А.А. Кравцова, В.А. Евграфов</i>	<i>R.V. Korablev, A.G. Vasiliev, S.S. Pyurveev, T.V. Brus, A.V. Vasilieva, A.A. Kravtsova, V.A. Evgrafov</i>
Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии (лекция) 114	The relationship between obesity and arterial hypertension (lecture) 114
 ПЕРСОНАЛИИ	 PERSONALITIES
<i>А.Н. Зубрицкий</i>	<i>A.N. Zubritsky</i>
Юрий Николаевич Даркшевич — талантливый российский ученый-патолог 129	Yuri Nikolaevich Darkshevich — talented Russian scientist-pathologist 129
 ИНФОРМАЦИЯ	 INFORMATION
Правила для авторов 139	Rules for authors 139

УДК 616.711-007.55-07+617.3+577.161.2-008.64

DOI: 10.56871/RBR.2025.33.74.001

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D С ТЯЖЕЛЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

© Константин Григорьевич Буслов¹, Сергей Егорович Хальчицкий¹, Марина Ваниковна Согоян¹, Сергей Валентинович Виссарионов¹, Юрий Вадимович Комов², Екатерина Геннадьевна Батоцыренова², Игорь Александрович Сраго², Вадим Анатольевич Кашуро^{2, 3, 4}, Елена Николаевна Красникова², Татьяна Юрьевна Крецер²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. 196603, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68, Российская Федерация

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

³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена. 191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

Контактная информация: Сергей Егорович Хальчицкий — заведующий лабораторией. E-mail: s_khalchitski@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739> SPIN: 2143-7822

Для цитирования: Буслов К.Г., Хальчицкий С.Е., Согоян М.В., Виссарионов С.В., Комов Ю.В., Батоцыренова Е.Г., Сраго И.А., Кашуро В.А., Красникова Е.Н., Крецер Т.Ю. Ассоциация аллельных вариантов комбинированного генетического риска дефицита витамина D с тяжелым идиопатическим сколиозом у российских пациентов. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):7–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.33.74.001>

Поступила: 28.02.2025

Одобрена: 15.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Введение. Идиопатический сколиоз (ИС) — распространенное заболевание позвоночника, которое встречается у 2–4% людей во всем мире. Имеется большой массив исследований по определению связи между концентрацией витамина D в крови и ИС. **Цель исследования** — изучение ассоциации между полиморфными вариантами в генах *CYP2R1* и *GC* и тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) у российских пациентов. **Материалы и методы.** Подбор пациентов с ИС, а также лиц контрольной группы проводился по результатам предварительных клинических исследований. Генотипирование образцов крови проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** Распределение аллелей *CYP2R1* rs2060793 и генотипов и аллелей *CYP2R1* rs10766197 статистически различалось ($p < 0,05$) между пациентами и контрольной группой. Не было обнаружено статистически значимых различий между ТИС и контрольной группой для однонуклеотидных вариаций *CYP2R1* rs10741657 и *GC* rs4588, rs842999, rs2282679. Стратификация шкалы комбинированного генетического риска (КГР) дефицита витамина D на три подгруппы была проведена делением шкалы в соответствии с суммой аллелей риска. Было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами. Парадоксально, но низкий КГР был выявлен у пациентов с ТИС чаще, чем в контроле ($OR=2,28$). Самое низкое значение КГР (0 аллелей) было обнаружено только в группе ТИС, но не в контрольной группе: 0/92 (0%) и 8/91 (9%) соответственно. **Выводы.** Полученные в данном исследовании результаты не являются достаточными для принятия какого-либо клинического решения о значимости тестирования метаболитов витамина D у пациентов с ИС или терапевтического применения препаратов витамина D. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние генетических факторов метаболизма витамина D на прогрессирование идиопатического сколиоза, прогнозирование его течения и выбор тактики лечения.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, дефицит витамина D, *CYP2R1*, *GC*, мутация

DOI: 10.56871/RBR.2025.33.74.001

ASSOCIATION OF ALLELIC VARIANTS OF COMBINED GENETIC RISK OF VITAMIN D DEFICIENCY WITH SEVERE IDIOPATHIC SCOLIOSIS IN RUSSIAN PATIENTS

© Konstantin G. Buslov¹, Sergei E. Khalchitsky¹, Marina V. Sogoyan¹, Sergei V. Vissarionov¹, Yuri V. Komov², Ekaterina G. Batotsyrenova², Igor A. Srago², Vadim A. Kashuro^{2,3,4}, Elena N. Krasnikova², Tatyana Yu. Kretser²

¹H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery. 64-68 Parkovaya str., Pushkin, Saint Petersburg 196603 Russian Federation

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

³Herzen State Pedagogical University of Russia. 48 Moika emb., Saint Petersburg 191186 Russian Federation

⁴Saint Petersburg State University. 7-9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

Contact information: Sergei E. Khalchitsky — Head of Laboratory. E-mail: s_khalchitski@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739> SPIN: 2143-7822

For citation: Buslov KG, Khalchitsky SE, Sogoyan MV, Vissarionov SV, Komov YuV, Batotsyrenova EG, Srago IA, Kashuro VA, Krasnikova EN, Kretser TYu. Association of allelic variants of combined genetic risk of vitamin D deficiency with severe idiopathic scoliosis in Russian patients. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(2):7-17. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.33.74.001>

Received: 28.02.2025

Revised: 15.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Introduction. Idiopathic scoliosis (IS) is a common spinal disorder that affects 2–4% of people worldwide. There is a large research array investigating the relationship between blood vitamin D levels and IS. **The purpose of the work** — to study the association between polymorphic variants in the *CYP2R1* and *GC* genes and severe idiopathic scoliosis (SIS) in Russian patients. **Materials and methods.** Patients with IS and controls were selected based on the results of preliminary clinical studies. Blood samples were genotyped using allele-specific polymerase chain reaction (PCR). **Results.** The distribution of *CYP2R1* rs2060793 alleles and the distribution of *CYP2R1* rs10766197 genotypes and alleles were statistically different ($p < 0.05$) between patients and controls. No statistically significant differences were found between TIS and the control group for single nucleotide variations in *CYP2R1* rs10741657 and *GC* rs4588, rs842999, rs2282679. Stratification of the combined genetic risk (GSR) score for vitamin D deficiency into three subgroups was performed by dividing the score according to the sum of risk alleles. A statistically significant difference ($p < 0.05$) was found between the groups. Paradoxically, low GSR was detected in patients with TIS more often than in the controls (OR=2.28). The lowest GSR value (0 alleles) was found only in the TIS group, but not in the control group: 0/92 (0%) and 8/91 (9%), respectively. **Conclusions.** The results obtained in this study are not sufficient to make any clinical decision on the significance of testing vitamin D metabolites in patients with IS or the therapeutic use of vitamin D preparations. Further studies are needed to determine the influence of genetic factors of vitamin D metabolism on the progression of idiopathic scoliosis, prognosis of its course and choice of treatment tactics.

Keywords: idiopathic scoliosis, vitamin D deficiency, *CYP2R1*, *GC*, mutation



ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический сколиоз (ИС) — распространенное заболевание позвоночника, которое встречается у 2–4% людей во всем мире, манифестируя обычно в детском возрасте [22]. Этиология и патогенез ИС до сих пор остаются неясными [5, 23, 27, 31].

В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров для оценки тяжести течения и прогрессирования заболевания, в том числе и на генетическом уровне [1, 3]. Проведено много исследований с целью изучения связи между концентрацией витамина D в крови и клиническим течением ИС. Вместе с тем в ряде исследований было показано наличие генетической предрасположенности к дефициту витамина D,

но прямая связь между ИС и генетическим риском гиповитаминоза D не изучалась [2, 4, 6, 8]. Относительно низкие уровни метаболитов витамина D в плазме у пациентов с ИС были отмечены во многих исследованиях [16, 21, 32]. Кроме того, дефицит витамина D является возможным фактором, влияющим на клиническое течение ИС. Дефицит витамина D распространен у пациентов с подростковым ИС, и хотя он сопоставим с таковым у здоровых подростков, была обнаружена корреляция между предоперационными показателями боли в спине и выраженностью дефицита витамина D [14]. Это наблюдение согласуется с результатами исследования, показывающими, что угол искривления (угол Кобба) отрицательно коррелировал с уровнем витамина D в сыворотке крови [16]. Результаты проспективного, рандомизированного,

Таблица 1

**Однонуклеотидные вариации (SNV) в генах CYP2R1
и GC, влияющие на концентрацию в крови метаболитов витамина D**

Table 1

SNV of CYP2R1 and GC, associated with vitamin D blood concentrations

Ген, SNV / Gene, SNV	Регион, популяция / Region, population	Источник данных / Data source
CYP2R1 rs10500804	Арабы / Arabs Датчане / Danes Корейцы / Koreans	[15] [25] [27]
CYP2R1 rs10741657	Датчане / Danes Северная Америка, Европеиды / North America, Caucasoids Иордания / Jordan Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[17–19] [23] [20] [24, 26]
CYP2R1 rs10766197	Европеиды / Caucasoids Датчане / Danes Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[16] [17–19] [26]
CYP2R1 rs11023374	Аляска, американские индейцы / Alaska, American Indians	[22]
CYP2R1 rs12794714	Арабы / Arabs	[15]
CYP2R1 rs2060793	Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[26]
GC rs1155563	Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[26]
GC rs17467825	Арабы / Arabs	[15]
GC rs2282679	Южная Азия, арабы / Southern Asia, Arabs Северная Америка, Европеиды / Northern America, Caucasoids Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[15] [23] [26]
GC rs2298850	Южная Азия, арабы / Southern Asia, Arabs	[15]
GC rs3755967	Южная Азия, арабы / Southern Asia, Arabs	[15]
GC rs4588	Датчане / Danes Иордания / Jordan Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[17–19, 25] [20] [21, 26]
GC rs7041	Южная Азия, арабы / Southern Asia, Arabs Иордания / Jordan Датчане / Danes Смешанная (обзор) / Mixed (review)	[15] [20] [25] [21, 26]
GC rs842999	Датчане / Danes	[17–19]

случай-контроль интервенционного исследования показали клиническое и рентгенологическое улучшение у пациентов с ИС на фоне приема препаратов мелатонина, кальция и витамина D [15]. Приведенные примеры подтверждают роль низкого уровня метаболитов витамина D в прогрессировании ИС, однако значение витамина D в этиопатогенезе и клиническом течении ИС еще не вполне ясно [13, 21].

Дефицит или недостаточность витамина D могут быть обусловлены многими факторами, такими как раса, этническая принадлежность, географические и экологические факторы, диета и образ жизни, а также индивидуальная генетическая предрасположенность. В многочисленных исследованиях было показано, что распространенные генетические варианты в генах *CYP2R1* (микросомальная 25-гидроксилаза витамина D) и *GC* (витамин D-связывающий белок — DBP) ассоциированы с более низкими концентрациями циркулирующего 25-гидроксивитамина D [7, 9–12, 18–20, 24–26, 28, 29]. Примечательно, что влияние полиморфных аллелей *CYP2R1* и *GC* на концентрации сывороточного 25-гидроксивитамина D отмечалось в разных географических регионах и популяциях (табл. 1), хотя популяционные генетические особенности отражают различную значимость каждого отдельного аллельного варианта для развития гиповитаминоза D.

Совместный эффект от наличия «неблагоприятных» аллелей *CYP2R1* и *GC* на концентрацию 25-гидроксивитамина D в крови был проанализирован J. Nissen и соавт. [24, 25] в датской популяции, авторы предложили шкалу комбинированного генетического риска (КГР, GRS — genetic risk score) как сумму «неблагоприятных» аллелей.

Шкала комбинированного генетического риска (диапазон 0–8) была рассчитана как сумма аллелей G rs10741657, аллелей A rs10766197, аллелей A rs4588 и аллелей C/A rs842999 у каждого индивида [25, 26] и была показана положительная корреляция между шкалой КГР и средней концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме. Таким образом, влияние дефицита витамина D на прогрессирование ИС остается не

вовне ясным. Исследование концентрации 25-гидроксивитамина D в крови пациентов с ИС является «единичным фотоснимком», в то время как индивидуальные генетические характеристики формируют тенденцию на протяжении всей жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение связи между полиморфными генетическими вариантами *CYP2R1* и *GC* и тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) у российских пациентов. В наше исследование были включены шесть однонуклеотидных вариаций: rs2060793, rs10766197, rs10741657 гена *CYP2R1* и rs4588, rs842999, rs2282679 гена *GC*. Был проведен анализ на ассоциацию каждого из генетических полиморфных вариантов с ТИС и анализ распределения КГР у пациентов с ТИС и здоровых лиц контрольной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и контрольная группа

В исследование с одобрения локального этического комитета института были включены 91 пациент с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и 92 здоровых лица, составивших контрольную группу. Все пациенты имели прогрессирующую форму заболевания со стадией III или IV в соответствии с критериями SRS [17]. Пациенты со сколиозом, вторичным по отношению к другому заболеванию, в исследование не включались. Представители контрольной группы были отобраны после медицинского осмотра. Подробная информация о группах с ТИС и здоровых лиц (контроль) представлена в таблице 2.

Генотипирование

Геномную ДНК выделяли из крови с помощью набора для выделения ДНК («Синтол», Москва, Россия). Для генотипирования использовали аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию в реальном времени с детекцией по SYBR

Таблица 2

Клинические характеристики группы пациентов с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и здоровых лиц контрольной группы

Table 2

Clinical characteristics of Patients with severe idiopathic scoliosis (SIS) and healthy controls

Испытуемые / Subjects	Численность / Number	Возраст (средний возраст) / Age (middle age)	Степень сколиоза / Scoliosis degree	
			III степень	IV степень
Пациенты ТИС / Patients SIS	91 (100%)	6–20 (17,4)	14	77
Женщины / Female	70 (77%)	6–20 (17,6)	11	59
Мужчины / Male	21 (23%)	15–19 (16,9)	3	18
Контрольная группа / Healthy controls	92 (100%)	18–56 (31,6)	–	–
Женщины / Female	82 (89%)	19–49 (28,4)	–	–
Мужчины / Male	10 (11%)	19–56 (35,7)	–	–



Green I. ПЦР каждого образца ДНК проводили одновременно в двух лунках, в каждой из которых содержалось по одному из аллель-специфических праймеров, а также одинаковое количество второго (общего) праймера и геномной ДНК. Смесь для ПЦР содержала по 400 нМ каждого аллель-специфического и общего олигонуклеотидного праймеров, 0,2 ед. термоактивируемой Taq-полимеразы «SynTaq» («Синтол», Москва, Россия) в соответствующем буфере для ПЦР в реальном времени с флуоресцеином (FAM) и SYBR Green I, 3 мМ MgCl₂, по 1 мкМ каждого dNTP и 1 мкл раствора ДНК (8–15 нг). После начального нагрева при 95° в течение 5 минут повторяли 35 циклов по 10 секунд для шага денатурации при 95° и 30 секунд для сопряженного шага отжига-синтеза при 60°, во время которого производился сбор данных флуоресценции. Для подтверждения специфичности AS-PCR применялся анализ кривой плавления продуктов ПЦР в диапазоне от 65 до 95° с шаговым повышением температуры +0,5°. Для распознавания гомозиготных и гетерозиготных образцов ДНК использовался метод delta-Ct. Список олигонуклеотидных праймеров ПЦР приведен в таблице 3.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался онлайн-калькулятор медицинской статистики (<https://medstatistic.ru/>

[calculators.html](#)). Для межгруппового сравнения распределения генотипов и аллелей применялся тест χ^2 . Тест χ^2 рассчитывался для таблиц сопряженности 5x5 или менее. Коэффициент отношения шансов (OR) был рассчитан для оценки влияния статистически различающихся генотипов и аллелей в группах сравнения на предрасположенность к ТИС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подробные результаты распределения генотипов и аллелей CYP2R1 и GC в группах пациентов с ТИС и здоровых лиц контрольной группы представлены в таблице 4 и 5.

Тест χ^2 применялся для сравнения встречаемости генотипов и аллелей в группе ТИС и контрольной группе. Аллель G rs2060793 CYP2R1 преобладал в контрольной группе: 129 (69%) против 105 (58%) в группе ТИС, различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Различие в распределении генотипов и аллелей rs10766197 CYP2R1 было статистически значимым ($p < 0,05$) между группой ТИС и контрольной группой: 19 (21%) и 29 (31%) соответственно. Аллель A rs10766197 CYP2R1 был обнаружен в группе ТИС в 105 (56%) и в контрольной группе в 79 (43%) случаях, различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Не было обнаружено статистически значимых различий между

Таблица 3

Список олигонуклеотидных праймеров для ПЦР

Table 3

List of oligonucleotide PCR-primers

Ген, SNV / Gene, SNV	Название праймера / Primer name	5'–3' последовательность / 5'–3' sequence
CYP2R1 rs10741657	CYP2R1-657sA	GGGAGATACTTTAGCAGGCA
	CYP2R1-657sG	GGGAGATACTTTAGCAGGCG
	CYP2R1-657aB	TGTCAGCCCTGGAAGACTCA
CYP2R1 rs10766197	CYP2R1-197aG	GGTCCTTTCTGTATCTTGGCAC
	CYP2R1-197aA	GGTCCTTTCTGTATCTTGGCAA
	CYP2R1-197sB	ACCGAATACACAGCAGGCTA
CYP2R1 rs2060793	CYP2R1-793sA	GCCACCTGGATAATCCCA
	CYP2R1-793sG	GCCACCTGGATAATCCCG
	CYP2R1-793aB	TTTCCCCATATCTGCCTCA
GC rs2282679	GC-679aT	CTCTGTCTCTTAATTATCTCACAA
	GC-679aG	CTCTGTCTCTTAATTATCTCACAC
	GS-679sB	TCACAGCCTCAGTTCCTATG
GC rs4588	GC-588sG	ACCAGCTTTGCCAGTTCCTG
	GC-588sT	ACCAGCTTTGCCAGTTCCT
	GC-588aB	TAGAATTTCTTGAGACAGGCA
GC rs842999	GC-999aG	CTTACACTTATACAAGAGCAGC
	GC-999aA	CTTACACTTATACAAGAGCAGT
	GC-999aC	CTTACACTTATACAAGAGCAGG
	GC-999sB	TTAAGACTTGATGAGCCCTGT

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей CYP2R1 в группах пациентов с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и в контрольной группе

Table 4

Distribution of genotypes and alleles of CYP2R1 in the groups of Patients with severe idiopathic scoliosis (SIS) and Healthy Controls (HC)

Ген, SNV / Gene, SNV		ТИС, (%) / SIS (%)	Контроль, (%) / Controls (%)	χ^2 , p
CYP2R1 rs2060793				
Генотипы / Genotypes	GG	32 (35%)	46 (49%)	$\chi^2=4,9825$ $p=0,082806$
	AG	41 (45%)	37 (40%)	
	AA	18 (20%)	10 (11%)	
	Всего / Total	91 (100%)	93 (100%)	
Аллели / Alleles	G	105 (58%)	129 (69%)	$\chi^2=5,4038$ $p=0,020093^*$
	A	77 (42%)	57 (31%)	
	Всего / Total	182 (100%)	186 (100%)	
Носители аллелей / Allele carriers	G	73 (55%)	83 (64%)	$\chi^2=1,9844$ $p=0,158931$
	A	59 (45%)	47 (36%)	
	Всего / Total	132 (100%)	130 (100%)	
CYP2R1 rs10741657				
Генотипы / Genotypes	GG	38 (42%)	45 (49%)	$\chi^2=1,4059$ $p=0,495127$
	TG	35 (38%)	34 (37%)	
	TT	18 (20%)	13 (14%)	
	Всего / Total	91 (100%)	92 (100%)	
Аллели / Alleles	G	111 (61%)	124 (67%)	$\chi^2=1,6319$ $p=0,201436$.
	T	71 (39%)	60 (33%)	
	Всего / Total	182 (100%)	184 (100%)	
Носители аллелей / Allele carriers	G	73 (58%)	79 (62%)	$\chi^2=0,5968$ $p=0,439785$
	T	53 (42%)	47 (38%)	
	Всего / Total	126 (100%)	126 (100%)	
CYP2R1 rs10766197				
Генотипы / Genotypes	GG	31 (34%)	17 (18%)	$\chi^2= 6,5548$ $p=0,037726^*$
	AG	41 (45%)	47 (51%)	
	AA	19 (21%)	29 (31%)	
	Всего	91 (100%)	93 (100%)	
Аллели / Alleles	G	103 (57%)	81 (44%)	$\chi^2=6,2616$ $p=0,012338^*$
	A	79 (43%)	105 (56%)	
	Всего / Total	182 (100%)	186 (100%)	
Носители аллелей / Allele carriers	G	72 (55%)	64 (46%)	$\chi^2=2,1195$ $p=0,145436$
	A	60 (45%)	76 (54%)	
	Всего / Total	132 (100%)	140 (100%)	

* Результат достоверен при $p < 0,05$. / The result is reliable at $p < 0.05$.

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей GC в группах пациентов с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и в контрольной группе

Table 5

Distribution of genotypes and alleles of GC in the groups of Patients with severe idiopathic scoliosis (SIS) and Healthy Controls (HC)

Ген, SNV / Gene, SNV		ТИС, (%) / SIS (%)	Контроль, (%) / Controls (%)	χ^2 , p
GC rs4588				
Генотипы / Genotypes	GG	51 (56%)	44	$\chi^2=2,0387$ $p=0,360838$
	TG	33 (36%)	37	
	TT	7 (8%)	12	
	Всего / Total	91 (100%)	93	
Аллели / Alleles	G	135 (74%)	125 (67%)	$\chi^2=2,1562$ $p=0,141995$
	T	47 (26%)	61 (33%)	
	Всего / Total	182 (100%)	186 (100%)	
Носители аллелей / Allele carries	G	84 (68%)	81 (62%)	$\chi^2=0,8234$ $p=0,364192$
	T	40 (32%)	49 (38%)	
	Всего / Total	124 (100%)	130 (100%)	
GC rs2282679				
Генотипы / Genotypes	GG	7 (8%)	13 (14%)	$\chi^2=2,4248$ $p=0,297487$
	TG	33 (36%)	36 (39%)	
	TT	51 (56%)	44 (47%)	
	Всего / Total	91 (100%)	93 (100%)	
Аллели / Alleles	G	47 (26%)	62 (33%)	$\chi^2=2,4882$ $p=0,114702$
	T	135 (74%)	124 (67%)	
	Всего / Total	182 (100%)	186 (100%)	
Носители аллелей / Allele carries	G	40 (32%)	49 (38%)	$\chi^2=0,9092$ $p=0,340323$
	T	84 (68%)	80 (62%)	
	Всего / Total	124 (100%)	129 (100%)	
GC rs842999				
Генотипы / Genotypes	CC	41 (45%)	33 (36%)	$\chi^2=1,7241$ $p=0,78633$
	GC	30 (34%)	37 (40%)	
	GG	14 (15%)	16 (17%)	
	TC	4 (4%)	4 (4%)	
	TG	2 (2%)	2 (2%)	
	TT	0	1 (1%)	
	Всего / Total	91 (100%)	93 (100%)	
Аллели / Alleles	C	116 (64%)	107 (58%)	$\chi^2=1,5293$ $p=0,465495$
	G	60 (33%)	71 (38%)	
	T	6 (3%)	8 (4%)	
	Всего / Total	182 (100%)	186 (100%)	
Носители аллелей / Allele carries	C	75 (59%)	74 (55%)	$\chi^2=0,5783$ $p=0,748897$
	G	46 (36%)	55 (40%)	
	T	6 (5%)	7 (5%)	
	Всего / Total	127 (100%)	136 (100%)	

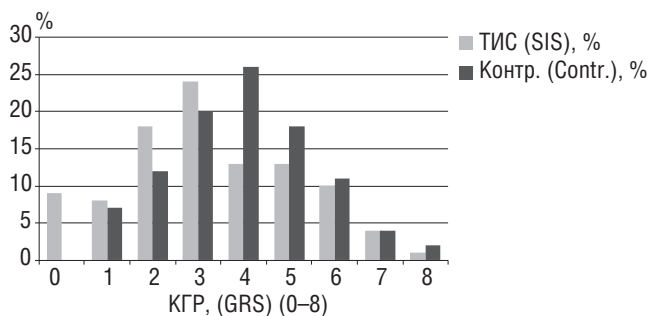


Рис. 1. Распределение значений шкалы комбинированного генетического риска (КГР, 0–8 баллов) дефицита витамина D в группах пациентов с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и в контрольной группе

Fig. 1. Distribution the values of the combined genetic risk score (GRS, 0–8 points) for vitamin D deficiency in groups of patients with severe idiopathic scoliosis (SIS) and in the control group

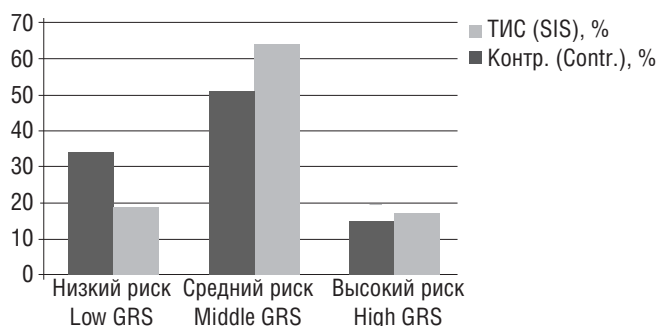


Рис. 2. Распределение пациентов с тяжелым идиопатическим сколиозом (ТИС) и лиц контрольной группы на подгруппы риска

Fig. 2. Distribution of patients with severe idiopathic scoliosis (SIS) and control group individuals into subgroups of risk

группой ТИС и контрольной группой для однонуклеотидных вариаций *CYP2R1* rs10741657 и *GC* rs4588, rs842999, rs2282679.

Комбинированный генетический риск (КГР) предрасположенности к дефициту витамина D (диапазон 0–8) рассчитывался как сумма количества G-аллелей rs10741657, A-аллелей rs10766197, A-аллелей rs4588 и C/A-аллелей rs842999, в соответствии с J. Nissen и др. [21]. Подробная информация о распределении КГР в группах пациентов с ТИС и здоровых лиц представлена на графике (рис. 1).

Стратификация шкалы КГР на три подгруппы была сделана путем деления шкалы в соответствии с суммой аллелей риска: низкий КГР — от 0 до 2 аллелей, средний КГР — от 3 до 5 аллелей, высокий КГР — от 6 до 8 аллелей. Тест χ^2 и расчет отношения шансов (OR) применялись для сравнения подгрупп низкого КГР и среднего+высокого КГР для группы ТИС и контрольной группы. Статистически значимое различие ($p < 0,05$) было обнаружено между группами, низкие значения КГР встречались у пациентов с ТИС чаще, чем в контроле (OR=2,28). Самое низкое значение КГР (0 аллелей

риска дефицита витамина D) было обнаружено только в группе ТИС, но не в контрольной группе: 8/91 (9%) против 0/92 (0%) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение витамина D в прогрессировании ИС остается неопределенным [13]. Целью нашего исследования было выявление возможной прямой связи между идиопатическим сколиозом и распространенными полиморфными аллелями *CYP2R1* и *GC*, при условии, что: 1) относительно низкие уровни метаболитов витамина D в крови ассоциированы с возникновением и прогрессированием ИС; 2) показана ассоциация между определенными аллелями в генах *CYP2R1* и *GC* с предрасположенностью к гиповитаминозу D; 3) КГР, рассчитанный как сумма числа аллелей генов *CYP2R1* и *GC* коррелирует со средним уровнем 25-гидроксивитамина D в крови.

Вопреки нашим ожиданиям, результаты показывают ассоциацию ТИС с низким значением КГР дефицита витамина D по сравнению со средним и высоким значением КГР (OR=2,28). Примечательно, что самое низкое значение КГР (0 аллелей риска дефицита витамина D) было обнаружено только в группе ТИС, но не в контрольной группе (0% против 9%, рис. 1). Кроме того, аллель риска -A и генотип AA *CYP2R1* rs10766197 были более распространены в контрольной группе.

Для определения ассоциации между ИС и аллельными вариантами генов *CYP2R1* и *GC* нами был использован дизайн исследования случай-контроль с применением сравнения групп «экстремального риска» предрасположенности к заболеванию [30]. Этот подход основан на сравнении, с одной стороны, группы с тяжелыми клиническими проявлениями, а с другой стороны — контрольной группы без риска развития ИС. По нашему мнению, такой дизайн исследования оправдан для тестирования перспективных генетических вариантов перед проведением более масштабных исследований. Однако результаты исследований, полученные при данном подходе сравнения крайностей, не могут быть напрямую экстраполированы на любые клинические формы идиопатического сколиоза.

ВЫВОДЫ

Полученные в нашем исследовании результаты не являются достаточными для принятия какого-либо клинического решения о значимости тестирования метаболитов витамина D у пациентов с ИС или терапевтического применения препаратов витамина D. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния генетических факторов метаболизма витамина D на прогрессирование идиопатического сколиоза, прогнозирование его течения и, в перспективе, на определение рациональной тактики лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Виссарионов С.В., Хальчицкий С.Е., Першина П.А. и др. Генетические факторы прогрессирования сколиоза (обзор литературы). Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2024;25:767–808. EDN: UTXDKY.
2. Сергеев Ю.С., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Анциферова Е.С. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Реалии сегодняшнего дня. Педиатр. 2021;12(6):15–14. DOI: 10.17816/PED1265-14.
3. Хальчицкий С.Е., Грачева Ю.А., Печальнова С.А. и др. Системный ювенильный идиопатический артрит и его биомаркеры (обзор литературы). Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24:176–199. EDN: JACYAQ.
4. Ahuja K., Garg B., Chowdhuri B. et al. A Comparative Analysis of the Metabolic and Coagulative Profiles in Patients with Idiopathic Scoliosis, Congenital Scoliosis and Healthy Controls: A Case-Control Study. Asian Spine J. 2018;12(6):1028–1036. DOI: 10.31616/asj.2018.12.6.1028.
5. Aulia T.N., Djufri D., Gatam L. et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS): Role of genetic and environmental factors. Narra J. 2023;3(3):e217. DOI: 10.52225/narra.v3i3.217.
6. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D. et al. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. J Pediatr Orthop B. 2017;26(1):48–52. DOI: 10.1097/BPB.0000000000000320.
7. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D₃ supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):E2133–7. DOI: 10.1210/jc.2014-1389.
8. Cağan L., Cerbu S., Amaricai E. et al. Assessment of Static Plantar Pressure, Stabilometry, Vitamin D and Bone Mineral Density in Female Adolescents with Moderate Idiopathic Scoliosis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(6):2167. DOI: 10.3390/ijerph17062167.
9. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
10. Duan L., Xue Z., Ji H. et al. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. Gene. 2018;678:361–369. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.056.
11. Elkum N., Alkayal F., Noronha F. et al. Vitamin D insufficiency in Arabs and South Asians positively associates with polymorphisms in GC and CYP2R1 genes. PLoS One. 2014;9(11):e113102. DOI: 10.1371/journal.pone.0113102.
12. Fohner A.E., Wang Z., Yracheta J. et al. Genetics, Diet, and Season Are Associated with Serum 25-Hydroxycholecalciferol Concentration in a Yup'ik Study Population from Southwestern Alaska. J Nutr. 2016;146(2):318–25. DOI: 10.3945/jn.115.223388.
13. González-Ruiz J.M., Bastir M., Pizones J. et al. Vitamin D and adolescent idiopathic scoliosis, should we stop the hype? A cross-sectional observational prospective study based on a geometric morphometrics approach. Eur Spine J. 2023;32(4):1132–1139. DOI: 10.1007/s00586-023-07566-y.
14. Hampton M., Brewer P., Athanassacopoulos M. et al. Prevalence and Significance of Vitamin D Deficiency in Patients Undergoing Corrective Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis. Int J Spine Surg. 2022;16(1):202–207. DOI: 10.14444/8189.
15. Herdea A., Dragomirescu M.C., Ulici A. et al. Controlling the Progression of Curvature in Children and Adolescent Idiopathic Scoliosis Following the Administration of Melatonin, Calcium, and Vitamin D. Children (Basel). 2022;9(5):758. DOI: 10.3390/children9050758.
16. Herdea A., Charkaoui A., Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. J Med Life. 2020;13(2):260–264. DOI: 10.25122/jml-2020-0101.
17. Korbel K., Kozinoga M., Stoliński Ł. et al. Scoliosis Research Society (SRS) Criteria and Society of Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT) 2008 Guidelines in Non-Operative Treatment of Idiopathic Scoliosis. Pol Orthop Traumatol. 2014;79:118–22.
18. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H. et al. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. Nutrients. 2021;13(9):3109. DOI: 10.3390/nu13093109.
19. Lafi Z.M., Irshaid Y.M., El-Khateeb M. et al. Association of rs7041 and rs4588 Polymorphisms of the Vitamin D Binding Protein and the rs10741657 Polymorphism of CYP2R1 with Vitamin D Status Among Jordanian Patients. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19(11):629–36. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0058.

20. Lee J., Won Woo H., Kim J. et al. Independent and interactive associations of season, dietary vitamin D, and vitamin D-related genetic variants with serum 25(OH)D in Korean adults aged 40 years or older. *Endocr J.* 2021;68(6):701–711. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0519.
21. Llopis-Ibor C.I., Mariscal G., de la Rubia Ortí J.E. et al. Incidence of vitamin D deficiency in adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1250118. DOI: 10.3389/fendo.2023.1250118.
22. Maqsood A., Frome D.K., Gibly R.F. et al. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *J Orthop.* 2020;21:421–426. DOI: 10.1016/j.jor.2020.08.005.
23. Marya S., Tambe A.D., Millner P.A. et al. Adolescent idiopathic scoliosis : a review of aetiological theories of a multifactorial disease. *Bone Joint J.* 2022;104-B(8):915–921. DOI: 10.1302/0301-620X.104B8.BJJ-2021-1638.R1.
24. Nissen J., Vogel U., Ravn-Haren G. et al. Real-life use of vitamin D₃-fortified bread and milk during a winter season: the effects of CYP2R1 and GC genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations in Danish families, the VitmaD study. *Genes Nutr.* 2014;9(4):413. DOI: 10.1007/s12263-014-0413-7.
25. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *PLoS One.* 2014;9(2):e89907. DOI: 10.1371/journal.pone.0089907.
26. Nissen J., Vogel U., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitamin D₃-fortified bread and milk during winter in Denmark. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):218–27. DOI: 10.3945/ajcn.114.092148.
27. Peng Y., Wang S.R., Qiu G.X. et al. Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(4):483–493. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000652.
28. Petersen R.A., Larsen L.H., Damsgaard C.T. et al. Common genetic variants are associated with lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations across the year among children at northern latitudes. *Br J Nutr.* 2017;117(6):829–838. DOI: 10.1017/S0007114517000538.
29. Slater N.A., Rager M.L., Havrda D.E. et al. Genetic Variation in CYP2R1 and GC Genes Associated With Vitamin D Deficiency Status. *J Pharm Pract.* 2017;30(1):31–36. DOI: 10.1177/0897190015585876.
30. Støer N.C., Salim A., Bokenberger K. et al. Is the matched extreme case-control design more powerful than the nested case-control design? *Stat Methods Med Res.* 2019;28(6):1911–1923. DOI: 10.1177/0962280218778624.
31. Tang N.L.S., Dobbs M.B., Gurnett C.A. et al. A Decade in Review after Idiopathic Scoliosis Was First Called a Complex Trait-A Tribute to the Late Dr. Yves Cotrel for His Support in Studies of Etiology of Scoliosis. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1033. DOI: 10.3390/genes12071033.
32. Zhu Q., Chen J., Chen C. et al. Association between calcium-phosphorus balance and adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(6):468–473. DOI: 10.1016/j.aott.2019.08.012.

REFERENCES

1. Vissarionov S.V., Khalchitsky S.E., Pershina P.A. et al. Genetic factors in scoliosis progression: a literature review. *Medline.ru.* 2024;25:767–808. (In Russian).
2. Sergeev Y.S., Arsentev V.G., Shabalov N.P., Antsiferova E.S. Vitamin D deficiency in young children. The realities of today. *Pediatrician.* 2021;12(6):5–14. (In Russian). DOI: 10.17816/PED1265-14.
3. Khalchitsky S.E., Gracheva Yu.A., Pechal'nova S.A. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis and its biomarkers (literature review). *Medline.ru.* 2023;24:176–199. (In Russian).
4. Ahuja K., Garg B., Chowdhuri B. et al. A Comparative Analysis of the Metabolic and Coagulative Profiles in Patients with Idiopathic Scoliosis, Congenital Scoliosis and Healthy Controls: A Case-Control Study. *Asian Spine J.* 2018;12(6):1028–1036. DOI: 10.31616/asj.2018.12.6.1028.
5. Aulia T.N., Djufri D., Gatam L. et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS): Role of genetic and environmental factors. *Narra J.* 2023;3(3):e217. DOI: 10.52225/narra.v3i3.217.
6. Balioglu M.B., Aydin C., Kargin D. et al. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B.* 2017;26(1):48–52. DOI: 10.1097/BPB.0000000000000320.
7. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D₃ supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E2133–7. DOI: 10.1210/jc.2014-1389.
8. Cațan L., Cerbu S., Amaricai E. et al. Assessment of Static Plantar Pressure, Stabilometry, Vitamin D and Bone Mineral Density in Female Adolescents with Moderate Idiopathic Scoliosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):2167. DOI: 10.3390/ijerph17062167.
9. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
10. Duan L., Xue Z., Ji H. et al. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2018;678:361–369. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.056.
11. Elkum N., Alkayal F., Noronha F. et al. Vitamin D insufficiency in Arabs and South Asians positively associates with polymorphisms in GC and CYP2R1 genes. *PLoS One.* 2014;9(11):e113102. DOI: 10.1371/journal.pone.0113102.
12. Fohner A.E., Wang Z., Yracheta J. et al. Genetics, Diet, and Season Are Associated with Serum 25-Hydroxycholecalciferol Concentration in a Yup'ik Study Population from Southwestern Alaska. *J Nutr.* 2016;146(2):318–25. DOI: 10.3945/jn.115.223388.
13. González-Ruiz J.M., Bastir M., Pizones J. et al. Vitamin D and adolescent idiopathic scoliosis, should we stop the hype? A cross-sectional observational prospective study based on a geometric morphometrics approach. *Eur Spine J.* 2023;32(4):1132–1139. DOI: 10.1007/s00586-023-07566-y.
14. Hampton M., Brewer P., Athanassacopoulos M. et al. Prevalence and Significance of Vitamin D Deficiency in Patients Undergoing



- Corrective Surgery for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Int J Spine Surg.* 2022;16(1):202–207. DOI: 10.14444/8189.
15. Herdea A., Dragomirescu M.C., Ulici A. et al. Controlling the Progression of Curvature in Children and Adolescent Idiopathic Scoliosis Following the Administration of Melatonin, Calcium, and Vitamin D. *Children (Basel).* 2022;9(5):758. DOI: 10.3390/children9050758.
16. Herdea A., Charkaoui A., Ulici A. Prevalence of 25-OH-Vitamin D and Calcium Deficiency in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Med Life.* 2020;13(2):260–264. DOI: 10.25122/jml-2020-0101.
17. Korbel K., Kozinoga M., Stoliński Ł. et al. Scoliosis Research Society (SRS) Criteria and Society of Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT) 2008 Guidelines in Non-Operative Treatment of Idiopathic Scoliosis. *Pol Orthop Traumatol.* 2014;79:118–22.
18. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H. et al. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(9):3109. DOI: 10.3390/nu13093109.
19. Lafi Z.M., Irshaid Y.M., El-Khateeb M. et al. Association of rs7041 and rs4588 Polymorphisms of the Vitamin D Binding Protein and the rs10741657 Polymorphism of CYP2R1 with Vitamin D Status Among Jordanian Patients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(11):629–36. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0058.
20. Lee J., Won Woo H., Kim J. et al. Independent and interactive associations of season, dietary vitamin D, and vitamin D-related genetic variants with serum 25(OH)D in Korean adults aged 40 years or older. *Endocr J.* 2021;68(6):701–711. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0519.
21. Llopis-Ibor C.I., Mariscal G., de la Rubia Ortí J.E. et al. Incidence of vitamin D deficiency in adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1250118. DOI: 10.3389/fendo.2023.1250118.
22. Maqsood A., Frome D.K., Gibly R.F. et al. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *J Orthop.* 2020;21:421–426. DOI: 10.1016/j.jor.2020.08.005.
23. Marya S., Tambe A.D., Millner P.A. et al. Adolescent idiopathic scoliosis : a review of aetiological theories of a multifactorial disease. *Bone Joint J.* 2022;104-B(8):915–921. DOI: 10.1302/0301-620X.104B8.BJJ-2021-1638.R1.
24. Nissen J., Vogel U., Ravn-Haren G. et al. Real-life use of vitamin D₃-fortified bread and milk during a winter season: the effects of CYP2R1 and GC genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations in Danish families, the VitmaD study. *Genes Nutr.* 2014;9(4):413. DOI: 10.1007/s12263-014-0413-7.
25. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *PLoS One.* 2014;9(2):e89907. DOI: 10.1371/journal.pone.0089907.
26. Nissen J., Vogel U., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitamin D₃-fortified bread and milk during winter in Denmark. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(1):218–27. DOI: 10.3945/ajcn.114.092148.
27. Peng Y., Wang S.R., Qiu G.X. et al. Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(4):483–493. doi: 10.1097/CM9.0000000000000652.
28. Petersen R.A., Larsen L.H., Damsgaard C.T. et al. Common genetic variants are associated with lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations across the year among children at northern latitudes. *Br J Nutr.* 2017;117(6):829–838. DOI: 10.1017/S0007114517000538.
29. Slater N.A., Rager M.L., Havrda D.E. et al. Genetic Variation in CYP2R1 and GC Genes Associated With Vitamin D Deficiency Status. *J Pharm Pract.* 2017;30(1):31–36. DOI: 10.1177/0897190015585876.
30. Stør N.C., Salim A., Bokenberger K. et al. Is the matched extreme case-control design more powerful than the nested case-control design? *Stat Methods Med Res.* 2019;28(6):1911–1923. DOI: 10.1177/0962280218778624.
31. Tang N.L.S., Dobbs M.B., Gurnett C.A. et al. A Decade in Review after Idiopathic Scoliosis Was First Called a Complex Trait-A Tribute to the Late Dr. Yves Cotrel for His Support in Studies of Etiology of Scoliosis. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1033. DOI: 10.3390/genes12071033.
32. Zhu Q., Chen J., Chen C. et al. Association between calcium-phosphorus balance and adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(6):468–473. DOI: 10.1016/j.aott.2019.08.012.

УДК 547.27+661.722+57.084.1+616-099-092.9+599.323.4

DOI: 10.56871/RBR.2025.16.49.002

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТАНОЛА НА САМКАХ КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

© Сергей Владимирович Круглов¹, Петр Владимирович Пугач¹,
Елена Юрьевна Калинина¹, Оксана Владимировна Пиминова²,
Вероника Ивановна Чулочникова²

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Контактная информация: Сергей Владимирович Круглов — к.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека.

E-mail: krusv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1147-0390> SPIN: 1463-9886

Для цитирования: Круглов С.В., Пугач П.В., Калинина Е.Ю., Пиминова О.В., Чулочникова В.И. Особенности экспериментальных исследований с использованием этанола на самках конвенциональных белых крыс. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):18–23. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.49.002>

Поступила: 05.03.2025

Одобрена: 13.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Введение. В фундаментальных медико-биологических токсикологических исследованиях, в том числе и для изучения влияния этаноловой интоксикации на живой организм, используются самые разнообразные животные, такие как грызуны, птицы, кошки, собаки и даже приматы. Настоящее исследование выполнено с **целью** изучить некоторые особенности влияния этаноловой интоксикации на самок беспородных белых крыс, а также особенности течения у них беременности и на количество их потомства для оптимального планирования исследований с использованием этанола. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 250 самках конвенциональных белых крыс и 580 новорожденных крысах. Экспериментальные группы животных получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости — 15% раствор этанола во время беременности (полудобровольное введение). С использованием статистических методов исследования изучены смертность крыс при полудобровольном введении этанола, продолжительность беременности и количество новорожденных крыс. **Результаты.** Показано, что воздействие этанола привело к гибели части экспериментальных животных. В течение первого месяца эксперимента смертность самок достигала 25%; в последующие три месяца смертность крыс в совокупности не превышала 3%; за пятый-шестой месяцы эксперимента погибло 10% самок. Помимо этого наблюдалось увеличение продолжительности беременности с 21 дня в физиологических условиях до 26 суток после шестимесячного прегравидарного воздействия этанола и уменьшение числа новорожденных крыс в помете с 11 до 7 соответственно. **Заключение.** Таким образом, воздействие этанола на самок белых крыс приводит к увеличению смертности и продолжительности беременности экспериментальных животных, а также уменьшению количества новорожденных крысят в помете. Выраженность изменений зависит от длительности прегравидарного воздействия этилового спирта. Выполняя экспериментальные исследования с использованием этанола, необходимо принимать во внимание, что при моделировании его хронического воздействия продолжительностью менее четырех месяцев следует увеличивать количество животных на 30%, а более — на 40% от изначально планируемого. Планируя исследование по изучению антенатального влияния этанола важно учитывать пролонгацию беременности (до 26 суток после 6 месяцев прегравидарного воздействия этанола) и уменьшение количества полученного потомства.

Ключевые слова: этанол, крыса, беременность, смертность, потомство

DOI: 10.56871/RBR.2025.16.49.002

FEATURES OF EXPERIMENTAL STUDIES WITH USE OF ETHANOL ON FEMALES OF CONVENTIONAL WHITE RATS

© Sergei V. Kruglov¹, Petr V. Pugach¹, Elena Yu. Kalinina¹, Oksana V. Piminova², Veronika I. Chulochnikova²

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

² North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information: Sergei V. Kruglov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Anatomy. E-mail: krusv@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1147-0390> SPIN: 1463-9886

For citation: Kruglov SV, Pugach PV, Kalinina EYu, Piminova OV, Chulochnikova VI. Features of experimental studies with use of ethanol on females of conventional white rats. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):18–23. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.49.002>

Received: 05.03.2025

Revised: 13.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Introduction. In fundamental medical and biological toxicological research, including the study of the effects of ethanol intoxication on living organisms, a wide variety of animals are used, such as rodents, birds, cats, dogs and even primates. The present study *aimed* to investigate the effects of ethanol intoxication on female outbred albino rats, with a focus on pregnancy dynamics and offspring quantity, to optimize experimental planning in ethanol-related research. **Material and methods.** The experiment utilized 250 conventional female albino rats and 580 newborn offspring. Throughout pregnancy, all experimental groups were provided with standard feed and a 15% ethanol solution as the sole source of fluid (administered semi-voluntarily). Statistical analyses were applied to evaluate mortality rates under semi-voluntary ethanol administration, gestational duration, and litter size. **Results.** The results demonstrated that ethanol exposure induced significant mortality among experimental subjects. During the first month, female mortality reached 25%; cumulative mortality over the subsequent three months did not exceed 3%, while 10% of females died during the fifth and sixth months. Additionally, ethanol exposure prolonged gestational duration from 21 days under physiological conditions to 26 days following six months of pregravid ethanol administration. A reduction in litter size was observed, decreasing from 11 to 7 newborns per litter. **Conclusion.** Thus, ethanol intoxication in female albino rats increases mortality, prolongs pregnancy, and reduces offspring quantity, with the severity of effects correlating with the duration of pregravid ethanol exposure. For experimental studies modeling chronic ethanol exposure, it is critical to adjust animal cohort sizes: a 30% increase in initial sample size is recommended for studies lasting up to four months, and a 40% increase for longer durations. Furthermore, experimental designs investigating antenatal ethanol effects must account for extended gestational periods (up to 26 days after six months of pregravid exposure) and diminished offspring yield.

Keywords: ethanol, rat, pregnancy, mortality, offspring

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на положительные тенденции в частоте регистрации алкоголизма, около 2% населения мира, независимо от политической и экономической ситуации страны, больны этим недугом. Последние исследования показывают, что ущерб (демографический, медико-социальный, финансово-экономический, морально-этический) от алкоголизма остается высоким [1, 2]. В фундаментальных медико-биологических токсикологических исследованиях, в том числе и для изучения влияния этаноловой интоксикации на живой организм, используются самые разнообразные животные, такие как грызуны, птицы, кошки, собаки и даже приматы [2, 3]. Тем не менее в большом количестве работ, выполненных по данной тематике, экспериментальным объектом служат грызуны, в частности крысы [4–8], которые, в свою очередь, являются универсальными классическими лабораторными животными на протяжении уже около 150 лет [9].

В настоящее время существует более 100 аутбредных стоков и инбредных линий лабораторных крыс, среди которых для изучения токсического влияния этанола чаще всего используются крысы линий Bio Breeding Wistars, Bio Breeding Sprague-Dawley, Canadian Breeding Wistars и Canadian Breeding Sprague-Dawley [1]. Принципиальные различия между этими линиями сводятся главным образом к количеству потребляемого ими этанола в условиях свободного выбора с водой. Так, например, животные линии Bio Breeding Wistars отдают предпочтение этанолу, потребление которого составляет до 53% общего количества принимаемой жидкости, а крысы линии Bio Breeding Sprague-Dawley предпочитают воду (26% потребляемой жидкости). Среди конвенциональных крыс предпочтение этиловому спирту отдают 23% животных, 25% — потребляют этанол и воду в равных объемах, а 52% — полностью отвергают алкоголь.

Среди способов введения этанола наиболее распространены три основных, которые имеют свои преимущества и недостатки [1]. Первый способ — принудительный, при нем этанол вводится интрагастрально через зонд. Преимуществом данного метода является возможность точного дозирования этанола, а недостатком — дополнительное стрессорное воздействие на животное, что может существенно исказить результаты исследования, особенно при изучении пренатального влияния этанола, а также органов иммунной системы, которые, как известно, отличаются крайне лабильной морфофункциональной организацией [10, 11]. Второй, полудобровольный, способ характеризуется тем, что раствор этанола предоставляется животным в качестве единственного источника жидкости. Достоинством этого метода следует считать отсутствие травмирующих манипуляций с животными, а отрицательным — невозможность точного учета потребленного этанола, в случаях нахождения нескольких крыс в одной клетке. И наконец, третий — добровольный способ, при котором крысам предоставляется выбор между раствором этанола и водой. Положительной стороной этого метода является также

отсутствие дополнительных стрессорных факторов, а отрицательной — невозможность отследить объем и концентрацию поступающего в организм этанола при групповом содержании крыс.

В последние десятилетия особую актуальность приобрела проблема пренатального воздействия этанола, что связано с описанным в 1968 г. P. Lemoine и соавт. фетальным алкогольным синдромом [12]. Наиболее оптимальным способом введения этанола крысам для исследования его влияния на развивающийся организм, по нашему мнению, является полудобровольный.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование предпринято с целью изучить некоторые особенности влияния этаноловой интоксикации на самок беспородных белых крыс, а также особенности течения у них беременности и на количество их потомства для оптимального планирования исследований с использованием этанола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 250 взрослых половозрелых самках беспородных белых крыс и 580 новорожденных крысах. Самки крыс были разделены на 8 групп: одну контрольную и семь экспериментальных (табл. 1). В ежедневный рацион животных контрольной группы входили сухой комбикорм и питьевая вода. Все экспериментальные группы животных также получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости — 15% раствор этанола во время беременности.

Количество потребляемой жидкости и сухого корма регистрировали 1 раз в сутки в одно и то же время.

Самцов к самкам подсаживали на сутки на стадии эструс или презэструс, что определяли по вагинальным мазкам. Первые сутки беременности исчислялись после обнаружения во влажной мазке сперматозоидов. Все группы животных содержались в одинаковых условиях, способствующих нормальному течению беременности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи прикладной программы SPSS 16.0 for Windows. Вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку. Значимость различий между двумя смежными возрастными группами оценивали по непарному критерию Стьюдента. Нормальность распределения определяли методом описательной статистики при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для проверки равенства дисперсий использовали критерий Левена. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности питьевого и пищевого рационов. В результате проведенного исследования было установлено,

Таблица 1

Группы животных и их характеристика

Table 1

Animal groups and their characteristics

Группа животных / Animal groups	Характеристика группы / Group characteristics
Контрольная / Control	Животные получали питьевую воду до наступления беременности и во время нее / The animals received drinking water before and during pregnancy
I	Животные получали питьевую воду до наступления беременности, а во время нее — 15% раствор этанола / The animals received drinking water before pregnancy, and a 15% ethanol solution during pregnancy
II	Животные получали 15% раствор этанола в течение 1 месяца до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 1 month before pregnancy and during pregnancy
III	Животные получали 15% раствор этанола в течение 2 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 2 months before pregnancy and during pregnancy
IV	Животные получали 15% раствор этанола в течение 3 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 3 months before pregnancy and during pregnancy
V	Животные получали 15% раствор этанола в течение 4 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 4 months before pregnancy and during pregnancy
VI	Животные получали 15% раствор этанола в течение 5 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 5 months before pregnancy and during pregnancy
VII	Животные получали 15% раствор этанола в течение 6 месяцев до наступления беременности и во время нее / The animals received 15% ethanol solution during 6 months before pregnancy and during pregnancy

Таблица 2

Особенности продолжительности беременности и количество новорожденных крыс

Table 2

Characteristics of pregnancy duration and the number of newborn rats

Группа животных / Animal group	Продолжительность беременности, суток / Pregnancy duration, days	Количество новорожденных крыс / Number of newborn rats
Контрольная	21–22	11,1±0,4
I	24–25	8,8±0,4*
II	21–22	9,6±0,3*
III	23–24	9,1±0,5*
IV	24–25	9,0±0,2*
V	23–24	8,7±0,4*
VI	24–25	7,7±0,2*
VII	26–27	7,1±0,2*

* Различия по сравнению с контролем статистически значимы. / Differences compared to control are statistically significant.

что введение 15% раствора этанола нелинейным крысам в первые три дня вызывает снижение питьевого и пищевого рационов до 75–80%. Начиная с четвертого дня объемы потребления сухого комбикорма и жидкости увеличиваются, и к десятому дню восстанавливаются до исходного уровня.

Смертность самок крыс. Полудобровольное введение этанола беспородным самкам крыс привело к гибели части экспериментальных животных. Наибольшая смертность регистрируется в течение первого месяца, достигая 25%. В после-

дующие три месяца смертность крыс незначительна и в совокупности не превышает 3%. В период с пятого по шестой месяцы эксперимента погибает 10% самок.

Продолжительность беременности. В обычных условиях продолжительность беременности беспородных белых крыс составляет 21–22 дня. В зависимости от длительности алкогольного воздействия на самок сроки беременности изменялись. При потреблении этанола самками только во время беременности (I группа), ее продолжительность

увеличилась на 3 дня; после этаноловой интоксикации в течение одного месяца до наступления беременности и на ее протяжении (II группа) значимых изменений этого параметра по сравнению с контролем не происходило. У самок, подвергавшихся воздействию этанола на протяжении двух месяцев до наступления беременности (III группа), ее продолжительность составляла 23 дня; трех месяцев (IV группа) — 24 дня; четырех месяцев (V группа) — 23 дня; пяти месяцев (VI группа) — 24 дня; шести месяцев (VII группа) — 26 дней (табл. 2).

В литературе нет единого мнения об изменении сроков беременности у крыс при воздействии алкоголя [13–17]. Приводятся данные как об увеличении сроков беременности у крыс под влиянием этанола во время беременности, в том числе в зависимости от длительности прегравидарного этанолового воздействия, так и об отсутствии изменений этого показателя.

Количество новорожденных крыс также значительно изменяется вследствие воздействия этанола на организм самок на протяжении беременности и различных сроков до ее наступления. У интактных самок рождается в среднем 11 крысят. У животных I группы рождается 8–9 крыс. В среднем 10 новорожденных появляется у самок II группы; самки III, IV и V групп рожают 8–9 крысят. У крыс VI группы в помете можно обнаружить 7–8 крысят, а у животных VII группы чаще всего 7 детенышей (табл. 2). Уменьшение количества новорожденных крыс в помете обусловлено ростом внутриутробной смертности, в частности доимплантационной, на что указывают различные авторы [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воздействие этанола на самок белых крыс приводит к увеличению смертности и продолжительности беременности экспериментальных животных, а также уменьшению количества новорожденных крысят в помете. Выраженность изменений зависит от длительности прегравидарного воздействия этилового спирта.

Выполняя экспериментальные исследования с использованием этанола необходимо принимать во внимание, что при моделировании его хронического воздействия продолжительностью до четырех месяцев необходимо увеличивать количество животных на 30%, а более — на 40% от изначально предполагаемого. Планируя исследование по изучению антенатального влияния этанола важно учитывать пролонгацию беременности и количество полученного потомства в зависимости от длительности прегравидарной этаноловой интоксикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тявокина Е.Ю., Барсукова И.М. Заболеваемость алкоголизмом в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024;1:483–495.
2. Александрова Г.А., Бачманов А.А., Булкина И.А. и др. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. EDN: UKMFFR.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ; 2000. EDN: VPGVKL.
4. Сидоров П.И. (ред.), Шельгин К.В., Кирпич И.А., Леонтьев В.Я., Соловьев А.Г. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Методические рекомендации. Архангельск; 2002.
5. Круглов С.В., Пиминова О.В., Пугач П.В., Чулочникова В.И., Чунослова Т.Н., Васильева Л.Б. Морфология тимуса потомства у самок крыс после 6 мес прегравидарной этаноловой интоксикации. Морфология. 2020;2-3(157):112–113.
6. Круглов С.В., Пугач П.В., Пиминова О.В., Чунослова Т.Н., Васильева Л.Б., Чулочникова В.И. Влияние длительности этаноловой интоксикации на тимус потомства самок крыс. Тенденции развития науки и образования, 2021;72-2:25–28.
7. Пугач П.В., Круглов С.В., Денисова Г.Н., Карелина Н.Р. Изменения в тимусе новорожденных крыс после антенатальной этаноловой интоксикации. Морфология. 2019;2(155):236–237.



8. Соломина А.С., Колик Л.Г., Родина А.В., Логвинов И.О., Коньков В.Г., Кудрин В.С., Антипова Т.А., Дурнев А.Д. Хроническое потребление этанола крысами перед спариванием влияет на оперативную память у потомства. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;5(175):568–573.
9. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. *Анатомия крысы*. СПб.: Лань; 2001.
10. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. *Иммунная система, стресс и иммунодефицит*. М.: Джангар; 2000.
11. Торбек В.Э. *Морфогенез тимуса*. М.: РУДН; 1995.
12. Lemoine P., Haronsseus H., Borteuri Y.P., Menuet Y. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observes a propos de 127 cas. *Quest. med.* 1968;5:476–482.
13. Martin J.C., Smith D.W. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*. 1980;209(4454):353–361.
14. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Иммуноморфологический аспект воздействия этанола. *Морфология*. 2010;137(4):159.
15. Ганопольский В.П. Система опиоидов и гормонов стресса при тяжелой механической травме и интоксикации этанолом. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
16. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола. *Педиатр*. 2015;6(4):51–55. DOI: 10.17816/PED6451-55.
17. Свиринов С.В., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. и др. Морфофункциональные особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов, вызванные пренатальной алкогольной интоксикацией крыс-матерей. *Forcipe*. 2023;6(4):4–13.
18. Чеботарь Н.А., Конописцева Л.А. Механизмы тератогенного действия алкоголя. *Морфология*. 1993;105(9-10):19–26.
5. Kruglov S.V., Piminova O.V., Pugach P.V., Chulochnikova V.I., Chunosova T.N., Vasil'eva L.B. Thymus morphology of offspring in female rats after 6 months of pregravid ethanol intoxication. *Morfologiya*. 2020;2-3(157):112–113. (In Russian).
6. Kruglov S.V., Pugach P.V., Piminova O.V., Chunosova T.N., Vasil'eva L.B., Chulochnikova V.I. Effect of duration of ethanol intoxication on the thymus of female rat offspring. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2021;72-2:25–28. (In Russian).
7. Pugach P.V., Kruglov S.V., Denisova G.N., Karelina N.R. Changes in the thymus of newborn rats after antenatal ethanol intoxication. *Morfologiya*, 2019;2(155):236–237. (In Russian).
8. Solomina A.S., Kolik L.G., Rodina A.V., Logvinov I.O., Kon'kov V.G., Kudrin V.S., Antipova T.A., Durnev A.D. Chronic ethanol consumption by rats before mating affects working memory in the offspring. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2023;5(175):568–573. (In Russian).
9. Nozdrachev A.D., Poljakov E.L. *Anatomy of the rat*. Saint Petersburg: Lan; 2001. (In Russian).
10. Sapin M.R., Nikitjuk D.B. *Immune system, stress and immunodeficiency*. Moscow: Dzhangar; 2000. (In Russian).
11. Torbek V.Je. *Morphogenesis of the thymus*. Moscow: RUDN. 1995. (In Russian).
12. Lemoine P., Haronsseus H., Borteuri Y.P., Menuet Y. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observes a propos de 127 cas. *Quest. med.* 1968;5:476–482.
13. Martin J.C., Smith D.W. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*. 1980;209(4454):353–361.
14. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Immunomorphological aspect of the standard effect. *Morfologiya*. 2010;137(4):159. (In Russian).
15. Ganapol'skij V.P. The system of opioids and stress hormones in severe mechanical trauma and ethanol intoxication. PhD thesis. Saint Petersburg; 2003. (In Russian).
16. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. et al. The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result of the antenatal effect of ethanol. *Pediatr*. 2015;6(4):51–55. (In Russian). DOI: 10.17816/PED6451-55.
17. Svirin S.V., Oppedizano M.D.L., Artyuh L.Yu. et al. Morphofunctional structural features of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes caused by prenatal alcohol intoxication in maternal rats. *Forcipe*. 2023;6(4):4–13. (In Russian).
18. Chebotar' N.A., Konopisceva L.A. Mechanisms of teratogenic action of alcohol. *Morfologiya*. 1993;105(9-10):19–26. (In Russian).

REFERENCES

1. Tyavokina E.Yu., Barsukova I.M. Alcoholism incidence in Russia. *Sovremennye problemy zdoroochraneniya i medicinskoj statistiki*. 2024;1:483–495. (In Russian).
2. Aleksandrova G. A., Bachmanov A. A., Bulkina I. A. i dr. The health of the region's population and health priorities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russian). EDN: UKMFFR.
3. Zajchik A.Sh., Churilov L.P. *Fundamentals of general pathology*. Saint Petersburg: ELBI; 2000. (In Russian). EDN: VPGVKL.
4. Sidorov P.I. (ed.), Shelygin K.V., Kirpich I.A., Leontiev V.Ya., Soloviev A.G. *Use of laboratory animals in toxicological experiments. Metodicheskiye rekomendatsii*. Arkhangel'sk; 2002. (In Russian).

УДК 616-089.168.1-06-089.5+616.61-089.87

DOI: 10.56871/RBR.2025.67.88.003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕГЛЮМИНА НАТРИЯ СУКЦИНАТА «РЕАМБЕРИН» ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ОБОЖЖЕННЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ НЕКРЭКТОМИЙ

© Вадим Зурабович Дзеранов¹, Евгений Владимирович Зиновьев^{1, 2},
Владимир Олегович Сидельников Фон Эссен¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А, Российская Федерация

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

Контактная информация: Вадим Зурабович Дзеранов — врач анестезиолог-реаниматолог отдела термических поражений.
E-mail: dzeranovvadim99@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3669-3325>

Для цитирования: Дзеранов В.З., Зиновьев Е.В., Сидельников Фон Эссен В.О. Эффективность применения препарата меглюмина натрия сукцината «Реамберин» для оптимизации послеоперационного обезбоживания обожженных после хирургических некрэктоми. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):24–29. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.88.003>

Поступила: 02.04.2025

Одобрена: 14.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Введение. Сукцинаты (янтарная кислота и ее соли) в организме тесно связаны с «производством» энергии, которая необходима для обеспечения жизнедеятельности, так как они являются продуктами пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса. Возможным путем улучшения оксигенации тканей без агрессивной инсuffляции кислорода может быть улучшение процесса окислительного фосфорилирования. Этот путь может быть достигнут за счет использования сукцинатов. **Цель исследования** — провести сравнительное изучение влияния меглюмина натрия сукцината «Реамберин» и уровня оксигенации тканей у обожженных на качество послеоперационного обезбоживания. **Материалы и методы.** В данной работе обследовано 106 пациентов после выполненных хирургических некрэктоми в возрасте от 20 до 90 лет, которые были разделены на две группы. Исследование проводилось в отделе термических поражений ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Определяли количество анальгетиков, необходимое для эффективного послеоперационного обезбоживания (3 суток) у двух групп пациентов: получавших в составе интенсивной терапии в послеоперационном периоде инсuffляцию кислородно-воздушной смеси (56 человек) и дополнительно получавших инфузию Реамберина на фоне инсuffляции также кислородно-воздушной смеси (50 человек). Количество послеоперационных осложнений рассчитывали по классификации хирургических осложнений Клавье́на–Диндо. Определяли показатели кислородного обмена: насыщение гемоглобина кислородом артериальной и венозной крови, коэффициент утилизации кислорода тканями. **Результаты.** Предложенный нами способ введения препарата меглюмина натрия сукцината «Реамберин» внутривенно капельно обожженным в послеоперационном периоде позволяет снизить частоту хирургических послеоперационных осложнений на 31% по Клавье́ну–Диндо ($p < 0,05$), а также повышает утилизацию кислорода тканями в области послеоперационной раны. Общее количество опиоидных анальгетиков, необходимых для полноценного купирования болевого синдрома, было в 4 раза меньше. **Вывод.** Внутривенное назначение меглюмина натрия сукцината «Реамберин» обожженным в послеоперационном периоде позволило повысить утилизацию кислорода тканями в области послеоперационной раны и снизить частоту хирургических осложнений и количество опиоидных анальгетиков.

Ключевые слова: послеоперационный период, обожженные, обезбоживание, кислородный обмен, FiO_2 , меглюмина натрия сукцинат «Реамберин», хирургическая некрэктомия



DOI: 10.56871/RBR.2025.67.88.003

OPTIMIZING EFFECTS OF MEGLUMINE SODIUM SUCCINATE “REAMBERIN” REGARDING POSTOPERATIVE ANESTHESIA IN BURNED PATIENTS AFTER SURGICAL NECRECTOMY

© Vadim Z. Dzeranov¹, Evgeny V. Zinoviev^{1,2},
Vladimir Olegovich Sidelnikov Von Essen¹

¹ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. 3 lit. A Budapestskaya str., Saint Petersburg 192242 Russian Federation

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

Contact information: Vadim Z. Dzeranov — anesthesiologist-resuscitator of the thermal injuries department. E-mail: dzeranovvadim99@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3669-3325>

For citation: Dzeranov VZ, Zinoviev EV, Sidelnikov Von Essen VO. Optimizing effects of meglumine sodium succinate “Reamberin” regarding postoperative anesthesia in burned patients after surgical necrectomy. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):24–29.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.88.003>

Received: 02.04.2025

Revised: 14.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Introduction. Succinates (succinic acid and its salts) in the body are closely related to the “production” of energy, which is necessary for vital activity, since they are products of the fifth and substrate of the sixth reaction in the Krebs cycle. A possible way to improve tissue oxygenation without aggressive oxygen insufflation may be to improve the oxidative phosphorylation process. This pathway can be achieved through the use of succinates. **The purpose of the study.** To conduct a comparative study of the effect of meglumine sodium succinate and the level of tissue oxygenation in burned patients on the quality of postoperative anesthesia. **Materials and methods.** In this study, 106 patients aged 20 to 90 years after surgical necrectomy were examined and divided into two groups. The study was conducted in the Department of Thermal Injuries of the St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze. The amount of analgesics required for effective postoperative anesthesia (3 days) was determined in two groups of patients: those who received oxygen-air mixture insufflation as part of intensive care in the postoperative period (56 people) and additionally received reamberin infusion against the background of oxygen-air mixture insufflation (50 people). The number of postoperative complications was calculated according to the Clavien–Dindo classification of surgical complications. The parameters of oxygen metabolism were determined: saturation of hemoglobin with oxygen in arterial and venous blood, oxygen utilization coefficient by tissues. **Results.** Our proposed method of administration of the drug meglumine sodium succinate “Reamberin” intravenously drip burned in the postoperative period allowed to reduce the frequency of surgical postoperative complications by 31% according to Clavien–Dindo ($p < 0.05$), and also increases the utilization of oxygen by tissues in the area of the postoperative wound. The total number of opioid analgesics needed for complete relief of pain syndrome was 4 times less. **Conclusion.** Intravenous administration of meglumine sodium succinate “Reamberin” to those burned in the postoperative period made it possible to increase oxygen utilization by tissues in the area of the postoperative wound and reduce the frequency of surgical complications and the number of opioid analgesics.

Keywords: postoperative period, burns, pain relief, oxygen exchange, FiO_2 , meglumine sodium succinate “Reamberin”, surgical necrectomy

ВВЕДЕНИЕ

Одна из важных проблем послеоперационного периода как для пациента, так и для хирурга, патофизиолога, анестезиолога-реаниматолога, альголога — обеспечение адекватного обезбоживания во время хирургических операций и в раннем послеоперационном периоде [8].

Интенсивный послеоперационный болевой синдром (ИПБС) формирует спазм микроциркуляторного русла за счет гиперсекреции катехоламинов, что ухудшает оксигенацию тканей и повышает частоту послеоперационных хирургических осложнений у обожженных [1–3]. Улучшение оксигенации тканей в послеоперационном периоде путем агрессивной инсуффляции кислорода облегчает проведение оптимального послеоперационного обезбоживания у обожженных [3], снижает частоту послеоперационных осложнений. Использование агрессивной кислородотерапии с целью улучшения оксигенации тканей имеет и свои отрицательные свойства, а именно: за счет повреждения сурфактантной системы бронхиол высокими дозами кислорода повышается частота легочных осложнений [12, 15]. Возможным путем улучшения оксигенации тканей без агрессивной инсуффляции кислорода может быть улучшение процесса окислительного фосфорилирования, которое способствует более быстрому компенсаторному переносу электронов в комплексе дыхательной цепи и увеличению функциональной активности органелл в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Этот путь может быть достигнут за счет использования сукцинатов [4, 5]. Сукцинаты, вероятно, даже и не улучшают транспорт кислорода прямым путем, но в условиях гипоксии сукцинат-оксидазное окисление обеспечивает сохранение *аэробного* производства энергии, нормализует транспорт и трансмембранный перенос кислорода в условиях как его избытка, так и дефицита [4, 5]. Это улучшает процессы регенерации тканей [6] и, возможно, будет способствовать снижению послеоперационного обезбоживания у обожженных. Однако подобных работ по возможному использованию сукцинатов для повышения активности опиатных рецепторов, а, следовательно, для оптимизации послеоперационного обезбоживания у обожженных за счет снижения использования опиатов, мы не встретили. Имеется лишь косвенное указание, что назначение сукцинатов снижает интенсивность жгучей боли у пациентов с диабетической нейропатией [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — провести сравнительное изучение влияния препарата меглюмина натрия сукцината и уровня оксигенации тканей у обожженных на качество послеоперационного обезбоживания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 106 пациентов в возрасте от 20 до 90 лет (в среднем $51,4 \pm 2,1$ года). Соотношение женщин и мужчин — 1/1,46. Всем пациентам в условиях проведения тотальной

внутривенной анестезии с интубацией трахеи и проведением искусственной вентиляции легких выполнены оперативные вмешательства (хирургическая некрэктомия на площади от 5 до 10%, средняя 7%). Интенсивность послеоперационного болевого синдрома оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и по способу с использованием инспираторного спирометра [13]. Рассчитывали количество опиатных анальгетиков в мг в сутки, необходимых для полноценного послеоперационного обезбоживания.

Процентную частоту осложнений оценивали на 3-и сутки послеоперационного периода с использованием классификации хирургических осложнений Клавьяна–Диндо [14, 15].

Пациенты разделены на две группы: 1-я группа пациентов (56 человек) в первые двое суток послеоперационного периода в комплексе терапии получала через биназальные канюли инсуффляцию воздушной смеси, содержащей 30% кислорода; 2-й группе пациентов (50 человек) в первые трое суток послеоперационного периода в комплексе терапии, включая инсуффляцию воздушно-кислородной смеси, содержащую 30% кислорода, внутривенно капельно назначали инфузию 400 мл препарата меглюмина натрия сукцината «Реамберин».

Оценивали оксигенацию тканей с использованием следующих методик [16]: пульсоксиметрия, позволяющая определить степень насыщения артериализированной крови кислородом, отражающая доставку кислорода к тканям ($SpO_2\%$), и церебральная/соматическая оксиметрия, позволяющая оценить степень насыщения кислородом гемоглобина венозной крови ($rSO_2\%$). Разница между $SpO_2\%$ и $rSO_2\%$ отражает коэффициент утилизации кислорода тканями ($KuO_2\%$). Электроды церебрального/соматического оксиметра накладывались на поврежденные участки кожи параллельно линии операционного шва, отступая от него на 3–5 см.

Статистические методы: использовали пакет статистических программ STATISTICA 6.0, непараметрические статистические методы: медиану и 25–75% интерквартильный размах. Изменения показателей внутри групп определяли с помощью критерия Фридмана, Уилкоксона, критерий Знаков. Различия показателей между группами — U-критерий Манна–Уитни. Процентные величины сравнивали между собой по четырехпольной таблице сопряженных частот. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе пациентов, которые в первые двое суток послеоперационного периода получали инсуффляцию кислородно-воздушной смеси 30%, динамика исследуемых показателей представлена в таблице 1. Назначение меглюмина натрия сукцината «Реамберин» в послеоперационном периоде у обожженных после оперативных вмешательств (хирургических некрэктомий) повышает утилизацию кислорода тканями в области операционной раны.

Результаты, приведенные в таблице 1, позволяют заключить, что насыщение гемоглобина кислородом артериальной

Таблица 1

Пациенты, получавшие инсuffляцию кислородно-воздушной смеси 30%

Table 1

Patients receiving insufflation of oxygen-air mixture 30%

Время фиксации / Time of fixation	Анализируемые параметры (M±m) / Analyzed parameters (M±m)				
	SpO ₂ %	rSO ₂ %	KuO ₂ %	Частота осложнений, % / The frequency of complications, %	Количество доз анальгетиков / Number of doses of analgesics
Сразу после операции / Immediately after the operation	94,5±0,2	78,4±0,2	18,3±0,2	–	–
1-е сутки / 1 day	96,3±0,2*	77,0±0,5*	19,7±0,4*	–	3,6±0,1
2-е сутки / 2 day	97,1±0,3*	74,4±0,6*	22,6±0,7*	–	1,4±0,2
3-и сутки / 3 day	98,2±0,2**	72,3±0,7*	24,7±0,7*	11	0,8±0,1
Итого / Total	–	–	–	11	5,6±0,3

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,001 по отношению к величине, фиксированной сразу после операции.

Note: * p < 0.05; ** p < 0.001 relative to the value fixed immediately after the operation.

Таблица 2

Пациенты, получавшие в послеоперационном периоде инфузию меглюмина натрия сукцината «Реамберин»

Table 2

Patients who received an infusion of meglumine sodium succinate "Reamberin" in the postoperative period

Время фиксации / Time of fixation	Анализируемые параметры (M±m) / Analyzed parameters (M±m)				
	SpO ₂ %	rSO ₂ %	KuO ₂ %	Частота осложнений, % / The frequency of complications, %	Количество доз анальгетиков / Number of doses of analgesics
Сразу после операции / Immediately after the operation	95,2±0,2	78,3±0,2	17,8±0,2	–	–
1-е сутки / 1 day	95,9±0,2	72,2±0,5*	24,7±0,4*	–	3,2±0,2
2-е сутки / 2 day	97,3±0,3*	71,1±0,6**	25,6±0,7**	–	0,8±0,1
3-и сутки / 3 day	98,0±0,2*	69,2±0,7**	27,5±0,7**	7,1	–
Итого / Total	–	–	–	7,1 [^]	1,4±0,1 [^]

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,001 по отношению к величине, фиксированной сразу после операции; [^] p < 0,05 по отношению к пациентам 1-й группы.

Note: * p < 0,05; ** p < 0,001 relative to the value fixed immediately after surgery; [^] p < 0,05 relative to group 1 patients.

крови с момента после операции и до трех суток статистически достоверно возрастает. Одновременно происходит статистически достоверное снижение насыщения гемоглобина венозной крови. В итоге повышается коэффициент утилизации кислорода тканями, хотя на третьи сутки он остается ниже границы физиологических значений (25%).

На третьи сутки индекс степени тяжести осложнений по классификации хирургических осложнений Клавьева–Диндо составлял 11%, по степени градации 9,9% осложнений относилось к I степени и 1,1% — ко II степени.

На протяжении всех трех наблюдаемых суток пациенты 1-й группы требовали назначение опиоидных анальгетиков по убывающей степени.

У пациентов 2-й группы, которые в комплексе интенсивной терапии в послеоперационном периоде дополнительно получали инфузию препарата меглюмина натрия сукцината «Реамберин», исследуемые показатели приведены в таблице 2.

У пациентов 2-й группы регистрируется повышение насыщения гемоглобина кислородом артериализированной крови, также с первых суток достоверно снижается насыщение гемоглобина кислородом венозной крови, что обеспечивает

значительное возрастание коэффициента утилизации кислорода тканями в пределах физиологических величин.

Частота хирургических послеоперационных осложнений у пациентов 2-й группы составляет 7,1%, что на 31% ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов 1-й группы. По степени градации регистрируемые осложнения у пациентов 2-й группы относились к I степени.

Из данных таблицы 2 можно отметить, что пациенты 2-й группы нуждались в назначении опиоидов в первые и вторые сутки. Общее количество опиоидных анальгетиков, необходимых для полноценного послеоперационного купирования болевого синдрома, во 2-й группе было в 4 раза меньше по сравнению с пациентами 1-й группы.

Активно идет поиск методов в пользу снижения использования для послеоперационного обезболевания опиоидных анальгетиков [8, 15]. Установлено, что улучшение оксигенации тканей в послеоперационном периоде облегчает проведение оптимального послеоперационного обезболевания обожженных. Наличие гипоксемии и гипоксии снижает чувствительность опиатных рецепторов, что требует повышения использования опиоидов. В качестве рабочей нами была принята гипотеза о необходимости повышения оксигенации тканей в послеоперационном периоде у обожженных для оптимизации послеоперационного обезболевания. Использовали классический метод повышения оксигенации — назначение инсуффляции кислородно-воздушной смеси и второй метод — повышение утилизации кислорода тканями за счет улучшения процесса окислительного фосфорилирования, которое способствует более быстрому компенсаторному переносу электронов в комплексе дыхательной цепи, увеличивает функциональную активность органелл в синтезе АТФ и повышает утилизацию кислорода тканями за счет использования меглюмина натрия сукцината «Реамберин» [4, 5, 10]. Установлено, что под влиянием сукцинатов происходит более выраженное повышение утилизации кислорода тканями, что, в конечном итоге, способствует уменьшению потребности в опиоидных анальгетиках для купирования послеоперационного болевого синдрома в течение трех суток в 4 раза. Это происходит за счет повышения чувствительности мю-опиатных рецепторов под влиянием сукцинатов. Из литературы известно, что сукцинаты повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, что облегчает инсулинотерапию у больных с сахарным диабетом [7].

Одновременно установлено, что при использовании меглюмина натрия сукцината «Реамберин» у обожженных в послеоперационном периоде способствует уменьшению на 31% частоты послеоперационных хирургических осложнений, что можно объяснить улучшением оксигенации тканей в области операционной раны. В отдельных исследованиях также отмечается положительное влияние сукцинатов на регенерацию послеоперационных ран [6]. Следовательно, назначение меглюмина натрия сукцината «Реамберин» у обожженных в послеоперационном периоде оправдано как с позиций оптимизации обезболевания, так и с позиции снижения послеоперационных осложнений за счет регенерации тканей.

ВЫВОДЫ

1. Назначение препарата меглюмина натрия сукцината в послеоперационном периоде у обожженных после оперативных вмешательств (хирургических некрэктомий) повышает утилизацию кислорода тканями в области операционной раны.

2. В послеоперационном периоде у обожженных после хирургических некрэктомий в результате назначения препарата меглюмина натрия сукцината в течение трех первых суток отмечается 4-кратное снижение количества опиоидных анальгетиков, необходимых для полноценного послеоперационного обезболевания и на 31% уменьшается частота хирургических осложнений по Клавьеу–Диндо.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Гогохия Т.З. и др. Возможности объективизации иссечения при ранней тангенциальной некрэктомии у тяжелообожженных. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2022;23(2):801–811.
2. Гогохия Т.З., Зиновьев Е.В., Солошенко В.В. и др. Особенности выполнения тангенциальной некрэктомии под контролем лазер-



- ной доплеровской флоуметрии в ранние сроки до формирования зоны демаркации. Материалы V съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. Ташкент: НМИУ; 2021:148–149.
3. Зиновьев Е.В., Солошенко В.В., Гогохия Т.З. и др. Особенности выполнения тангенциальной некрэктомии в ранние сроки до формирования зоны демаркации. *Комбустиология: электрон. науч.-практ. журн.* 2021;65–66.
 4. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических состояниях. Решат ли проблему сукцинаты? СПб.; 2019.
 5. Орлов Ю.П. Сукцинаты при критических состояниях и ответы на вопросы: почему? зачем? кому? когда? сколько? СПб.; 2020.
 6. Афончиков В.С., Орлова О.В., Грицай А.Н. Использование раствора реамберина в военных условиях. *Хирургия.* 2023;2:86–90. DOI: 10.17116/hirurgia2023022186.
 7. Кукушкин М.Л., Супонева Н.А., Давыдов О.С. и др. Резолюция экспертного совета. Возможности препарата Цитофлавина у пациентов с диабетической полинейропатией. *Российский журнал боли.* 2023;21(3):1–15.
 8. Narinder R. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anesth.* 2016;33(3):160–171. DOI: 10.1097/EJa.0000000000000366.
 9. Ozan A. Pain and tissue oxygenation. *Crit Care Med.* 2015;43(4):462–463.
 10. Heiseth L., Hisdal J., Hoff I.E. et al. Tissue oxygen saturation and finger perfusion index in central hypovolemia: influence of pain. *Crit Care Med.* 2015;43(4):747–756.
 11. Masaki Nakane. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2020;95:49–69.
 12. Abdelmalak B.D., Cata J.P., Boniela A. et al. Intraoperative tissue oxigenation and postoperative outcomes after major non-cardiac surgery: an observation study. *Clin Practic.* 2013;110(2):241–249.
 13. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complication. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
 14. Kaczmarek P., Karuga F.F., Szmyd B. et al. The role of inflammation, hypoxia, and opioid receptor expression in pain modulation in patients suffering from obstructive sleep apnea. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):90–98. DOI: 10.3390/ijms23169080.
 15. Vincent J.L., Voore F.A., Bellomo R., Marini J.J. *Textbook of Critical Care.* 8th edition. Elsevier. 2023.
 - severely burned patients. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal.* 2022;23(2):801–811. (In Russian).
 2. Gogokhiya T.Z., Zinoviev E.V., Soloshchenko V.V. et al. Features of performing tangential necrectomy under the control of laser Doppler flowmetry in the early stages before the formation of the demarcation zone. *Materials V Congress of the Association of Emergency Medical Doctors of Uzbekistan.* Tashkent: NMIU; 2021:148–149. (In Russian).
 3. Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Gogokhiya T.Z., et al. Features of performing tangential necrectomy in the early stages before the formation of the demarcation zone. *Kombustiologiya: electron. scientific and practical journal.* 2021:65–66. (In Russian).
 4. Orlov Yu.P. Mitochondrial dysfunction in critical conditions. Will succinates solve the problem? Saint Petersburg; 2019. (In Russian).
 5. Orlov Yu.P. Succinates in critical conditions and answers to the questions: why? what for? to whom? when? how much? Saint Petersburg; 2020. (In Russian).
 6. Afonchikov V.S., Orlova O.V., Gritsai A.N. The use of reamberin solution in military conditions. *Surgery.* 2023;2:86–90. (In Russian). DOI: 10.17116/hirurgia2023022186.
 7. Kukushkin M.L., Suponeva N.A., Davydov O.S. and others. Resolution of the Expert Council “Possibilities of Cytoflavin preparation in patients with diabetic polyneuropathy”. *The Russian Journal of Pain.* 2023;21(3):1–15. (In Russian).
 8. Narinder R. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anesth.* 2016;33(3):160–171. DOI: 10.1097/EJa.0000000000000366.
 9. Ozan A. Pain and tissue oxygenation. *Crit Care Med.* 2015;43(4):462–463.
 10. Heiseth L., Hisdal J., Hoff I.E. et al. Tissue oxygen saturation and finger perfusion index in central hypovolemia: influence of pain. *Crit Care Med.* 2015;43(4):747–756.
 11. Masaki Nakane. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2020;95:49–69.
 12. Abdelmalak B.D., Cata J.P., Boniela A. et al. Intraoperative tissue oxigenation and postoperative outcomes after major non-cardiac surgery: an observation study. *Clin Practic.* 2013;110(2):241–249.
 13. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complication. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
 14. Kaczmarek P., Karuga F.F., Szmyd B. et al. The role of inflammation, hypoxia, and opioid receptor expression in pain modulation in patients suffering from obstructive sleep apnea. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):90–98. DOI: 10.3390/ijms23169080.
 15. Vincent J.L., Voore F.A., Bellomo R., Marini J.J. *Textbook of critical care.* 8th edition. Elsevier. 2023.

REFERENCES

1. Zinoviev E.V., Soloshenko V.V., Gogokhiya T.Z. et al. Possibilities of objectification of excision during early tangential necrectomy in

УДК 575.174.015.3+616.1-008.4-092-05-053.7+577.121

DOI: 10.56871/RBR.2025.20.71.004

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *SIRT1* В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У МОЛОДЕЖИ

© Елизавета Валерьевна Разумова, Анастасия Сергеевна Ворожейкина,
Любовь Алексеевна Автайкина, Кира Юрьевна Панькина,
Артем Владимирович Рыжов, Татьяна Ивановна Власова

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва. 430005, г. Саранск,
ул. Большевикская, д. 68, Республика Мордовия, Российская Федерация

Контактная информация: Татьяна Ивановна Власова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, главный научный сотрудник кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии. E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450> SPIN: 5314-3771

Для цитирования: Разумова Е.В., Ворожейкина А.С., Автайкина Л.А., Панькина К.Ю., Рыжов А.В., Власова Т.И. Роль полиморфизма гена *SIRT1* в развитии нарушений сосудистого тонуса и избыточной массы тела у молодежи. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):30–40. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.20.71.004>

Поступила: 08.04.2025

Одобрена: 22.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Введение. Сердечно-сосудистые и метаболические заболевания представляют собой наиболее распространенные заболевания в мире, и их связь с генетическими факторами, такими как полиморфизмы генов *SOD2* (супероксиддисмутаза), *SIRT* (сиртуины) и *eNOS* (эндотелиальная синтаза оксида азота), становится все более очевидной. **Цель** — изучение связи между частотой встречаемости аллелей генов *SIRT1* (полиморфизм C/G, rs7069102), *eNOS* (полиморфизм C/G, rs7069102) и *SOD2* (полиморфизм T/C, rs4880) и формированием нарушений сосудистого тонуса, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы у молодых людей в зависимости от полиморфизма генов. **Материалы и методы.** Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у молодых лиц. Забор и генетическое исследование венозной крови на полиморфизм генов *SIRT1*, *eNOS*, *SOD2*. Статистическая обработка данных с использованием программы StatTech версии 4.7.2. **Результаты.** Исследование показало, что у молодых людей в Республике Мордовия носительство аллеля G гена *SIRT1* C/G, rs7069102 ассоциировано с повышенным среднесуточным уровнем артериального давления и индекса стресса. Полиморфизм гена *SOD2* (ТТ (полиморфизм T/C, rs4880)) достоверно чаще встречается при носительстве *SIRT1* (GG (C/G, rs7069102)). **Вывод.** Установлена связь между полиморфизмами генов *SOD2* (ТТ) и *SIRT1* (GG), что сопряжено с изменением функционального состояния сердечно-сосудистой системы у молодых людей. Необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками для уточнения роли мутации *SIRT1* как фактора риска нарушений сосудистого тонуса.

Ключевые слова: полиморфизм генов, оксидативный стресс, метаболические нарушения, сердечно-сосудистый риск



DOI: 10.56871/RBR.2025.20.71.004

THE ROLE OF THE *SIRT1* GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR TONE DISORDERS AND OVERWEIGHT IN YOUNG PEOPLE

© Elizaveta V. Razumova, Anastasia S. Vorozheikina, Lyubov A. Avtaikina, Kira Yu. Pankina, Artyom V. Ryzhov, Tatiana I. Vlasova

Ogarev National Research Mordovian State University. 68 Bolshevistskaya str., Saransk Republic of Mordovia 430005 Russian Federation

Contact information: Tatiana I. Vlasova— Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Chief Researcher of the Department of Faculty Surgery with courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery. E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450> SPIN: 5314-3771

For citation: Razumova EV, Vorozheikina AS, Avtaikina LA, Pankina KYu, Ryzhov AV, Vlasova TI. The role of the *SIRT1* gene polymorphism in the development of vascular tone disorders and overweight in young people. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):30–40. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.20.71.004>

Received: 08.04.2025

Revised: 22.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Introduction. Cardiovascular and metabolic diseases are the most common diseases in the world, and their association with genetic factors such as polymorphisms of the *SOD2* (superoxide dismutase), *SIRT* (sirtuins) and *eNOS* (endothelial nitric oxide synthase) genes is becoming increasingly apparent. **Objectives to study** the relationship between the frequency of alleles of the *SIRT1* (C/G polymorphism, rs7069102), *eNOS* (C/G polymorphism, rs7069102) and *SOD2* (T/C polymorphism, rs4880) genes and the formation of vascular tone disorders, as well as the functional state of the cardiovascular system in young people, depending on the gene polymorphism. **Materials and methods.** Assessment of the functional state of the cardiovascular system in young people. Sampling and genetic examination of venous blood for polymorphisms of the *SIRT1*, *eNOS*, and *SOD2* genes. Statistical data processing using the StatTech software version 4.7.2. **Results.** The study showed that in young people in the Republic of Mordovia, the carriage of the G allele of the *SIRT1* C/G gene, rs7069102 is associated with increased average daily blood pressure and stress index. Polymorphism of the *SOD2* gene (TT (T/C, rs4880)) is significantly more common in the carriage of *SIRT1* (GG, (C/G, rs7069102)). **Conclusion.** We established relationship between the polymorphisms of the *SOD2* (TT) and *SIRT1* (GG) genes, which is associated with changes in the functional state of the cardiovascular system in young people. Further studies with larger samples are needed to clarify the role of the *SIRT1* mutation as a risk factor for vascular tone disorders.

Keywords: gene polymorphism, oxidative stress, metabolic disorders, cardiovascular risk

ВВЕДЕНИЕ

Сиртуины человека (SIRT) представляют собой НАД⁺-зависимые деацетилирующие ферменты, характеризующиеся сходством с дрожжевым предшественником Sir2 (silent information regulator) [1]. У человека и других млекопитающих выделено 7 сиртуинов (SIRT1–SIRT7). Сиртуины относятся к гистоновым деацетилазам класса III, особенностью которых является наличие высококонсервативного НАД⁺-зависимого каталитического корового домена, представленного 250–270 аминокислотными остатками. По данным исследований, сиртуины играют роль в большом количестве физиологических процессов, от глюконеогенеза до регуляции клеточного цикла. Заинтересованность научного общества этими ферментами в последнее время растет, так как они могут стать потенциальными мишенями для терапии многих заболеваний [2, 3].

ОСОБЕННОСТИ СИРТУИНОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Сиртуин 1 (SIRT1) является наиболее изученным сиртуином человека в настоящее время. Он больше всего похож на

дрожжевой SIR2 с точки зрения последовательности аминокислот и ферментативной активности. Локализован в ядре, однако может перемещаться в цитоплазму для воздействия на определенные мишени. Изначально описан как гистондеацетилаза, но вскоре было выяснено, что SIRT1 может деацетилировать и другие белки [3, 4]. SIRT1 участвует в контроле генерации активных форм кислорода, кетогенеза и гибели клетки.

SIRT2 находится в цитоплазме. Он деацетилюет микротрубочки тубулина и факторы транскрипции, которые перемещаются из цитоплазмы в ядро, и в основном функционирует при митозе. Когда возникает повреждение ДНК, SIRT2 может останавливать деление клетки, эффективно защищая ее от ошибочной репликации. Кроме того, существуют данные о том, что SIRT2 также обладает противовоспалительным действием.

SIRT3, SIRT4 и SIRT5 являются митохондриальными ферментами. SIRT3 регулирует различные функции митохондрий, такие как выработка аденозинтрифосфата (АТФ). Метаболические действия SIRT3 на углеводный и липидный обмен аналогичны таковым у SIRT1 (например, стимуляция глюконеогенеза, ингибирование липогенеза, активация окисления жирных кислот и некоторые нейропротекторные действия) [5, 6].

Таблица 1

Локализация и ферментативная активность сиртуинов [7]

Table 1

Localization and enzymatic activity of sirtuins [7]

Сиртуин / Sirtuin	Класс / Class	Локализация / Localization	Ферментативная активность / Enzymatic activity	Функции / Functions
SIRT1	I	Ядро, цитозоль / Nucleus, cytosol	Деацетилирование / Deacetylation	Обмен веществ, защита от свободных радикалов и стресса, регуляция воспаления / Metabolism, protection from free radicals and stress, regulation of inflammation
SIRT2	I	Цитозоль / Cytosol	Деацетилирование / Deacetylation	Регуляция митоза (защита от ошибочной репликации), противовоспалительное действие / Regulation of mitosis (protection against erroneous replication), anti-inflammatory effect
SIRT3	I	Митохондрии / Mitochondria	Деацетилирование / Deacetylation	Выработка АТФ, регуляция активных форм кислорода, кетогенез, апоптоз / ATP production, regulation of reactive oxygen species, ketogenesis, apoptosis
SIRT4	II	Митохондрии / Mitochondria	АДФ-рибозилирование / ADP-ribosylation	Обмен веществ, в частности регуляция секреции инсулина / Metabolism, in particular regulation of insulin secretion
SIRT5	III	Митохондрии / mitochondria	Деацетилирование, демалонилирование, десукцилирование / Deacetylation, demalonylation, desuccination	Метаболизм глутамина и жирных кислот регулирует гомеостаз АТФ / the metabolism of glutamine and fatty acids regulates ATP homeostasis
SIRT6	IV	Ядро / Nucleus	Деацетилирование, АДФ-рибозилирование / Deacetylation, ADP-ribosylation	Репарация ДНК, метаболизм, секреция TNF / DNA repair, metabolism, TNF secretion
SIRT7	IV	Ядрышко / Nucleolus	Деацетилирование / Deacetylation	pPHK транскрипция / rRNA transcription



В отличие от других сиртуинов, SIRT4 является митохондриальным сиртуином, не обладающим деацетилазной активностью *in vitro*. Считается, что SIRT4 участвует во многих важных процессах, особенно в метаболизме глутамина и жирных кислот, а также регулирует гомеостаз АТФ.

В дополнение к деацетилазной активности SIRT5 недавние исследования показали, что SIRT5 может опосредовать десукцинирование, демалонилирование и деглутарилирование белков.

SIRT6 является ядерным белком, хотя он также присутствует в эндоплазматическом ретикулуме, где деацетилирует TNF α . Недавние исследования показали, что SIRT6 также взаимодействует с другими негистоновыми белками.

SIRT7 — единственный сиртуин, локализованный в ядрышке. Он является компонентом механизма транскрипции РНК-полимеразы I. Предположительно, SIRT7, взаимодействуя с РНК-полимеразой I и гистонами, регулирует транскрипцию ДНК в клетках млекопитающих. Кроме того, SIRT7 может опосредовать десукцинирование гистонов [2].

Сиртуины делятся на классы (I–IV) в зависимости от структуры их аминокислотной последовательности, схожести по функциональным свойствам и локализации в клетках, а также по общему эволюционному происхождению (табл. 1).

Активное внимание исследователей сиртуины привлекли в прошлом десятилетии в связи с потенциальной возможностью контроля метаболизма жиров и углеводов. Сиртуины модулируют ряд клеточных процессов, участвующих в поддержании гомеостаза глюкозы в таких тканях, как мышцы, печень и поджелудочная железа. Сиртуины влияют на метаболизм глюкозы и липидов в нескольких тканях. SIRT1 ингибирует адипогенез в адипоцитах. В поджелудочной железе SIRT1 увеличивает секрецию инсулина. В скелетных мышцах и печени SIRT1 ослабляет гликолиз и усиливает утилизацию липидов.

Ожирение является известным фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и зачастую связано с нарушением обмена жиров и углеводов. В Азиатско-Тихоокеанском когортном исследовании взрослого населения было обнаружено учащение выявления ишемической болезни сердца на 9% на каждую единицу индекса массы тела (ИМТ) [8].

Избыточная масса тела и ожирение являются глобальной проблемой не только для пациентов, но и для врачей всех специальностей. Согласно статистическим данным Росстата на 2022 год, в Российской Федерации выявлено более 419 тысяч новых случаев ожирения, что на 10% больше, чем в 2021 году [9].

В настоящее время активно продолжается поиск генетических факторов риска различных заболеваний, что актуально и для ожирения. В частности, исследователи выявили взаимосвязь между склонностью к дислипидемии и аллелем G полиморфизма rs7069102 гена *SIRT1*. Доказано, что генотип GG имел более высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина, чем CG и CC [10].

Интересно, что SIRT1 играет двойственную и противоречивую роль в контроле глюконеогенеза. С одной стороны,

SIRT1 может подавлять выработку глюкозы печенью путем деацетилирования одного из факторов транскрипции, что приводит к последующему снижению транскрипции глюконеогенных генов. С другой стороны, SIRT1 также может стимулировать глюконеогенную транскрипционную программу [11].

Считается, что в отличие от SIRT1, SIRT2–4 поддерживают глюконеогенез, например во время дефицита энергии. В частности, SIRT2 деацетилирует и повышает стабильность одного из глюконеогенных ферментов. Кроме того, SIRT3 и SIRT4 могут регулировать глюконеогенез из аминокислот. Чтобы полностью понять роль этих сиртуинов в регуляции глюконеогенеза, явно необходимы дальнейшие исследования.

На мышах было продемонстрировано, что при ограничении энергии SIRT3 подавляет гликолиз, способствует окислению жирных кислот, защищает от АФК и увеличивает образование кетоновых тел. Основываясь на исследованиях *in vitro*, SIRT3 стимулирует клеточное дыхание в коричневых адипоцитах [10].

Недавние исследования позволили получить представление о роли различных сиртуинов в гликолизе. В настоящее время установлено, что SIRT1 участвует в контроле гликолиза путем активации фермента, который ослабляет транскрипцию гликолитических генов. Кроме того, SIRT1, SIRT3 и SIRT6 подавляют транскрипционный фактор, который угнетает окисление глюкозы [12].

При объединении этих наблюдений SIRT1, SIRT3 и SIRT6 ингибируют гликолиз и стимулируют митохондриальное окисление жирных кислот. Это открытие особенно интересно, поскольку опухолевые клетки сильно зависят от гликолиза, известного как эффект Варбурга. Следовательно, этот переход от гликолиза к окислительному метаболизму, индуцированный активаторами сиртуина, может способствовать их противоопухолевой активности [13, 14].

Секреция гормона инсулина β -клетками поджелудочной железы тесно связана с уровнем глюкозы в крови посредством сложного сигнального пути. Было показано, что SIRT1 индуцирует стимулируемую глюкозой секрецию инсулина путем увеличения выхода АТФ, образующегося в результате окисления глюкозы. Это достигается за счет подавления транскрипции разобщающего белка 2 (UCP2), который разобщает выработку митохондриального АТФ во время окислительного фосфорилирования. Таким образом, дефицит SIRT1 приводит к высокому уровню UCP2 и снижению секреции инсулина [10].

SIRT4, по-видимому, ингибирует секрецию инсулина, поскольку дефицит SIRT4 увеличивает стимулируемую аминокислотами секрецию инсулина.

Таким образом, SIRT1 и SIRT4 контролируют секрецию инсулина в противоположных направлениях в ответ на питание и ограничение калорий. Хотя выяснение основных механизмов продолжается, текущие результаты предполагают существование сети сиртуинов для поддержания надлежащей секреции инсулина.

Известно, что инсулин способствует синтезу триглицеридов в печени и накоплению триглицеридов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при кормлении, тогда как глюкагон и адреналин стимулируют липолиз в ЖКТ и окисление жирных кислот в других тканях при ограничении питательных веществ.

Синтез жирных кислот происходит в цитозоле, где ацетил-КоА, получаемый в результате процессов катаболизма, и малонил-КоА используются в качестве субстратов для производства жирных кислот, катализируемого синтазой жирных кислот. Ключевым фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов, участвующих в синтезе липидов, является печеночный X-рецептор (LXR). SIRT1 увеличивает транскрипционную активность LXR126. Следовательно, активация SIRT1 теоретически может увеличить синтез жирных кислот. Однако SIRT1 также деацетилирует нижестоящую мишень LXR, дестабилизируя ее, что приводит к подавлению синтеза жирных кислот. Следовательно, SIRT1-опосредованная активация LXR, по-видимому, нацелена на метаболизм холестерина, а не на синтез триглицеридов. SIRT6 также участвует в контроле синтеза жирных кислот [15, 16].

SIRT1 стимулирует окисление жирных кислот, а также окислительное фосфорилирование в ответ на голодание. В эксперименте было показано, что активация SIRT1 защищает мышей от ожирения, вызванного диетой, за счет увеличения скорости окисления жирных кислот. Было показано, что SIRT3, SIRT4 и SIRT6 также участвуют в регуляции окисления жирных кислот в печени. Как обсуждалось выше, SIRT3 деацетилирует и активирует ключевой фермент, участвующий в окислении длинноцепочечных жирных кислот. Напротив, SIRT4, по-видимому, является негативным регулятором окисления жирных кислот, тогда как сообщалось, что SIRT6 стимулирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, хотя точный механизм неясен [12].

РОЛЬ СИРТУИНОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исследования влияния сиртуинов на сердечно-сосудистые заболевания активно продолжаются, и наибольшее внимание уделяется именно SIRT1. Это связано с его доказанной ролью в процессах старения организма и окислительного стресса, что делает его потенциальным звеном в патогенезе многих заболеваний [16].

С возрастом наблюдается повышение уровня свободных радикалов, что способствует развитию воспалительных процессов и повреждению эндотелиальной выстилки сосудов. Старение эндотелиальных клеток является результатом нескольких механизмов, таких как повреждение ДНК, укорочение теломер ниже критической длины, а также митохондриальная дисфункция с накоплением активных форм кислорода. Несмотря на то что стареющие клетки находятся в состоянии покоя с репликативной точки зрения, они метаболически ак-

тивны и имеют специфический секреторный профиль, состоящий из секретируемых цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, оказывающий провоспалительный эффект. SIRT1, SIRT3 и SIRT6 могут подавлять процессы воспаления и окислительного стресса, тем самым замедляют прогрессирование атеросклероза и развитие ишемической болезни сердца [2, 17].

SIRT1 оказывает прямое активирующее действие на eNOS посредством деацетилирования в Lys496 и Lys506. Ген eNOS, его продукт и оксид азота, играют важную роль в поддержании нормальной функции эндотелия. Кроме того, SIRT1 ингибирует транскрипцию адаптерного белка p66Shc посредством деацетилирования гистонового белка H3 в промоторной области. p66Shc способствует образованию активных форм кислорода в митохондриях и ингибирует транскрипцию антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы 2 (SOD2), т.е. SIRT1 через отрицательную регуляцию транскрипции приводит к общему антиоксидантному эффекту [13].

Однако этим его функция не ограничивается. SIRT1 играет важную роль также в кардиомиоцитах, где он выполняет антиапоптотические функции, противодействует стрессу эндоплазматического ретикулума, увеличивает сократимость миокарда и устойчивость к ишемическому повреждению [18, 19].

Сиртуины могут влиять на процессы свертывания крови и образование тромбов. Некоторые исследования показывают, что SIRT1 может подавлять активность тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [7, 20].

Полиморфизмы в гене *SIRT1* могут быть связаны с патологическими процессами в эндотелии сосудов. Исследования показывают, что определенные аллели *SIRT1* могут влиять на его активность и, следовательно, на предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии. У носителей мутантного аллеля G rs7069102 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался в 2,4 раза, а для rs2273773 — в 1,9 раза по сравнению с носителями аллеля дикого типа. Это свидетельствует о защитной роли аллеля C для обоих однонуклеотидных полиморфизмов [21]. С учетом проанализированной информации, в данной работе мы предприняли попытку оценить роль полиморфных вариантов гена *SIRT1* в развитии ранних нарушений сосудистого тонуса и предрасположенности к артериальной гипертензии молодежи в Республике Мордовия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение связи между частотой встречаемости аллелей генов *SIRT1* (полиморфизм C/G, rs7069102), *eNOS* (полиморфизм C/G, rs7069102) и *SOD2* (полиморфизм T/C, rs4880) и формированием нарушений сосудистого тонуса; оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у молодых людей в зависимости от полиморфизма *SIRT1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе медицинского института совместно с факультетом биотехнологии и биологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». В испытание были включены 48 человек, средний возраст составил $20,3 \pm 0,1$ года, из них 25 женщин и 23 мужчины. Определение сердечно-сосудистого риска проводилось в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) у взрослого населения (2022). Исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации и было выполнено в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики. Каждый участник предоставил информированное согласие на участие в письменном виде. Протокол исследования прошел экспертизу и получил одобрение локального этического комитета МГУ им. Н.П. Огарёва.

Из участников исследования были сформированы группы: первая (контрольная) — условно здоровые ($n=31$) с нормальным среднесуточным артериальным давлением (АД) (среднее систолическое АД от 101 до 130 мм рт.ст., среднее диастолическое АД от 61 до 85 мм рт.ст.), вторая (основная) ($n=17$) — условно здоровые с нормальным повышенным среднесуточным АД (среднее систолическое АД от 130 до 139 мм рт.ст., среднее диастолическое АД от 86 до 89 мм рт.ст.), подтвержденным данными суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

В ходе исследования проводились измерения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также частота сердечных сокращений (ЧСС) в утренние часы с трехкратным повторением на каждой верхней конечности с использованием автоматического тонометра Omron M2 Basic. Фиксировались также антропометрические

данные, на основе которых рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела (ППТ). Измерялись объемы талии (ОТ) и бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса талия–бедра (ИТБ).

Для оценки состояния сосудистой стенки применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ) с использованием оборудования AngioCode-301.

В процессе исследования были проанализированы основные характеристики состояния сосудистой системы, включая жесткость сосудистой стенки, индекс наполнения пульса, аугментационный индекс и скорость распространения пульсовой волны. Все измерения проводились в утренние часы (с 09:00 до 11:00) натощак в условиях лаборатории с поддержанием постоянных параметров микроклимата (температура $+23 \pm 1$ °С, влажность 40–60%).

Взятие образцов крови было проведено в соответствии с Протоколом забора, транспортировки и хранения венозной крови [22]. В крови исследовали показатели липидного обмена, уровень глюкозы (автоматический анализатор Mindray-BS-480). ДНК из крови выделяли с помощью метода L.L. Woodram с модификациями. Спектрофотометрическим методом оценивали концентрацию и чистоту ДНК с помощью Nanodrop2000 (Thermo Scientific, США). ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора реагентов для определения полиморфизма генов: *SIRT1* (полиморфизм C/G, rs7069102), *eNOS* (полиморфизм T/C, rs20700744), *SOD2* (полиморфизм T/C, rs4880) («Синтол», Россия). В качестве амплификатора использовали CFX96 (Bio-Rad, США) [1].

Для статистической обработки данных использовалась программа StatTech версии 4.7.2. Доверительные интервалы для процентных долей были рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение процентных долей в четырехпольных таблицах сопряженности проводилось с применением точного критерия Фишера. Также был рассчитан U-критерий

Таблица 2

Описательная статистика количественных переменных в зависимости от систолического артериального давления (САД)

Table 2

Descriptive statistics of quantitative variables depending on systolic blood pressure (SBP)

Показатели / Indicators	САД / SBP		P
	первая группа / first group	вторая группа / second group	
Возраст / Age	20,00 [19,00; 20,00]	20,00 [20,00; 22,00]	0,006*
Масса тела / Body weight	66,00 [55,50; 72,80]	85,00 [63,00; 92,00]	0,031*
Рост / Height	168,00 [161,00; 175,00]	175,00 [170,00; 178,00]	0,025*
Индекс массы тела / Body mass index	21,78 [20,04; 25,38]	26,30 [21,87; 29,41]	0,079
САД / SBP	122,00 [113,50; 126,00]	136,00 [124,00; 139,00]	<0,001*
Площадь поверхности тела, м ² / Body surface area, m ²	1,75 [1,61; 1,89]	2,04 [1,77; 2,14]	0,007*
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	77,00 [71,00; 84,50]	89,00 [82,00; 96,00]	0,013*
Окружность бедер, см / Hip circumference, cm	96,00 [92,50; 106,00]	103,00 [96,00; 115,00]	0,075
Индекс талия–бедра / Waist–hip index	0,78 [0,76; 0,80]	0,82 [0,78; 0,86]	0,065

Манна–Уитни. Для анализа многопольных таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой выборке были проанализированы антропометрические параметры в зависимости от уровня систолического артериального давления (табл. 2).

Во второй группе наблюдались более низкие значения массы тела и роста по сравнению с контрольной группой с нормальным артериальным давлением, однако ИМТ не продемонстрировал статистически значимых различий. У респондентов основной группы были обнаружены достоверно более высокие показатели окружности талии и площади поверхности тела ($p < 0,05$). Показатели липидного и углеводного обмена не показали значимых различий между исследуемыми группами. Данные подтверждают тот факт, что увеличение массы абдоминального жира представляет собой значимый фактор риска, способствующий раннему развитию гипертонической болезни. Увеличение окружности талии ассоциируется с нарушениями метаболизма и изменениями сосудистой стенки, что может привести к повышению артериального давления [23, 24].

При оценке встречаемости гомо- и гетерозиготных вариантов гена *SIRT1* в первой группе определено следующее распределение генотипов: CC — 19,4% (6 человек), CG — 51,6% (16 человек), GG — 29% (9 человек). Во второй группе: CG — 41,2% (7 человек), GG — 58,8% (10 человек), генотип CC не был обнаружен (рис. 1).

Анализируя данные с использованием критерия χ^2 Пирсона, была обнаружена статистически значимая разница в частоте встречаемости гомо- и гетерозиготных вариантов гена *SIRT1* ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о наличии связи между предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям и генотипом GG в исследуемой выборке.

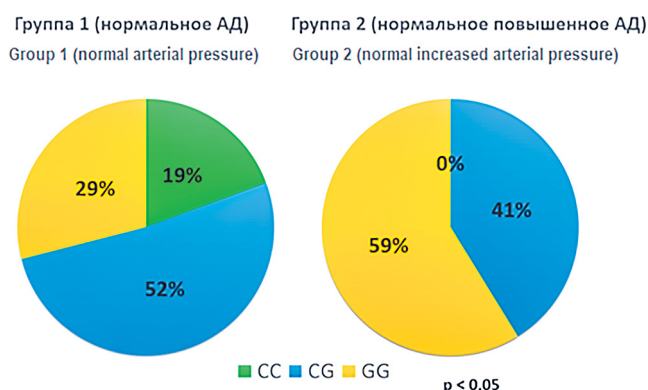


Рис. 1. Распределение генотипов между исследуемыми группами

Fig. 1. Distribution of genotypes between the study groups

Следующим этапом нашего исследования стал анализ основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и артериального давления (САД и ДАД) у молодежи в контексте полиморфизма гена *SIRT1*. Все участники исследования были распределены по группам в зависимости от генотипа: группа CC (генотип CC), группа CG (генотип CG) и группа GG (генотип GG). В группе GG было зарегистрировано среднее значение САД на уровне 138,79 мм рт.ст., тогда как в первой группе с генотипом CC этот показатель составил 116,67 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Во второй группе с генотипом CG также чаще наблюдалось нормальное повышенное САД, находящееся в диапазоне от 130 до 139 мм рт.ст. Диастолическое артериальное давление не выявило статистически значимых различий между группами.

Расчетный индекс стресса (у.е.) распределился следующим образом: для генотипа GG — 83, для CG — 145 и для CC — 220 ($p < 0,05$), что может быть связано с более высокими показателями частоты сердечных сокращений (ЧСС) у участников с генотипом CC как компенсаторным механизмом при невысоких цифрах АД. Показатели антропометрии, липидного метаболизма и фотоплетизмографии не продемонстрировали статистически значимых различий между исследуемыми группами (табл. 3).

При анализе сопряженности встречаемости полиморфных вариантов исследуемых генов выявлена связь между полиморфизмом T/C, rs4880 гена *SOD2* и полиморфизмом *SIRT1* (табл. 4).

Таким образом, в третьей группе с генотипом GG наблюдается более высокая частота полиморфизма *SOD2* TT, составившая 10 случаев (52,6%), в то время как в первой группе с генотипом CC этот полиморфизм был выявлен лишь в 1 случае (20,0%). Известно, что активность фермента, содержащегоо валин (аллель T), на 23% ниже, чем у фермента с аллелем Ala (аллель C). Это означает, что у носителей генотипов CC и CT *SOD2* демонстрирует более высокую активность по сравнению с носителями генотипа TT. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о мутантности, связанной с аллелем T, в контексте развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [25, 26].

Данная взаимосвязь представляет особый интерес с учетом анализа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что *SIRT1* может влиять на экспрессию гена *SOD2*. Это происходит благодаря тому, что *SIRT1* деацетирует белок FOXO3a, который индуцирует антиоксидантный ответ посредством активации *SOD2* и каталазы, что улучшает защиту клеток от окислительного стресса [27].

Исследование полиморфизма гена *eNOS* не выявило значимых статистических различий между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сиртуины отличаются друг от друга по своей активности в тех или иных химических реакциях, локализации в клетке, точкам приложения и мишеням. Сиртуины человека подразделены

Таблица 3

Данные антропометрии и фотоплетизмографии в зависимости от полиморфизма *SIRT1*

Table 3

Anthropometry and photoplethysmography data depending on *SIRT1* polymorphism

Показатели / Indicators	<i>SIRT1</i>			P
	GG	GC	CC	
Индекс массы тела, Me [IQR] / Body mass index, Me [IQR]	24,19 [20,04; 28,25]	22,60 [20,48; 28,15]	21,29 [19,82; 22,70]	0,598
Площадь поверхности тела, м ² , M (SD) / Body surface area, m ² , M (SD)	1,88 (0,23)	1,85 (0,24)	1,70 (0,29)	0,283
Окружность талии см, M (SD) / Waist circumference, cm, M (SD)	81,37 (12,00)	83,48 (13,09)	75,17 (14,18)	0,372
Окружность бедер, см, Me [IQR] / Hip circumference, cm, Me [IQR]	102,00 [95,50; 109,00]	99,00 [93,00; 110,00]	92,50 [86,50; 99,25]	0,411
Индекс талия–бедра, Me [IQR] / Waist–hip index, Me [IQR]	0,78 [0,76; 0,82]	0,79 [0,77; 0,85]	0,79 [0,78; 0,79]	0,758
Жесткость сосудистой стенки, %, Me [IQR] / Stiffness of the vascular wall, %, Me [IQR]	–16,80 [–19,90; –8,60]	–14,30 [–19,25; –7,40]	–10,75 [–16,23; –7,97]	0,727
Индекс стресса, у.е., Me [IQR] / Stress Index, c.u., Me [IQR]	83,00 [58,00; 107,00]	145,00 [74,50; 276,00]	220,00 [142,00; 328,75]	0,039*
Холестерин, M (SD) / Cholesterol, M (SD)	3,99 (0,52)	4,16 (0,82)	3,83 (0,60)	0,536
Глюкоза, Me [IQR] / Glucose, Me [IQR]	3,67 [3,51; 3,94]	3,80 [3,59; 3,92]	3,91 [3,74; 4,18]	0,365
Липопротеины высокой плотности, Me [IQR] / High density lipoproteins, Me [IQR]	1,00 [0,94; 1,12]	1,01 [0,95; 1,15]	0,96 [0,93; 1,04]	0,625
Липопротеины низкой плотности, M (SD) / Low density lipoprotein, M (SD)	2,53 (0,67)	2,62 (0,74)	2,62 (0,83)	0,921

Таблица 4

Описательная статистика категориальных переменных *SOD2* в зависимости от *SIRT1*

Table 4

Descriptive statistics of categorical variables *SOD2* depending on *SIRT1*

<i>SOD2</i> / <i>SOD2</i>	<i>SIRT1</i>		
	группа CC / group CC	группа CG / group CG	группа GG / group GG
(TT) абс. (%) / abs (%)	1 (20,0%)	14 (63,6%)	10 (52,6%)
(CT) абс. (%) / abs (%)	0 (0,0%)	5 (22,7%)	5 (26,3%)
(CC) абс. (%) / abs (%)	4 (80,0%)	4 (13,6%)	4 (21,1%)
p=0,035 p _{GC-CC} =0,027			

на четыре класса (I–IV). Сиртуины играют значительную роль в клетках: поддерживают нормальную митохондриальную функцию, защищают клетки от свободных радикалов и перекисного окисления, обладают противовоспалительным и нейропротекторным действием.

Сиртуины влияют на различные аспекты липидного, углеводного, белкового гомеостаза во многих тканях. Этим обуславливается их роль в контроле за развитием и течением таких метаболических заболеваний, как ожирение и

сахарный диабет. Противоопухолевая активность сиртуинов обусловлена их способностью ингибировать гликолиз, являющийся основным путем производства энергии раковыми клетками.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. У молодых людей в Республике Мордовия носительство аллеля G гена *SIRT1* C/G, rs7069102 ассоциировано с изменениями в функциональном состоянии сердечно-сосудистой

системы; корреляций исследуемого полиморфизма с нарушениями липидного обмена и ИМТ не выявлено.

2. Полиморфизм гена *SOD2* (ТТ (полиморфизм Т/С, rs4880)) достоверно чаще встречается при носительстве *SIRT1* (GG (полиморфизм С/Г, rs7069102); сопряженности полиморфных вариантов гена *eNOS* и гена *SIRT1* в исследуемых группах не выявлено.

Таким образом, выявленные различия в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы при различных полиморфных вариантах гена *SIRT1*, а также наличие взаимодействия между генами *SIRT1* и *SOD2* в контексте антиоксидантной защиты требуют дополнительных исследований с более крупными выборками и разнообразными методами анализа для уточнения роли этой мутации как фактора риска нарушений сосудистого тонуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворожейкина А.С., Котлярова Е.В., Панькина К.Ю., Автайкина Л.А., Власова Т.И. Особенности кодирования гена *SIRT1* у молодых лиц республики Мордовия с разным уровнем артериального давления. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2024;14(3. Приложение):27.
2. French J.B., Cen Y., Sauve A.A. Plasmodium falciparum Sir2 is an NAD(+)-dependent deacetylase and an acetyllysine-independent and acetyllysine-independent NAD(+) glycohydrolase. *Biochemistry*. 2008;47:10227–10239.
3. Liu Y.P., Wen Ri., Liu Ch.F. et al. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;164:114931. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114931. EDN: FBDMTE.
4. Zhang Q.J., Wang Z., Chen H.Z., Zhou S., Zheng, W., Liu G. et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008;80:191–199. DOI: 10.1093/cvr/cvn224.
5. Zhang L., Han L.S., Ma R.J., Hou X.J., Yu Y., Sun S.C., Xu Y.X., Schedl T., Moley K.H., Wang Q. Sirt3 prevents maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in mouse oocytes. *Cell Cycle*. 2015;14:2959–2968.
6. Nageeb R.S., Fawzy A., Ateya M.A.M. et al. Sirtuin-1 level and gene polymorphisms in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2024;60:43. DOI: 10.1186/s41983-024-00819-7.
7. Kedenko L., Lamina C., Kedenko I. et al. Genetic polymorphisms at SIRT1 and FOXO1 are associated with carotid atherosclerosis in the SAPHIR cohort. *BMC Med Genet*. 2014;15(112). DOI: 10.1186/s12881-014-0112-7.
8. Ni Mhurchu C., Rodgers A., Pan W.H. et al. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):751–8. DOI: 10.1093/ije/dyh163.
9. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.П., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., Романенко О.И., Харькова Т.Л., Чумарина В.Ж., Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб./Росстат. М.: 2023;46.
10. Ministrini, S., Carbone F., and Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: from pathophysiology to treatment. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13467. DOI: 10.1111/eci.13467.
11. Strycharz J., Rygielska Z., Swiderska E., Drzewoski J., Szemraj J., Szmigiero L. et al. SIRT1 as a therapeutic target in diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2018;25:1002–1035. DOI: 10.2174/0929867324666171107103114.
12. Ianni A., Yuan X., Bober E., Braun T. Sirtuins in the Cardiovascular System: Potential Targets in Pediatric Cardiology. *Pediatric Cardiology*. 2018;39(5):983–992. DOI: 10.1007/s00246-018-1848-1.
13. Ministrini S., Puspitasari Y.M., Beer G., Liberale L., Montecucco F., Camici G.G. Sirtuin 1 in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Aging. *Front Physiol*. 2021;12:733696. DOI: 10.3389/fphys.2021.733696.
14. Ming G.F., Wu K., Hu K., Chen Y., Xiao J. NAMPT regulates senescence, proliferation, and migration of endothelial progenitor cells through the SIRT1 AS lncRNA/miR-22/SIRT1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478:1382–1388. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.133.
15. Matsushima S., Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309(9):H1375–H1389. DOI: 10.1152/ajpheart.00053.2015.
16. Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*. 2007;404:1–13.



17. Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Новикова Л.В., Климина Г.М. Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов. Вопросы питания. 2016;85(4):5–13.
18. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X. et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ. Res.* 2007;100:1512–1521. DOI: 10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a.
19. Козлов К.Л., Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кветной И.М. Хемокин CXCL11 и Сиртуин-1: роль в старении и патологии эндотелия сосудов. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2-2):21–22.
20. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):225–238. DOI: 10.1038/nrm3293.
21. Gebreyohanns A., Legese M.H., Wolde M., Leta G., Tasew G. Prevalence of intestinal parasites versus knowledge, attitude and practices (KAPs) with special emphasis to *Schistosoma mansoni* among individuals who have river water contact in Addiremets town, Western Tigray, Ethiopia. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0204259. DOI: 10.1371/journal.pone.0204259.
22. ГОСТ Р 59778-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 21.10.2021 № 1212-ст).
23. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2023;22(3):19–33. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
24. Чернина В.Ю., Морозов С.П., Низовцова Л.А., Блохин И.А., Ситдииков Д.И., Гомболевский В.А. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019;100(6). DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-6.
25. Жейкова Т.В., Голубенко М.В., Буйкин С.В., Макеева О.А., Лежнев А.А., Цимбалюк И.В., Шипулин В.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) с ишемической болезнью сердца у мужчин в российской популяции. *Сибирский медицинский журнал. Томск.* 2012;27(4):34–37.
26. Первушина О.А. Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Полиморфизм ALA16VAL гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014;6(100):111–114.
27. Пухальская А.Э., Дятлова А.С., Линькова Н.С., Кветной И.М. Сиртуины: роль в регуляции окислительного стресса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. *Успехи физиологических наук.* 2021;52(1):90–104. DOI: 10.31857/S0301179821010082.
- of the Republic of Mordovia with different levels of blood pressure. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ".* 2024;14(3. Supplement):27. (In Russian).
2. French J.B., Cen Y., Sauve A.A. Plasmodium falciparum Sir2 is an NAD(+)-dependent deacetylase and an acetyllysine-independent and acetyllysine-independent NAD(+) glycohydrolase. *Biochemistry.* 2008;47:10227–10239.
3. Liu Y.P., Wen Ri., Liu Ch.F. et al. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;164:114931. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114931. EDN: FBDMTE.
4. Zhang Q.J., Wang Z., Chen H.Z., Zhou S., Zheng, W., Liu G. et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2008;80:191–199. DOI: 10.1093/cvr/cvn224.
5. Zhang L., Han L.S., Ma R.J., Hou X.J., Yu Y., Sun S.C., Xu Y.X., Schedl T., Moley K.H., Wang Q. Sirt3 prevents maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in mouse oocytes. *Cell Cycle.* 2015;14:2959–2968.
6. Nageeb R.S., Fawzy A., Ateya M.A.M. et al. Sirtuin-1 level and gene polymorphisms in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2024;60:43. DOI: 10.1186/s41983-024-00819-7.
7. Kedenko L., Lamina C., Kedenko I. et al. Genetic polymorphisms at SIRT1 and FOXO1 are associated with carotid atherosclerosis in the SAPHIR cohort. *BMC Med Genet.* 2014;15(112). DOI: 10.1186/s12881-014-0112-7.
8. Ni Mhurchu C., Rodgers A., Pan W.H. et al. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol.* 2004;33(4):751–8. DOI: 10.1093/ije/dyh163.
9. Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A., Kirillova G.N., Ogrzyzko E.V., Oskov Yu.I., Romanenko O.I., Kharkova T.L., Chumarina V.Zh., Healthcare in Russia. 2023: Stat. sb./Rosstat. Moscow: 2023;46. (In Russian).
10. Ministrini S., Carbone F., and Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: from pathophysiology to treatment. *Eur J Clin Invest.* 2021;51:e13467. DOI: 10.1111/eci.13467.
11. Strycharz J., Rygielska Z., Swiderska E., Drzewoski J., Szemraj J., Szmigiero L. et al. SIRT1 as a therapeutic target in diabetic complications. *Curr Med Chem.* 2018;25:1002–1035. DOI: 10.2174/0929867324666171107103114.
12. Ianni A., Yuan X., Bober E., Braun T. Sirtuins in the Cardiovascular System: Potential Targets in Pediatric Cardiology. *Pediatric Cardiology.* 2018;39(5):983–992. DOI: 10.1007/s00246-018-1848-1.
13. Ministrini S., Puspitasari Y.M., Beer G., Liberale L., Montecucco F., Camici G.G. Sirtuin 1 in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Aging. *Front Physiol.* 2021;12:733696. DOI: 10.3389/fphys.2021.733696.
14. Ming G.F., Wu K., Hu K., Chen Y., Xiao J. NAMPT regulates senescence, proliferation, and migration of endothelial progenitor cells through the SIRT1 AS lncRNA/miR-22/SIRT1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478:1382–1388. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.133.
15. Matsushima S., Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2015;309(9):H1375–H1389. DOI:10.1152/ajpheart.00053.2015.

REFERENCES

1. Vorozheykina A.S., Kotlyarova E.V., Pankina K.Yu., Avtaykina L.A., Vlasova T.I. Features of the SIRT1 gene coding in young people

16. Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007;404:1–13.
17. Fefelova Yu.A., Sergeeva E.Yu., Novikova L.V., Klimina G.M. Effect of nutritional status on SIRTUIN1-mediated changes in metabolic processes. *Voprosy pitaniya.* 2016;85(4):5–13. (In Russian).
18. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X. et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ. Res.* 2007;100:1512–1521. DOI: 10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a. (11)
19. Kozlov K.L., Savitsky D.V., Linkova N.S., Kvetnoy I.M. Chemokine CXCL11 and Sirtuin-1: role in aging and pathology of vascular endothelium. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2022;17(2-2):21–22. (In Russian).
20. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):225–238. DOI: 10.1038/nrm3293.
21. Gebreyohannis A., Legese M.H., Wolde M., Leta G., Tasew G. Prevalence of intestinal parasites versus knowledge, attitude and practices (KAPs) with special emphasis to *Schistosoma mansoni* among individuals who have river water contact in Addiremets town, Western Tigray, Ethiopia. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0204259. DOI: 10.1371/journal.pone.0204259.
22. GOST R 59778-2021. Natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii. Protседury vzyatiya prob venoznoy i kapillyarnoy krovi dlya laboratornykh issledovaniy (utv. i vveden v deystviye Prikazom Rosstandarta ot 21.10.2021 N 1212-st). (In Russian).
23. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelium and aging: mechanisms of formation of the senescent phenotype of endothelial cells. *Regional circulation and microcirculation.* 2023;22(3):19–33. (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
24. Chernina V.Yu., Morozov S.P., Nizovtsova L.A., Blokhin I.A., Sitdikov D.I., Gombolevsky V.A. The role of quantitative assessment of visceral adipose tissue of the heart as a predictor of the development of cardiovascular events. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2019;100(6). (In Russian). DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-6.
25. Zheikova T.V., Golubenko M.V., Buikin S.V., Makeeva O.A., Lezhnev A.A., Tsymbalyuk I.V., Shipulin V.M., Puzyrev V.P. Association of the Ala16Val polymorphism of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene with coronary heart disease in men in the Russian population *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. Tomsk:* 2012;27(4):34–37. (In Russian).
26. Pervushina O.A., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. ALA16VAL polymorphism of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene in Caucasian adolescents with essential arterial hypertension living in Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2014;6(100):111–114. (In Russian).
27. Pukhal'skaya A.E., Dyatlova A.S., Linkova N.S., Kvetnoy I.M. Sirtuins: role in the regulation of oxidative stress and pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Advances in Physiological Sciences.* 2021;52(1):90–104. (In Russian). DOI: 10.31857/S0301179821010082.

УДК 616.135-002+611.01+616-092+612.119+616-053.32

DOI: 10.56871/RBR.2025.34.19.005

ПЕРСИСТИРУЮЩЕЕ ФЕТАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ: РОЛЬ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА (ОБЗОР)

© Линард Юрьевич Артюх¹, Иван Васильевич Гайворонский^{1, 2, 3},
Геннадий Иванович Ничипорук^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Линард Юрьевич Артюх — преподаватель кафедры нормальной анатомии им. В.Н. Тонкова ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: l-artyukh@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-2661> SPIN: 9489-1060

Для цитирования: Артюх Л.Ю., Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И. Персистирующее фетальное кровообращение: роль открытого артериального протока (обзор). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.34.19.005>

Поступила: 13.03.2025

Одобрена: 29.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. В статье рассматриваются патофизиологические аспекты открытого артериального протока у новорожденных, с акцентом на его роль в развитии персистирующего фетального кровообращения. Открытый артериальный проток (ОАП), представляющий собой шунт между левой легочной артерией и нисходящей аортой, является нормальной составляющей фетального кровообращения, однако его персистенция после рождения может приводить к серьезным гемодинамическим нарушениям и задержке постнатального развития. Первый вдох и повышение уровня кислорода в крови инициируют закрытие протока, однако у недоношенных детей данный процесс может нарушаться, что ведет к развитию право-левого шунта и перегрузке легочного кровообращения. Статья подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга данного состояния у недоношенных, за счет чего можно обеспечить более эффективное лечение, позволяющее улучшить исходы и качество жизни пациентов. Анализ патогенетических механизмов, связанных с ОАП, и индивидуальная коррекция терапии являются ключевыми аспектами в снижении риска осложнений и улучшении выживаемости новорожденных с данной патологией.

Ключевые слова: открытый артериальный проток, анатомия, патологическая физиология, фетальные коммуникации

DOI: 10.56871/RBR.2025.34.19.005

PERSISTENT FETAL CIRCULATION: ROLE OF THE PATENTUS DUCTUS ARTERIOSUS (REVIEW)

© Linard Yu. Artyukh¹, Ivan V. Gayvoronsky^{1, 2, 3},
Gennady I. Nichiporuk^{1, 2}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

²Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

³Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Linard Yu. Artyukh — lecturer at the Department of Normal Anatomy named after V.N. Tonkov at the S.M. Kirov Military Medical Academy. E-mail: l-artyukh@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-2661> SPIN: 9489-1060

For citation: Artyukh LYu, Gayvoronsky IV, Nichiporuk GI. Persistent fetal circulation: role of the patentus ductus arteriosus (review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.34.19.005>

Received: 13.03.2025

Revised: 29.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. The article examines the pathophysiological aspects of the patent ductus arteriosus in newborns, with an emphasis on its role in the development of persistent fetal circulation. The patentus ductus arteriosus (PDA), which is a shunt between the left pulmonary artery and the descending aorta, is a normal component of fetal circulation, but its persistence after birth can lead to serious hemodynamic disorders and delayed postnatal development. The first breath and an increase in oxygen levels in the blood initiate the closure of the duct, however, in premature infants this process may be disrupted, which leads to the development of a right-angle shunt and overload of pulmonary circulation. The article emphasizes the importance of early diagnosis and monitoring of this condition in premature infants, due to which more effective treatment can be provided to improve the outcomes and quality of life of patients. Analysis of the pathogenetic mechanisms associated with PDA and individual correction of therapy are key aspects in reducing the risk of complications and improving the survival of newborns with this pathology.

Keywords: patent ductus arteriosus, anatomy, pathological physiology, fetal communications



ВВЕДЕНИЕ

Под открытым артериальным протоком (ОАП) понимают сообщение между левой легочной артерией и нисходящей аортой, дистальнее левой подключичной артерии в постнатальном периоде [1, 2, 5, 13–15, 22, 26, 29].

В норме у доношенных новорожденных открытый артериальный проток закрывается в 90% случаев к 48 часам и в 100% — к 96 часам жизни [2]. Структурная и физиологическая

незрелость протока у недоношенных новорожденных приводит к его персистированию.

Функционирование артериального протока в постнатальном периоде обратно пропорционально гестационному возрасту недоношенного новорожденного.

В процессе формирования сердечно-сосудистой системы шесть эмбриональных дуг претерпевают изменения в течение первых восьми недель внутриутробного развития (рис. 1), в результате чего образуются соединения между легочной артерией и нисходящей аортой (рис. 2) [3]. Проксимальные участки этих дуг формируют легочные артерии, тогда как дистальная левая дуга становится артериальным протоком.

Открытый артериальный проток может иметь разные формы, размеры и положение относительно соседних структур, что является важной анатомической характеристикой (рис. 3). В настоящее время существует масса классификаций ОАП — от первой Дж.П. Хаббарта до наиболее часто используемой — ангиографической, авторства А. Криченко, и современной, описанной в клинических рекомендациях Минздрава России [5]. Разнообразие анатомии протока способствует пониманию патофизиологических особенностей его клинических проявлений.

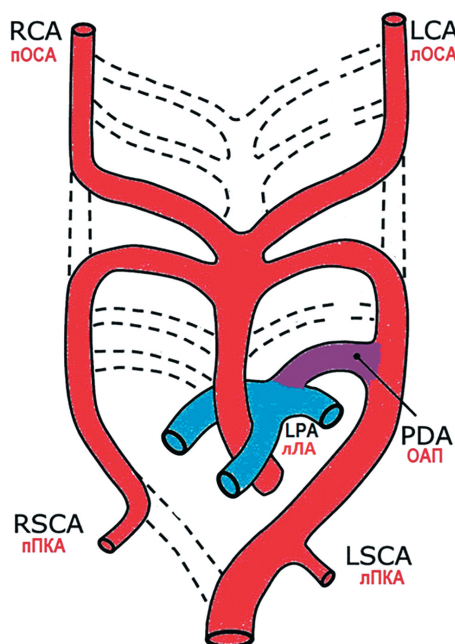


Рис. 1. Дистальная левая шестая эмбриональная дуга в норме сохраняется и становится ОАП, соединяя левую легочную артерию с нисходящей аортой. лЛА — левая легочная артерия; лОСА — левая общая сонная артерия; лПКА — левая подключичная артерия; ОАП — открытый артериальный проток; пОСА — правая общая сонная артерия; пПКА — правая подключичная артерия [2]

Fig. 1. The distal left sixth embryonic arch normally persists and becomes the PDA, bridging the left pulmonary artery to the descending aorta. LPA — left pulmonary artery; LCA — left carotid artery; LSCA — left subclavian artery; PDA — patent ductus arteriosus; RCA — right carotid artery; RSCA — right subclavian artery [2]

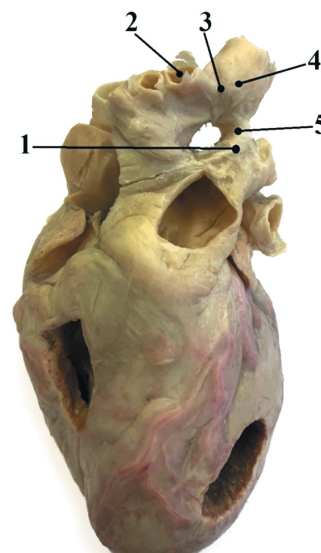
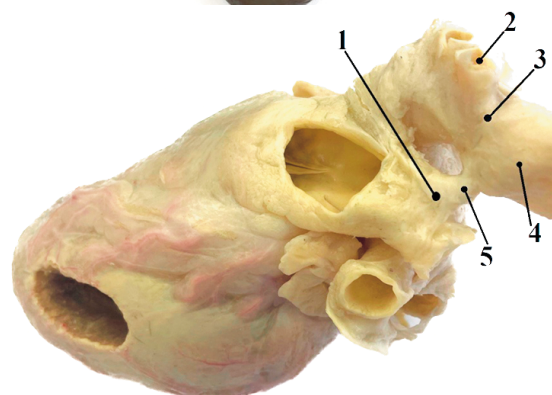


Рис. 2. Натуральный препарат сердца, изготовленный методом полимерного бальзамирования с сохраненным открытым артериальным протоком: 1 — левая легочная артерия; 2 — левая подключичная артерия; 3 — перешеек аорты; 4 — нисходящая аорта; 5 — открытый артериальный проток. Препарат сердца изготовлен профессором И.В. Гайворонским

Fig. 2. Natural heart preparation made by polymer embalming with preserved open ductus arteriosus: 1 — left pulmonary artery; 2 — left subclavian artery; 3 — isthmus of the aorta; 4 — descending aorta; 5 — patentus ductus arteriosus. The heart preparation was made by Professor I.V. Gaivoronsky



МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАКРЫТИЯ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

В конце первых суток жизни у здорового новорожденного функционируют оба круга кровообращения: малый (легочный) и большой. Работа малого круга кровообращения определяется низким сопротивлением легочных сосудов на фоне увеличенного синтеза эндогенных вазодилататоров (оксид азота, простаглицлин), обусловленного повышением содержания кислорода в крови, ритмичным расправлением легких при дыхании и тактильной стимуляцией [6]. Достижение легкими нормального объема, установление адекватной альвеолярной вентиляции и перфузии, своевременное рассасывание фетальной легочной жидкости способствуют нормальному снижению сопротивления легочных сосудов, что стимулирует работу малого круга кровообращения. Нарушение физиологического хода этих событий может привести к персистирующей циркуляции и в дальнейшем перейти в персистирующее фетальное кровообращение.

Персистирующее фетальное кровообращение — это обратимая патология, приводящая к право-левому шунтированию крови через открытый артериальный проток и/или овальное отверстие, т.е. в наиболее общих чертах у новорожденного сохраняются признаки кровообращения плода, что проявляется в задержке нормального постнатального развития. Если с самого рождения только вступивший в работу малый круг кровообращения будет перегружен (избыток жидкости, недоношенность, инфекции и т.д.), то есть риск развития персистирующего лево-правого шунта — функционирующего открытого артериального протока (ФОАП).

Многие авторы утверждают, что в норме закрытие протока происходит сразу после рождения и связывают это с первым вдохом новорожденного. Считается, что триггером для закрытия, скорее всего, является приток к ткани протока кислорода (O_2). Однако как происходит облитерация ОАП до настоящего времени неясно. Ряд японских авторов сообщают в своих работах [7] о наличии аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных

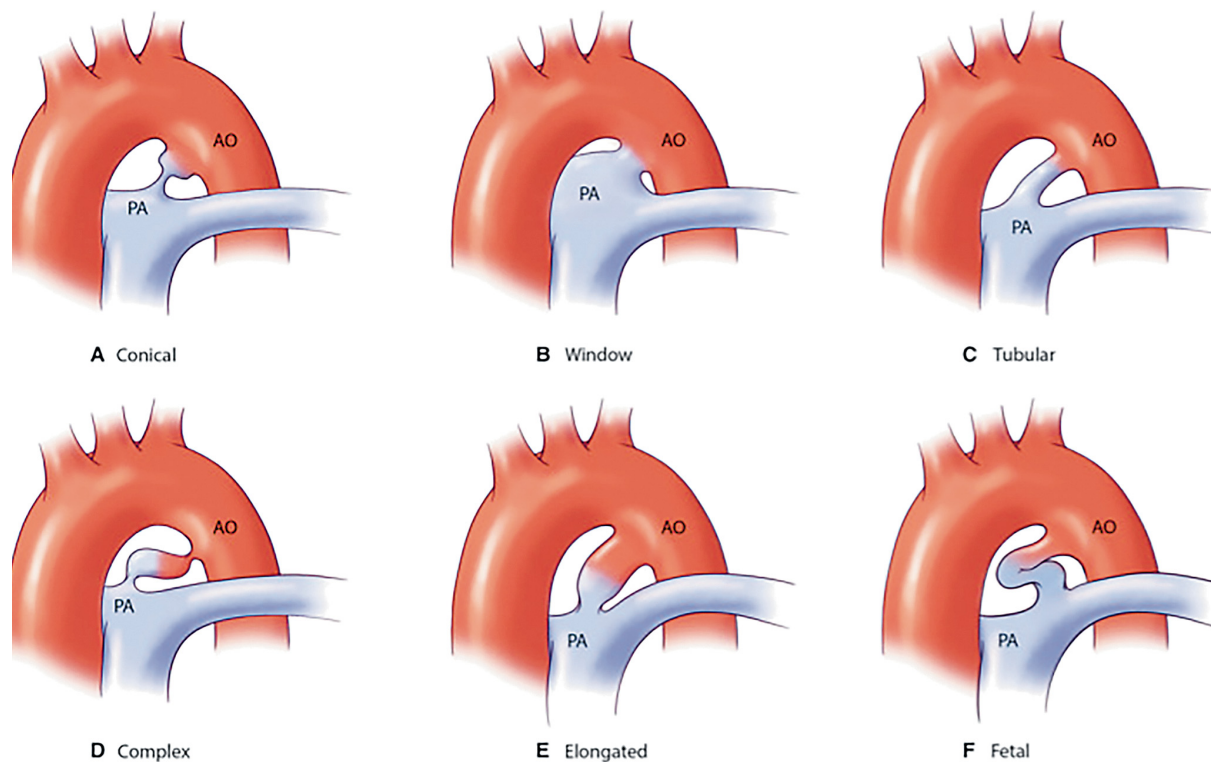


Рис. 3. Форма открытого артериального протока: проток типа А («конусообразный») с четко выраженной ампулой аорты и сужением вблизи конца легочной артерии (ПА); проток типа В («окно») с короткой длиной и сужением на конце аорты (широкий ПА); проток типа С («трубчатый»), без сужений на аортальном или легочном концах; проток типа D («мешковидный») с суженными аортальным и легочным концами и широким центром; проток типа E («удлиненный»), который является узким с суженным легочным концом; и проток типа F («фетальный»), который встречается в основном у недоношенных детей и является длинным, широким и извилистым. AO — аорта [4]

Fig. 3. Configuration of patentus ductus arteriosus: type A (“conical”) ductus, with defined aortic ampulla and constriction near the pulmonary artery (PA) end; type B (“window”) ductus, with short length and constriction at the aortic end (wide PA end); type C (“tubular”) ductus, without constrictions at the aortic or pulmonary ends; type D (“saccular”) ductus, with constricted aortic and pulmonary ends and a wide center; type E (“elongated”) ductus, which is narrow with a constricted pulmonary end; and type F (“fetal”) ductus, which is found largely in premature infants and is long, wide, and tortuous. AO — aorta [4]

и потенциалозависимых калиевых каналов, которые служат датчиками содержания кислорода в ткани протока (основываясь на экспериментах *in vitro* [8] и *in vivo* [9]), закрытие которых влечет за собой спазм и заращение ОАП [9, 10].

Мутации в генах АТФ-чувствительных калиевых (АТФК) каналов, каналов выпрямления калия (KCNJ8), АТФ-связывающей кассеты (ABCC9), которые кодируют сосудисто-специфический подтип АТФК — $K_{ir}6.1$ (интегральный мембранный белок и калиевый канал внутреннего выпрямления)/SUR₂B (рецептор 2 сульфонилмочевины), встречаются у пациентов с синдромом Канту, который, в свою очередь, ассоциирован с гемодинамически значимым ОАП [11].

Известно, что при данном сочетании патологии гемодинамически значимого ОАП не поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, в частности индометацином, и требует хирургической коррекции патологии.

Немаловажную роль в поддержании функционирования ОАП во внутриутробном периоде и закрытии протока в раннем постнатальном онтогенезе, наряду с кислородом, играет простагландин E, снижаясь в крови после рождения [11]. U. Yokoуama и соавт. в своих исследованиях показали, что простагландин E и его рецептор EP₄ в пренатальный (внутриутробный) период способствуют формированию в области АП неointимы и замедляют образование эластических волокон (эластогенез), подготавливая процесс закрытия протока после рождения [12].

Открытый артериальный проток — структура, лежащая в основе системы кровообращения плода, функционирование которой часто выявляется у глубоко недоношенных новорожденных и сопровождается значительными нарушениями центральной и регионарной гемодинамики [13–15]. ОАП у недоношенных новорожденных имеет особое значение и часто определяет их выживаемость. В свою очередь, недоношенность — самостоятельные глобальные медицинская и экономическая проблемы. Только по данным отечественных исследователей, среди глубоко недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1000 г, всего 24% детей развивались в дальнейшем нормально [16, 17]. На здоровье этих детей отражаются не только само состояние недоношенности, но и проводимая интенсивная терапия [18–20].

У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела часто наблюдается нарушение механизмов закрытия артериального протока, обусловленное рядом факторов [21–24]. Предполагается, что основными из них являются незрелая ткань протока и повышенная концентрация циркулирующих простагландинов [25, 26].

При установлении диагноза функционирующего артериального протока (ФАП) у доношенного новорожденного отмечены факторы, способствующие его возникновению: хроническая гипоксия плода, структурные нарушения в стенке протока, нарушение спастической реакции на кислород, сбой в системе простагландинов (PG), внутриутробная задержка развития, прием матерью [26] нестероидных противовоспа-

лительных препаратов (ибупрофена и индометацина), являющихся антагонистами PGE₂.

Основой развития всех патофизиологических механизмов при ФАП является лево-правый сброс крови из аорты в легочную артерию, что в первую очередь обусловливается низким легочно-артериальным сопротивлением [26, 27].

До недавнего времени фетальная коммуникация, которая для плода являлась жизненно необходимой, становится для новорожденного, в условии отсутствия иной патологии, серьезной проблемой. Наличие лево-правого шунта (скорость по которому может достигать 40–70% минутного объема крови левого желудочка) [28] в первые часы и дни жизни приводит к увеличению объема циркулирующей крови в малом круге кровообращения и объемной перегрузке левого желудочка [26]. Естественно, что характер и степень изменений будут зависеть от размеров протока и общего легочного сопротивления, а также от длительности порочного кровотока, вследствие которого происходит развитие гипертонии малого круга кровообращения. Период бездействия в такой ситуации приводит к противоположной ситуации, а именно к право-левому сбросу.

Проблема функционирования ОАП у недоношенных детей остро выделяется множеством зарубежных и отечественных исследователей и составляет отдельную нозологическую единицу. Это в первую очередь связано с тем, что патофизиологические особенности течения данного порока — резкое уменьшение легочного сосудистого сопротивления в течение нескольких дней (особенно при применении сурфактанта) отличается от доношенных новорожденных, у которых общее легочное сопротивление (ОЛС) уменьшается более медленно [29].

Вышеперечисленные особенности приводят к тому, что функционирующий ОАП у недоношенных детей приводит к развитию клинических проявлений в первые дни жизни ребенка. Высокое артериальное давление, увеличенный легочный кровоток, повышенная проницаемость капиллярной стенки, патологические изменения метаболизма у недоношенных детей в большей степени приводят к пропитыванию сосудов, и как следствие этого — к накоплению жидкости в легких [30].

Изменения со стороны структуры легких и их сосудистого русла обуславливают в значительной степени появление легочной гипертонии в малом круге кровообращения (МКК). В большей степени они связаны с артериальным сбросом крови в венозное русло и переполнением сосудов системы легочной артерии, что приводит к функциональным и морфологическим перестройкам. Первая фаза, которая начинает свое существование еще до стадии органических нарушений, — это стадия функциональных нарушений, которая проявляется в спазме артериол. Возникновение этого процесса, как уже говорилось выше, связано с переполнением кровью легочной артерии, а также увеличенным давлением на стенку сосудов, раздражением нервно-рецепторного аппарата последних и генерализованным спазмом артериол.

По мнению Ф.Я. Китаева (1931) [32, 33], N.B. Slonim и соавт. (1954) [34, 35, W. Whitaker и соавт. (1956) [36, 37], спазм

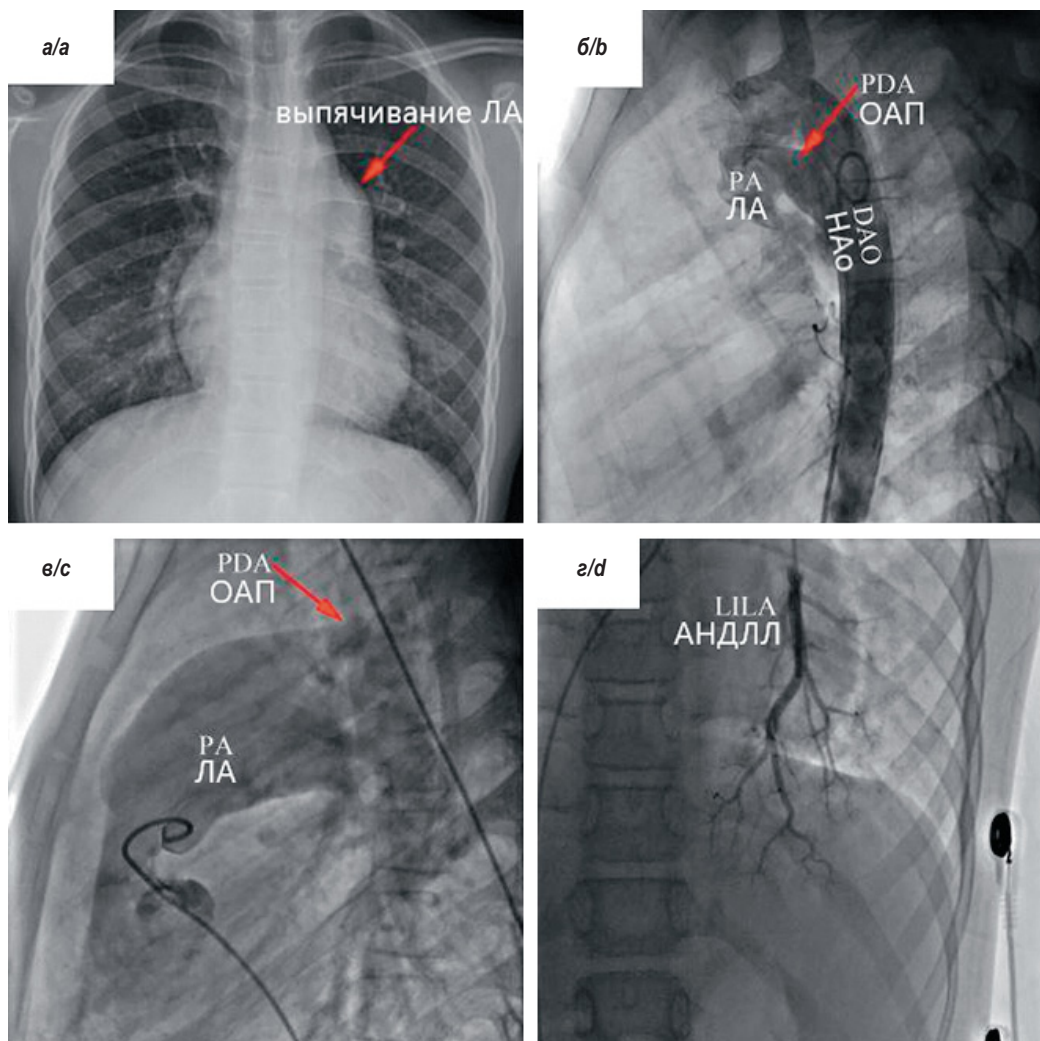


Рис. 4. Клинический случай легочной гипертензии в сочетании с открытым артериальным протоком: *а* — на рентгенографии органов грудной клетки стрелкой указано выпячивание легочной артерии у верхней левой границы сердца (сердечной тени); *б* — на аортографии выявлен больших размеров ОАП; *в* и *г* — на легочной артериографии виден больших размеров ОАП в сочетании со сниженным наполнением легочных капилляров. АНДЛЛ — артерия нижней доли левого легкого; ЛА — легочная артерия; НАО — нисходящая аорта; ОАП — открытый артериальный проток [31]

Fig. 4. A clinical case of pulmonary hypertension in combination with an open ductus arteriosus: *a* — on chest X-ray, an arrow indicates a bulge of the pulmonary artery at the upper left border of the heart (cardiac shadow); *b* — Descending aortography revealed a large PDA; *c* and *d* — pulmonary arteriography showed a large PDA and decreased pulmonary capillary filling. LILA — left inferior lobe artery; PA — pulmonary artery; DAO — descending aorta; PDA — patent ductus arteriosus [31]

артериол является защитным барьером, предохраняющим капилляры легкого от перенаполнения кровью. На современном этапе развития медицины данные патологические процессы легко купируются ганглиоблокаторами и симпатолитиками, но в запущенном, неконтролируемом состоянии вскоре наступает стадия структурных изменений в ткани и сосудистом русле легких — синдром Эйзенменгера (рис. 4) [38–41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функционирующий открытый артериальный проток у недоношенного и доношенного новорожденного способст-

вует развитию указанных осложнений и значительно, при определенных условиях, усугубляет качество жизни новорожденного, вплоть до развития летального исхода. Диагностика и установление значимости структурных и гемодинамических нарушений у ребенка определяет отношение врача к выбору максимально жизнеспасающих методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подго-

товку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gentile R., Stevenson G., Dooley T., Franklin D., Kawabori I., Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr.* 1981;98:443–448. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80719-6.
- Schneider D.J., Moore J.W. Congenital heart disease for the adult cardiologist: patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114:1873–1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.
- Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
- Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
- Артюх Л.Ю., Карелина Н.П., Оппедизано М.Д.Л., Гафиатулин М.Р., Красногорская О.Л., Сидорова Н.А., Яценко Е.В., Кулемин Е.С. Современный взгляд на классификацию и диагностику открытого артериального протока (обзор). *Российские биомедицинские исследования.* 2023;8(2):78–91. DOI 10.56871/RBR.2023.95.14.010. EDN: ZVSPXN.
- Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Цейтлин М.А. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2011;5:94–112. EDN: OWGHP.
- Nakanishi T., Gu H., Hagiwara N., Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res.* 1993;72(6):1218–1228.
- Momma K., Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. *Circ Res.* 1989;64:1137–46.
- Tristani-Firouzi M., Reeve H.L., Tolarova S., Weir E.K., Archer S.L. Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyridine-, voltage-sensitive potassium channel. *J Clin Invest.* 1996;98:1959–65.
- Kajimoto H., Hashimoto K., Bonnet S.N., Haromy A., Harry G., Moudgil R., Nakanishi T., Rebecky I., Thébaud B., Michelakis E.D., Archer S.L. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 2007;115(13):1777–1788.
- Артюх Л.Ю., Карелина Н.П. Проблема функционирования боталлова протока. Проблемы современной морфологии человека: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 95-летию кафедры анатомии ГЦОЛИФК и 90-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, члена корреспондента РАМН, профессора Б.А. Никитюка, Москва, 28–29 сентября 2023 года. М.: Российский университет спорта «ГЦОЛИФК»; 2024:11–13. EDN: XIRTBV.
- Yokoyama U., Minamisawa S., Shioda A., Ishiwata R., Jin M.H., Masuda M., Asou T., Sugimoto Y., Aoki H., Nakamura T., Ishikawa Y. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation.* 2014;129(4):487–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
- Арнаутова И.В., Волков С.С., Горбачевский С.В. и др. Открытый артериальный проток (ОАП). Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2016. EDN: LVDFZT.
- Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016;4(14):120–128. EDN: XIPNUF.
- Бокерия Л.А., Свободов А.А., Арнаутова И.В. и др. Открытый артериальный проток (ОАП). Клинические рекомендации. М.: Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; 2018. EDN: EJZKDI.
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я., Менделевич В.Д. Недоношенные дети в детстве и отрочестве: медико-психологическое исследование. М.: Информпресс-94; 2001. EDN: SZRILF.
- Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. 4-е изд. М.: Медпрактика-М; 2014. EDN: VAJHTD.
- Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей. СПб.: Речь; 2001. EDN: WBTLNF.
- Hack M. & Fanaroff A.A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Human Development.* 1999;53:193–218.
- Mohay H. Premature babies. In: Ayers S, Baum A, McManus C et al., eds. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine.* Cambridge University Press; 2007:827–830.

21. Григорьян А.М., Амбарцумян Г.А. Лечение открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Эндovasкулярная хирургия*. 2019;6(2):107–15. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-107-115.
22. Schneider D.J., Moore J.W. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.592063.
23. Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol. Neonate*. 2006;89(4):330–5. DOI: 10.1159/000092870.
24. Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J. Smooth Muscle Res.* 2012;46(2):77–87. DOI: 10.1540/jsmr.46.77.
25. Hammerman C., Aramburo, M.J. & Bui Kc. Endogenous dilator prostaglandins in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1987;8:155–159. DOI: 10.1007/BF02263445.
26. Бокерия Л.А., Бершвили И.И. Хирургическая анатомия сердца. Т. 2. Врожденные пороки сердца и патофизиология кровообращения. 2-е изд., испр. и доп. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2009.
27. Балыкова Л.А., Гарина С.В., Назарова И.С., Буренина Л.В. Оценка эффективности применения Элькара (L-карнитина) у недоношенных новорожденных. *Вестник Мордовского университета*. 2016;26(2):168–179. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201602.168-179. EDN: VYUHQB.
28. Яковлев Г.М., Куренкова И.Г., Силин В.А., Сухов В.К., Шишмарев Ю.Н. Пороки сердца. Клинико-инструментальная диагностика. Ленинград: Военно-медицинская ордена Ленина краснознаменная академия имени С.М. Кирова; 1990.
29. Ефремов С.О. Открытый артериальный проток у недоношенных детей: тактика ведения и показания к хирургическому лечению. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
30. Ламли Д., Дж., Г.Э. Райс, Г. Дженкин и др. Недоношенность. Под ред. Ю. Виктора В.Х., Вуда Э.К. Перевод с англ. В.А. Косаренкова. М.: Медицина; 1991.
31. Bu H., Gong X., Zhao T. Image diagnosis: Eisenmenger's syndrome in patients with simple congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):194. DOI: 10.1186/s12872-020-01489-y.
32. Грицюк А.И. Пособие по кардиологии. Киев: Здоровье; 1984.
33. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Физиологические механизмы легочной венозной гипертензии. *Медицинский академический журнал*. 2018;2:7–18. DOI 10.17816/MAJ1827-18. EDN: DFWZQR.
34. Slonim N.B., Ravin A., Balchum J., and Dressler S.H. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest*. 1954;33:1022–1030.
35. Shneerson J.M. Pulmonary artery pressure in thoracic scoliosis during and after exercise while breathing air and pure oxygen. *Thorax*. 1978;33(6):747–754. DOI: 10.1136/thx.33.6.747.
36. Brown J.W., Heath D., Morris T.L., Whitaker W. Tricuspid atresia. *Br Heart J*. 1956;18(4):499–518. DOI: 10.1136/hrt.18.4.499.
37. Heath D., Whitaker W. Hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1956;14(3):323–43. DOI: 10.1161/01.cir.14.3.323.
38. Chinawa J.M., Arodiwe I., Onyia J.T., Chinawa A.T. Eisenmenger Syndrome: A Revisit of a Hidden but Catastrophic Disease. *West Afr J Med*. 2023;40(9):973–981.
39. Barradas-Pires A., Constantine A., Dimopoulos K. Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):501–518. DOI: 10.1080/14779072.2021.1917995.
40. Hjortshøj C.S., Jensen A.S., Søndergaard L. Advanced Therapy in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):126–132. DOI: 10.1097/CRD.000000000000107.
41. Berman E.B., Barst R.J. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45(2):129–38. DOI: 10.1053/pcad.2002.127492.

REFERENCES

1. Gentile R., Stevenson G., Dooley T., Franklin D., Kawabori I., Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98:443–448. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80719-6.
2. Schneider D.J., Moore J.W. Congenital heart disease for the adult cardiologist: patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114:1873–1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063.
3. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
4. Backes C.H., Hill K.D., Shelton E.L., Slaughter J.L., Lewis T.R., Weisz D.E., Mah M.L., Bhombal S., Smith C.V., McNamara P.J., Benitz W.E., Garg V. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e025784. DOI: 10.1161/JAHA.122.025784.
5. Artyukh L.Yu., Karelina N.R., Oppedisano M.G.L., Gafiatulin M.R., Krasnogorskaya O.L., Sidorova N.A., Yatsenko E.V., Kulemin E.S. A modern view on the classification and diagnosis of the open arterial duct (review). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(2):78–91. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2023.95.14.010.
6. Ivanov D.O., Surkov D.N., Tseitlin M.A. Persistent pulmonary hypertension in newborns. *Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology*. 2011;5:94–112. (In Russian). EDN: OWGHPP.
7. Nakanishi T., Gu H., Hagiwara N., Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res*. 1993;72(6):1218–1228.
8. Momma K., Takao A. Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. *Circ Res*. 1989;64:1137–46.
9. Tristani-Firouzi M., Reeve H.L., Tolarova S., Weir E.K., Archer S.L. Oxygen-induced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-aminopyridine-, voltage-sensitive potassium channel. *J Clin Invest*. 1996;98:1959–65.
10. Kajimoto H., Hashimoto K., Bonnet S.N., Haromy A., Harry G., Moudgil R., Nakanishi T., Rebeyka I., Thébaud B., Michelakis E.D., Archer S.L. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen spe-



- cies: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation*. 2007;115(13):1777–1788.
11. Artyukh L.Yu., Karelina N.R. The problem of Botall's duct functioning. *Problemy sovremennoy morfologii cheloveka: Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 95-letiyu kafedry anatomii GTSOLIFK i 90-letiyu so dnya rozhdeniya zaslužennogo deyatelya nauki RF, chlen korrespondent RAMN, professora B.A. Nikityuka, Moskva, 28–29 sentyabrya 2023 goda*. Moscow: Rossiyskiy universitet sporta "GTSOLIFK"; 2024:11–13. (In Russian). EDN: XIRTTY.
 12. Yokoyama U., Minamisawa S., Shioda A., Ishiwata R., Jin M.H., Masuda M., Asou T., Sugimoto Y., Aoki H., Nakamura T., Ishikawa Y. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation*. 2014;129(4):487–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
 13. Arnautova I.V., Volkov S.S., Gorbachevskiy S.V. Patentus ductus arteriosus (PDA). *Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiya serdetsno-sosudistyykh khirurgov Rossii*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2016. (In Russian). EDN: LVDFTZ.
 14. Burov A.A., Degtyarev D.N., Ionov O.V. Patentus ductus arteriosus in premature infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016;4(14):120–128. (In Russian). EDN: XIPNUF.
 15. Bokeriya L.A., Svobodov A.A., Arnautova I.V. et al. Patentus ductus arteriosus (PDA). *Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Assotsiatsiya serdetsno-sosudistyykh khirurgov Rossii; 2018. (In Russian). EDN: EJZKDI.
 16. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu., Volgina S.Ya., Mendelevich V.D. Premature babies in childhood and adolescence: medical and psychological research. Moscow: Informpress-94; 2001. (In Russian). EDN: SZRILF.
 17. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Neurology of premature babies. 4-e izdaniye. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russian). EDN: VAJHTD.
 18. Gordejev V.I., Aleksandrovich Yu.S. Quality of Life (QOL) is a new tool for assessing children's development. Saint Petersburg: Rech'; 2001. (In Russian). EDN: WBTLNF.
 19. Hack M. & Fanaroff A.A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Early Human Development*. 1999;53:193–218.
 20. Mohay H. Premature babies. In: Ayers S, Baum A, McManus C. et al., eds. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. Cambridge University Press; 2007:827–830.
 21. Grigoryan A.M., Ambarcumyan G.A. Treatment of an patentus ductus arteriosus in newborns with extremely low body weight. *Endovaskul'naya khirurgiya*. 2019;6(2):107–115. (In Russian). DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-107-115.
 22. Schneider D.J., Moore J.W. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82. DOI: 10.1161/Circulationaha.105.592063.
 23. Clyman R.I. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330–5. DOI: 10.1159/000092870.
 24. Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res*. 2012;46(2):77–87. DOI: 10.1540/jsmr.46.77.
 25. Hammerman C., Aramburo M.J. & Bui Kc. Endogenous dilator prostaglandins in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1987;8:155–159. DOI: 10.1007/BF02263445.
 26. Bokeria L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the heart. Vol. 2. Congenital heart defects and pathophysiology of blood circulation. 2nd ed., corrected and supplemented. Moscow: A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; 2009. (In Russian).
 27. Balykova L.A., Garina S.V., Nazarova I.S., Burenina L.V. Evaluation of the effectiveness of Elcar (L-carnitine) in premature infants. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2016;26(2):168–179. (In Russian). DOI: 10.15507/0236-2910.026.201602.168-179. EDN: VYUHQB.
 28. Yakovlev G.M., Kurienkova I.G., Silin V.A., Sukhov V.K., Shishmarev Yu.N. Heart Diseases. Clinical and instrumental diagnostics. Leningrad: Voenno-medicinskaya ordena Lenina krasnoznamennoe akademiya imeni S.M. Kirova; 1990.
 29. Efremov S.O. Patentus ductus arteriosus in premature infants: management tactics and indications for surgical treatment. PhD thesis. Moscow; 2007. (In Russian).
 30. Lamli D., Prematurity. *Dzh. Lamli, G.E. Rays, G. Dzhenkin i dr.; Pod red. Yu. Viktor V.Kh., Vud E.K. Perevod s angl. V.A. Kosarenkova*. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russian).
 31. Bu H., Gong X., Zhao T. Image diagnosis: Eisenmenger's syndrome in patients with simple congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):194. DOI: 10.1186/s12872-020-01489-y.
 32. Gritsyuk A.I. *Posobie po kardiologii*. Kiev: Zdorov'e; 1984. (In Russian).
 33. Evlakhov V.I., Poyasov I.Z., Ovsannikov V.I. Physiological mechanisms of pulmonary venous hypertension. 2018;18(2):7–18. (In Russian). DOI: 10.17816/MAJ1827-18. EDN: DFWZQR.
 34. Slonim N.B., Ravin A., Balchum J., and Dressler S.H. The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects. *J Clin Invest*. 1954;33:1022–1030.
 35. Shneerson J.M. Pulmonary artery pressure in thoracic scoliosis during and after exercise while breathing air and pure oxygen. *Thorax*. 1978;33(6):747–754. DOI: 10.1136/thx.33.6.747.
 36. Brown J.W., Heath D., Morris T.L., Whitaker W. Tricuspid atresia. *Br Heart J*. 1956;18(4):499–518. DOI: 10.1136/hrt.18.4.499.
 37. Heath D., Whitaker W. Hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1956;14(3):323–43. DOI: 10.1161/01.cir.14.3.323.
 38. Chinawa J.M., Arodiwe I., Onyia J.T., Chinawa A.T. Eisenmenger Syndrome: A Revisit of a Hidden but Catastrophic Disease. *West Afr J Med*. 2023;40(9):973–981.
 39. Barradas-Pires A., Constantine A., Dimopoulos K. Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):501–518. DOI: 10.1080/14779072.2021.1917995.
 40. Hjortshøj C.S., Jensen A.S., Søndergaard L. Advanced Therapy in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):126–132. DOI: 10.1097/CRD.000000000000107.
 41. Berman E.B., Barst R.J. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45(2):129–38. DOI: 10.1053/pcad.2002.127492.

УДК 616-091+577.17+577.29+616-006.04+616-002

DOI: 10.56871/RBR.2025.81.85.006

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ D. HANAHAN И R. WEINBERG «КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ РАКА» («THE HALLMARKS OF CANCER»)

© Михаил Маркович Забежинский, Сарнг Саналович Пюрвеев, Алефтина Алексеевна Кравцова, Ксения Владимировна Морозова, Александра Юрьевна Пырх

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

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

Для цитирования: Забежинский М.М., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Морозова К.В., Пырх А.Ю. Роль ренин-ангиотензиновой системы в механизмах развития злокачественных опухолей в свете концепции D. Hanahan и R. Weinberg «Ключевые признаки рака» («The hallmarks of cancer»). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):50–64. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.85.006>

Поступила: 20.03.2025

Одобрена: 19.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. В связи с появлением большого количества исследований, посвященных роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в механизмах развития злокачественных опухолей, весьма актуальным представляется структурирование этих данных в рамках интегральной концепции D. Hanahan и R. Weinberg «The Hallmarks of Cancer» («Ключевые признаки рака»). Выясняется, что ренин-ангиотензиновая система играет существенную роль в генезе практически всех «ключевых признаков рака» в основном за счет активации оси АПФ (ангиотензин-превращающий фермент) / Анг II (ангиотензин II)/ATR1 (рецепторы ангиотензина II 1-го типа) и рецепторов ренина/проренина (PRR), усиливающих ассоциированное с опухолью воспаление. Первостепенную роль здесь играет активация транскрипционных факторов NF-κB и STAT-3. Кроме этого, за счет наличия рецепторов ангиотензина II на лимфоцитах и макрофагах, РАС может непосредственно участвовать в модулировании иммунного ответа. Локализация рецепторов внутриклеточной РАС на митохондриях позволяет этой системе участвовать и в изменении метаболизма опухолевых клеток. Выявлены и взаимосвязи РАС с механизмами клеточного старения. Показано, что РАС взаимодействует с микробиомом. В то же время мнение об однозначной онкопротективности оси АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2) / Анг (1-7) (ангиотензин 1-7) / MasR (Mas рецепторы) представляется не вполне оправданным упрощением. Сложность устройства РАС, ее взаимосвязи с калликреин-кининовой системой и системой комплемента, динамический характер опухолевого процесса и чрезвычайно высокая фенотипическая пластичность опухолевых клеток могут приводить к неоднозначным эффектам при воздействии на эту систему, что и подтверждается противоречивыми клиническими данными. В эксперименте уже получен ряд весьма обнадеживающих результатов применения блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ при гепатоцеллюлярной карциноме, миелоидном лейкозе, раке простаты, раке легкого, раке яичника, глиобластоме и других опухолях. Дальнейшее изучение роли РАС в механизмах развития опухолей открывает новые возможности для применения лекарственных препаратов, влияющих на эту систему, в онкологической практике.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ключевые признаки рака, злокачественные опухоли, воспаление



DOI: 10.56871/RBR.2025.81.85.006

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN MALIGNANCY DEVELOPMENT IN THE LIGHT OF THE CONCEPT OF D. HANAHAN AND R. WEINBERG “THE HALLMARKS OF CANCER”

© Mikhail M. Zabezhinsky, Sarng S. Purveev, Aleftina A. Kravtsova, Ksenia V. Morozova, Alexandra Yu. Pyrkh

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

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

For citation: Zabezhinsky MM, Purveev SS, Kravtsova AA, Morozova KV, Pyrkh AYu. The role of the renin-angiotensin system in malignancy development in the light of the concept of D. Hanahan and R. Weinberg “The hallmarks of cancer”. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):50–64. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.81.85.006>

Received: 20.03.2025

Revised: 19.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Due to the emergence of a large number of studies on the role of the renin-angiotensin system (RAS) in the mechanisms of the development of malignant tumors, it seems very relevant to structure these data within the framework of the integral concept of D. Hanahan and R. Weinberg “The Hallmarks of Cancer”. It turns out that the renin-angiotensin system plays a significant role in the genesis of almost all “The Hallmarks of Cancer” mainly through the activation of the ACE (angiotensin-converting enzyme) / Ang II (angiotensin II)/ATR1 (angiotensin II receptors type 1) axis and renin/prorenin receptors (PRRs), which increase tumor-associated inflammation. Activation of transcription factors NFκB and STAT-3 plays a primary role here. In addition, due to the presence of angiotensin II receptors on lymphocytes and macrophages, RAS may be directly involved in modulating of the immune response. Localization of intracellular RAS receptors on mitochondria allows this system to participate in changing the metabolism of tumor cells. The relationship of RAS with the mechanisms of cellular aging has also been revealed. It has been shown that RAS interacts with the microbiome. At the same time, the opinion about the unequivocal oncoprotection of the ACE 2 (angiotensin-converting enzyme 2) / Ang (1-7) (angiotensin 1-7) / MasR (Mas receptors) axis seems to be not fully justified. The complexity of the structure of the RAS, its relationship with the kallikrein-kinin system and the complement system, the dynamic nature of the tumor process, and the extremely high phenotypic plasticity of tumor cells can lead to ambiguous effects on this system, which is confirmed by contradictory clinical data. In the experiment, a number of very encouraging results have already been obtained from the use of angiotensin II receptor blockers and ACE inhibitors in hepatocellular carcinoma, myeloid leukemia, prostate cancer, lung cancer, ovarian cancer, glioblastoma, and other tumors. Further research of the role of RAS in the mechanisms of tumor development opens up new opportunities for the use of drugs that affect this system in oncological practice.

Keywords: renin-angiotensin system, hallmarks of cancer, malignancy, inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Изучение механизмов возникновения и развития злокачественных опухолей и в XXI веке является весьма актуальной и сложной задачей. Это связано, с одной стороны, с высокой распространенностью онкологической патологии и высоким уровнем летальности при целом ряде онкологических заболеваний [1], с другой стороны, парадоксально — с прогрессом онкологии, характеризующимся лавинообразным накоплением огромного количества клинических и экспериментальных данных, освещающих различные аспекты опухолевого процесса. В частности, по данным библиометрического анализа в последнее десятилетие появилось множество публикаций, исследующих роль РАС (ренин-ангиотензиновой системы) и лекарственных препаратов, блокирующих и ингибирующих отдельные звенья этой системы, в механизмах развития рака [2, 3]. Эти данные целесообразно рассмотреть в рамках интегральной концепции, способной определить место и роль РАС в механизмах опухолевого роста и прогрессии. На наш взгляд, в качестве такой концепции можно использовать «The Hallmarks of Cancer» («Ключевые признаки рака») [4–7].

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «THE HALLMARKS OF CANCER»

Классик отечественной экспериментальной онкологии Л.М. Шабад еще в первой половине XX века отмечал, что «опухоль представляет собою биологическую проблему» и подчеркивал важность «характеристики проблемы опухолей в целом» [8]. Как бы в подтверждение его слов в 2000 году в журнале *Cell* была опубликована статья двух биологов, занимающихся онкологией, Дугласа Ханахана и Роберта Вайнберга под названием «The Hallmarks of Cancer» [5]. Несмотря на тривиальное название, которое можно перевести как «Ключевые признаки рака», статья представляла собой концептуальную разработку, суммирующую представления о фундаментальных свойствах злокачественных опухолей и механизмах, лежащих в основе появления и проявления этих свойств. Вызвав широкий отклик (более 50 000 цитирований и 118 000 скачиваний, по данным журнала *Cell*, www.cell.com), и, видимо, соответствуя чаяниям многих ученых, эта работа имела продолжение в виде двух публикаций в 2011 и 2022 годах с соответствующими названиями — «Hallmarks of cancer: the next generation» («Ключевые признаки рака: следующая генерация») и «Hallmarks of Cancer: New Dimensions» («Ключевые признаки рака: новые измерения») [6, 7]. Эти публикации вызвали не менее широкий резонанс, в том числе и среди отечественных онкологов [9, 10]. Стало возможным говорить о полноценной научно-исследовательской программе (в смысле, который придавал этому термину выдающийся философ науки И. Лакатос [11, 12]), открывающей перспективы для изучения механизмов опухолевого процесса и выявляющей новые мишени для противоопухолевой терапии. С точки зре-

ния патофизиологии «The Hallmarks of cancer» представляет собой синтез наиболее значимых исследований и теорий, раскрывающих различные аспекты и механизмы опухолевого процесса, и позволяет не только специалистам-онкологам, но и врачам других специальностей получить более многогранное и структурированное представление об этом типовом патологическом процессе. Рассмотрим вкратце основные положения концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга.

«Ключевые признаки рака» рассматриваются как комплекс свойств, которые приобретаются человеческими клетками в ходе неопластической трансформации и опухолевой прогрессии и являются наиболее значимыми и общими для всех видов злокачественных опухолей. По результатам трех публикаций в список ключевых признаков рака были внесены следующие:

- 1) самодостаточность в ростовых сигналах, обусловленная продукцией факторов роста опухолью и ее микроокружением, увеличенной экспрессией рецепторов факторов роста, активацией внутриклеточных сигнальных путей;
- 2) резистентность к сигналам, ингибирующим рост;
- 3) торможение программируемой клеточной гибели (апоптоза);
- 4) безлимитный репликативный потенциал;
- 5) поддержание ангиогенеза и обеспечение доступа к сосудистой сети;
- 6) инвазивный рост и метастазирование;
- 7) репрограммирование клеточного метаболизма, в том числе эффект Варбурга;
- 8) избегание иммунной деструкции;
- 9) фенотипическая пластичность клеток опухоли;
- 10) наличие стареющих клеток как в самой опухоли, так и в ее микроокружении.

Авторы выделили четыре главных механизма, обуславливающих появление вышеназванных ключевых признаков (рис. 1):

- 1) геномная нестабильность и мутации, обуславливающие самоподдерживающийся рост, блокаду апоптоза, безлимитную репликацию и в целом являющиеся важным механизмом эволюции опухоли;
- 2) воспаление, усиливающее ангиогенез, продукцию факторов роста, геномную нестабильность, избегание иммунной деструкции, инвазивный рост и другие проявления опухолевого процесса;
- 3) немутационное эпигенетическое репрограммирование, обеспечивающее фенотипическую пластичность опухоли, в частности чрезвычайно важный для метастазирования эпителиально-мезенхимальный переход;
- 4) полиморфный микробиом, присутствующий не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других барьерных тканях, влияющий на иммунный ответ, пролиферативный потенциал, воспаление, геномную нестабильность и другие свойства опухоли.

В отличие от редуционистских представлений, рассматривающих опухоль как совокупность относительно гомогенных



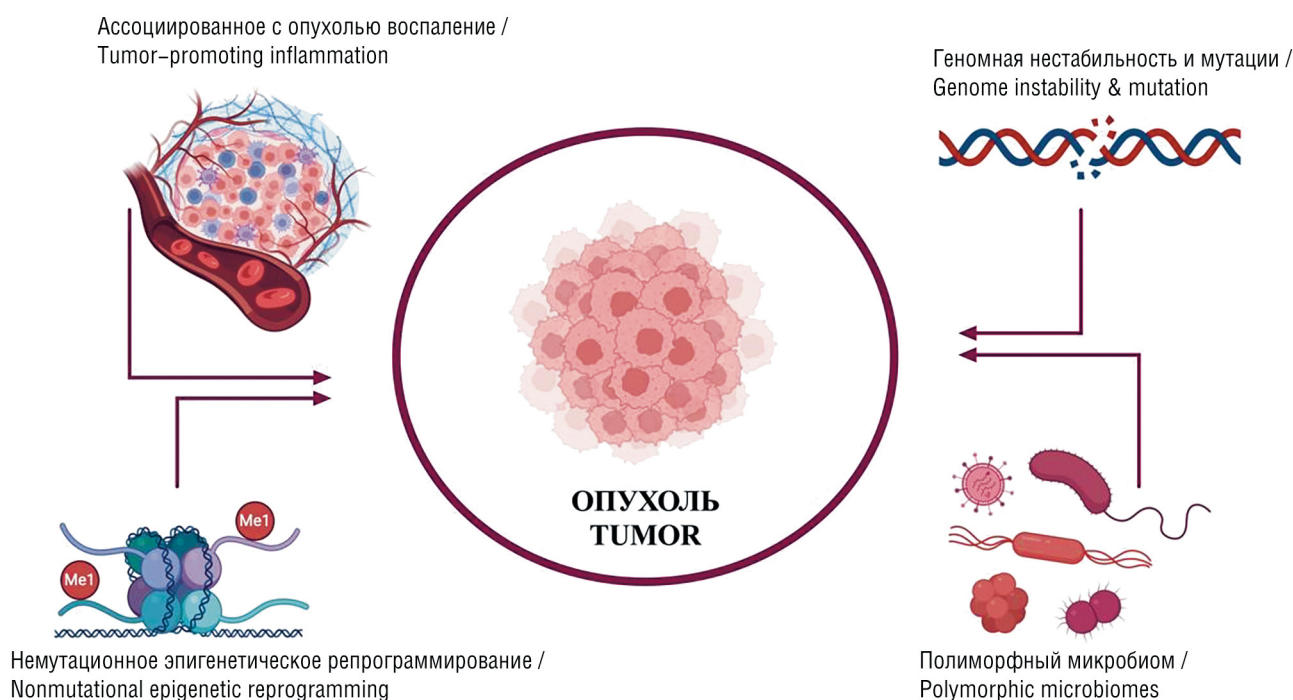


Рис. 1. Основные механизмы, обуславливающие появление ключевых признаков рака
 Fig. 1. The main mechanisms enabling the genesis of the hallmarks of cancer

раковых клеток, в концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга злокачественная опухоль рассматривается как патологический орган [13], формирующий в ходе патологической эволюции, протекающей внутри человеческого организма в ткани опухоли и сочетающей в себе принципы дарвинизма и ламаркизма [14]. В состав этого органа входят не только разнообразные собственно раковые клетки, проявляющие чрезвычайно высокую фенотипическую пластичность, но и клетки так называемого опухолевого микроокружения: ассоциированные с опухолью фибробласты, макрофаги, иммунные клетки, эндотелий, перициты, миелоидные предшественники, стареющие клетки. Опухоль перепрограммирует клетки микроокружения в своих патологических целях, используя его для усиления пролиферативной активности, ангиогенеза, избегания иммунной деструкции, инвазивного роста и метастазирования [15]. Таким образом, опухоль ведет себя как многоклеточный орган-паразит, использующий физиологические регуляторные механизмы, например эпигенетическое перепрограммирование, иммунный надзор, старение, аутофагию и ряд типовых патологических процессов, прежде всего хроническое воспаление, особенно его пролиферативный компонент, в своих патологически-паразитических интересах. В статьях Д. Ханахана и Р. Вайнберга РАС не упоминается. Однако целый ряд клинических и экспериментальных данных свидетельствует о возможной роли этой системы в механизмах опухолевого роста и прогрессии [16, 17]. Эти данные целесообразно осмыслить в свете концепции «The Hallmarks of Cancer».

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензиновая система является одной из универсальных регуляторных систем организма с краткосрочными и долгосрочными, системными и локальными эффектами. Краткосрочные системные эффекты РАС связаны с регуляцией реабсорбции Na^+ и воды в почках, объема циркулирующей крови и системного артериального давления, долгосрочные — с изменением пролиферативной активности и апоптоза, ангиогенеза, регуляцией иммунного ответа и воспаления. Согласно современным представлениям, РАС рассматривается как многоуровневая и двухосевая система [18]. Синтез всех ее компонентов осуществляется как на системном уровне (ренин — в юктагломерулярном аппарате почек, ангиотензиноген — в печени, АПФ (ангиотензин-превращающий фермент) — в сосудах легких), так и на локальном тканевом уровне. В целом ряде исследований было показано, что практически все компоненты РАС могут продуцироваться локально в различных органах: в сердце, кровеносных сосудах, почках, печени, головном мозге, поджелудочной железе, простате, плаценте, легких, жировой ткани, глазах и др. [19]. Некоторые исследователи указывают на наличие, наряду с тканевой, внутриклеточной РАС [20]. Внутриклеточный синтез и функциональная активность Анг II (ангиотензин II), ренина и других компонентов РАС наблюдался в целом ряде клеток, включая фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты, клетки почек и надпочечников, нейроны [21–23].

Рецепторы ATR1 (рецепторы ангиотензина II 1-го типа), ATR2 (рецепторы ангиотензина II 2-го типа), MasR (рецепторы ангиотензина (1-7)) определяются не только на плазматической мембране клеток, но и внутриклеточно на мембране митохондрий, ядра клетки, в саркоплазматическом ретикулуме [22, 24–26]. Таким образом, можно говорить о фрактальном принципе устройства PAC [27]. Тканевые PAC регулируют кровоснабжение отдельных органов, способны оказывать влияние на их структуру, в частности стимулировать ангиогенез, фиброплазию, процессы гипертрофии и гиперплазии, принимают активное участие в регуляции воспаления и модулируют активность клеток иммунной системы, влияют на энергетический метаболизм клеток [18, 20, 28]. Внутриклеточная

точная PAC играет важную роль в регуляции работы ионных каналов, тканевого (митохондриального) дыхания, мобилизации Ca из саркоплазматического ретикулума, секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса [22]. Если тканевые PAC в основном работают синергично с циркуляторной PAC, внутриклеточные, скорее, обладают буферными свойствами, парируя в физиологических условиях чрезмерную активацию той или иной оси [22].

В PAC выделяют две оси: так называемую классическую и альтернативную, обладающие противоположными эффектами [19, 20, 29] (рис. 2). Классическая ось представлена хорошо известными компонентами: ренином, расщепляющим ангиотензиноген до ангиотензина I (Анг I); АПФ, превращающим Анг I

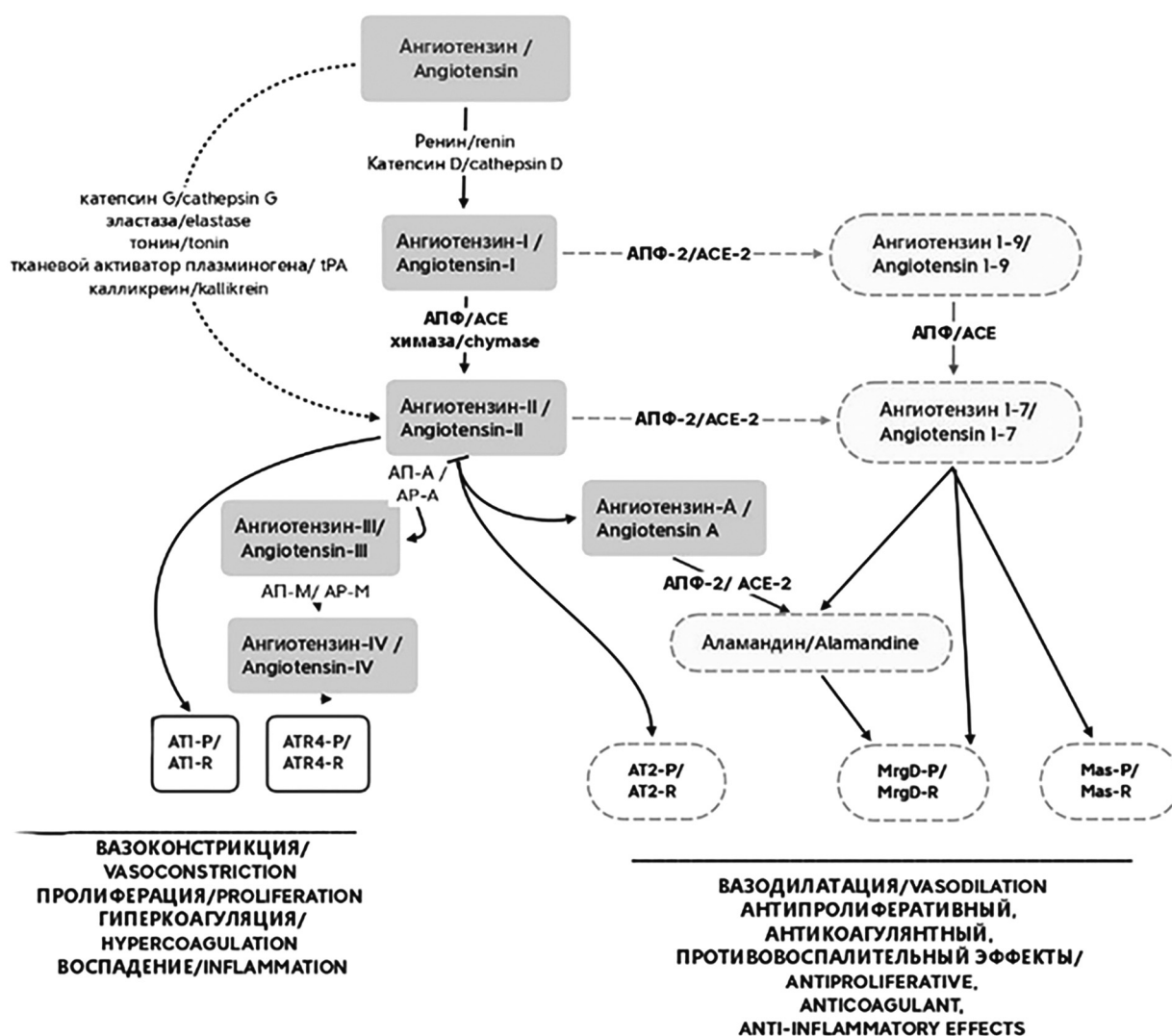


Рис. 2. Схема ренин-ангиотензиновой системы: АПФ, АПФ-2 — ангиотензин-превращающий фермент 2; АП-А — аминопептидаза А; АП-М — аминопептидаза М; АТ1,2,4 Р — рецепторы к ангиотензину 1, 2 и 4-го типа соответственно; Mas-P — Mas-рецептор; Mrgd-P — Mrgd-рецептор

Fig. 2. Diagram of the renin-angiotensin system: ACE, ACE-2 — angiotensin converting enzyme 2; AP-A — aminopeptidase A; AP-M — aminopeptidase-M; AT1,2,4 R — angiotensin receptors of the types 1,2,4 respectively; MasR — Mas-receptor; MrgdR — Mrgd-receptor

в Анг II, рецепторами ангиотензина II — ATR1 и ATR2, опосредующими противоположные эффекты. Важно отметить, что в организме взрослых преобладают рецепторы ATR1, активация которых вызывает вазоконстрикцию, задержку Na, секрецию альдостерона, усиление симпатического тонуса, клеточную пролиферацию, воспаление, фиброз, ангиогенез, тромбоз. В классическую ось входят и минорные метаболиты — Анг III и Анг IV. Анг III образуется из Анг II под действием аминопептидазы A и оказывает аналогичные Анг II эффекты через рецепторы ATR1 и ATR2. Анг IV образуется из Анг III под действием аминопептидазы M, связывается с IRAP/ATR4 (инсулин-регулируемый рецептор аминопептидазы) и вызывает провоспалительные эффекты (рис. 2).

Ключевыми компонентами альтернативной оси являются АПФ2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), превращающий Анг II в ангиотензин (1-7) (Анг (1-7)), который, взаимодействуя с MasR-рецепторами, опосредует такие эффекты, как: противовоспалительный (за счет снижения активности транскрипционного фактора NF-κB), вазодилатация (за счет усиления продукции NO), снижение оксидативного стресса, снижение пролиферативной активности и фиброза, антитромботический [29, 30, 31]. Из Анг (1-7) может образовываться аламандин, взаимодействующий с Mrgd-рецепторами, вызывая антипролиферативный и вазодилатирующий эффекты [32] (рис. 2). В кардиологии классическую ось условно считают кардиопатогенной, а альтернативную — кардиопротективной [18, 29, 32].

Кроме этого важно упомянуть наличие рецепторов проренина/ренина (PRR), экспрессирующихся в тканях сердечно-сосудистой системы, головного мозга, плаценты, печени, почек а также на моноцитах и Т-лимфоцитах, активирующих ренин и опосредующих провоспалительные эффекты и пролиферативные сигналы за счет активации ряда сигнальных каскадов (MAPK, ERK, Wnt) [33, 34].

РАС тесным образом связана с калликреин-кининовой системой и системой комплемента. АПФ и АПФ2 являются одновременно киназазами, расщепляющими соответственно брадикинин и des-Arg-брадикинин. Ренин способен участвовать в активации системы комплемента. Таким образом, РАС связана со сторожевой полисистемой плазмы, т.е. с плазменными медиаторами воспаления [35].

В условиях патологии дисбаланс РАС имеет важное значение в патогенезе артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, патологии почек, сахарного диабета, ожирения, некоторых инфекций, например COVID-19 [19, 27, 36]. Препараты, ингибирующие РАС, являются одними из наиболее часто назначаемых в терапевтической, кардиологической и нефрологической практике [37, 38].

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ «КЛЮЧЕВЫХ ПРИЗНАКОВ РАКА»

Согласно концепции Д. Ханахана и Р. Вайнберга, одним из важных движущих механизмов злокачественного опухолевого роста является хроническое воспаление. На возможную

взаимосвязь воспаления и рака впервые обратил внимание основатель целлюлярной патологии Рудольф Вирхов [39, 40]. В дальнейшем многие исследователи, в том числе отечественные [8, 41–43], разрабатывали эту тему, открывая неоднозначность и сложность взаимоотношений воспаления и опухолевого роста, отмечая, что острое воспаление с выраженной альтерацией может играть, скорее, онкопротективную роль, а хроническое воспаление с выраженным пролиферативным компонентом может способствовать опухолевой прогрессии.

Уровень развития современной патологии позволяет раскрыть молекулярные механизмы взаимосвязи воспаления и опухолевого роста. S. Grivennikov и соавт. [44] выделяют пять аспектов патогенетических взаимосвязей опухолевого роста и воспаления: 1) многие воспалительные медиаторы и цитокины являются факторами роста и выживания, стимулируют пролиферацию и выживание злокачественных клеток; 2) медиаторы воспаления, например ИЛ-1, активируют онкогенные транскрипционные факторы NF-κB и STAT-3, тогда как онкогены Ras и Muc могут, в свою очередь, инициировать воспалительный ответ, усиливая продукцию ряда цитокинов, в частности ИЛ-6; 3) ассоциированное с опухолью воспаление может подавлять противоопухолевый иммунный ответ и перепрограммировать иммунные клетки; 4) воспаление может индуцировать ангиогенез; 5) воспаление может стимулировать инвазивный рост и метастазирование.

Дисбаланс РАС в ткани опухоли можно рассматривать как один из важных механизмов, сопрягающих воспаление и опухолевый рост. Исследование локальной экспрессии различных компонентов РАС, прежде всего ATR1, было проведено при более чем 30 видах злокачественных опухолей, в том числе таких распространенных, как колоректальный рак, рак желудка, предстательной железы, молочной железы, яичников, легкого [2]. Оказалось, что aberrantная экспрессия компонентов РАС, отличная от нормальных тканей, характерна для подавляющего большинства исследованных опухолей. Обнаруженная как в собственно опухолевых клетках, так и в клетках опухолевого микроокружения — ассоциированных с опухолью макрофагах, фибробластах, регуляторных Т-лимфоцитах (Tregs), эндотелиоцитах — разбалансировка компонентов РААС приводит, как правило, к избыточной активации оси АПФ/Анг II/ATR1 и недостаточности эффектов оси АПФ2/Анг (1-7)/MasR [2, 17].

Рецепторы РАС — ATR1, ATR2, MasR, MrgD — относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Это крупнейшее семейство сигнальных рецепторов, насчитывающее около 900 разновидностей. GPCR взаимодействуют с различными лигандами: тромбином, эндотелином, бомбезином, гастрином, простагландином E2 (PGE2), тромбоксаном A2 (TxA2), Анг II и его дериватами, брадикинином и др. [45]. Лиганды этих рецепторов запускают активацию целого ряда внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе митоген-активируемых протеинкиназ MAPK, которые, в свою очередь, регулируют активность факторов транскрипции и других регуляторных белков, что сопровождается изменением экспрессии

соответствующих генов, регулирующих пролиферативную активность, дифференцировку, миграцию, рост, апоптоз и выживаемость клеток как в физиологических условиях, так и при различных патологиях [46]. Активация оси АПФ/Анг II/ATR1 стимулирует ряд сигнальных путей, ведущих к активации транскрипционных факторов NF-κB и STAT-3 [17, 45, 47]. Кроме того, стимуляция ATR1 ведет к трансактивации рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [16].

Активация транскрипционного фактора NF-κB приводит к усиленному синтезу стимуляторов ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ИЛ-8; факторов роста — гранулоцитарно-моноцитарного фактора роста (GM-CSF) и ИЛ-6; антиапоптотических факторов BCL- X_L и c-Flip; факторов, способствующих инвазивному росту, — MMP-2, MMP-7, MMP-9 (матриксные металлопротеиназы 2, 7 и 9 соответственно), uPA (урокиназа); воспалительных энзимов ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2), ЛОГ (липооксигеназа), iNos (индуцируемая синтаза оксида азота); хемокинов CCL2, CCL20, ИЛ-8; провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23, ФНО α , TGF β (трансформирующий фактор роста β), EGF (эпидермальный фактор роста); регуляторов клеточного цикла (циклин D $_1$, c-Myc); молекул клеточной адгезии (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-17) [48]. NF-κB играет ключевую роль в механизмах воспаления и во многом обуславливает патогенетические связи воспаления и опухолевого роста, его активация обнаружена более чем в 50% всех типов рака [39, 44]. В экспериментальной модели гепатоцеллюлярной карциномы у мышей, вызванной диэтилнитрозамином, ингибирование и блокада ATR1 подавляли развитие опухоли, инактивируя NF-κB [49].

В то же время исследователи указывают и на некоторые противоопухолевые эффекты NF-κB, реализующиеся прежде всего в клетках иммунной системы за счет усиления продукции противоопухолевых цитокинов — ИЛ-12 и ИФН- γ (интерферон γ) [48]. В отличие от амбивалентных эффектов NF-κB, активация транскрипционного фактора STAT-3, которая также может быть обусловлена стимуляцией ATR1 рецепторов PAC [45], рассматривается как однозначно усиливающая опухолевый рост, поскольку кроме стимуляции синтеза цитокинов, проангиогенных факторов, факторов роста и их рецепторов вызывает экспансию Treg и Th17 (Т-хелперы 17), ослабляющих противоопухолевый иммунный ответ [48].

Свободные кислородные радикалы (СКР) и NO относятся к важным медиаторам воспаления [50] и играют существенную роль в патогенетических взаимосвязях воспаления и опухолевого роста. СКР и активные формы азота, вырабатываемые клетками опухоли и ее микроокружения, могут повреждать ДНК и нарушать ее репарацию, усиливая геномную нестабильность опухолевых клеток, модифицировать онкопротеины, в частности p53, и ингибировать апоптоз, вызывать эпигенетические изменения, подавлять иммунный ответ, усиливать ангиогенез и метастазирование [48, 51, 52]. Анг II через ATR1 стимулирует продукцию СКР за счет активации NAD(P)H-оксидаз [53].

Таким образом, дисбаланс PAC в ткани опухоли и ее микроокружения с преобладанием эффектов оси Анг II/ATR1

усиливает патогенетически связанное с опухолью хроническое воспаление, в результате чего стимулируется опухолевый рост, снижается апоптоз, усиливается ангиогенез, возникает перепрограммирование опухолевого микроокружения (иммунных клеток, ассоциированных с опухолью фибробластов), усиливается продукция коллагена, что обуславливает гипоксию и активацию транскрипционного фактора HIF (индуцированный гипоксией фактор), важного как для развития воспаления, так и для перепрограммирования метаболизма клеток опухоли, иммунных клеток и усиления ангиогенеза.

Многие исследователи отмечают проканцерогенную роль рецепторов ATR1 и онкопротективную — ATR2, MasR, Mrgd, по-видимому, во многом используя аналогию с их кардиопатогенными провоспалительными и кардиопротективными противовоспалительными свойствами соответственно [16, 17]. Однако первое исследование, показавшее участие GPCR в онкогенезе, было опубликовано в 1986 году и касалось Mas-онкогена (кодирующего MasR), избыточная активация которого вызывала опухолевую трансформацию в клеточной культуре фибробластов и у «голых мышей» [54, 55]. И хотя многие современные исследователи указывают на онкопротективную роль оси АПФ2/Анг (1-7)/MasR, снижающую пролиферацию и усиливающую апоптоз [17], целый ряд публикаций свидетельствует, что активация этой и родственной ей аламандин/MrgdR оси может усиливать инвазивный рост и метастазирование почечно-клеточной карциномы [56–58], немелкоклеточного рака легкого [59, 60], коррелирует с плохим прогнозом при меланоме и раке молочной железы [61].

Важную роль в механизмах развития опухоли играют рецепторы ренина/проренина (PRR) [17]. Увеличение экспрессии этих рецепторов, коррелирующее с выраженностью опухолевого роста и прогрессии, обнаружено при целом ряде опухолей: протоковой аденокарциноме поджелудочной железы [62], глиобластоме [63], раке молочной железы [64], колоректальном раке [65], раке эндометрия [66], опухоли почек [67]. Стимуляция PRR ассоциирована с активацией нескольких внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности PI3K/AKT/mTor и Wnt/ β -катенин, усиливающих ассоциированное с опухолью воспаление и пролиферативную активность клеток опухоли [68]. Кроме этого, было показано, что внутриклеточный PRR может усиливать процессы аутофагии, что может быть выгодно опухоли как защитный механизм от внутриклеточного стресса [67, 69]. В эксперименте *in vitro* применение алискирена привело к снижению пролиферативной активности линий клеток почечно-клеточного рака [70].

Важным ключевым признаком злокачественных опухолей является избегание иммунной деструкции. Влияние дисбаланса PAC на иммунную систему может осуществляться как косвенно, так и напрямую. Косвенное влияние обусловлено ассоциированным с опухолью хроническим воспалением, способствующим снижению активности CTL (цитотоксических лимфоцитов) и NK (естественных киллеров), — главного оружия противоопухолевой защиты — за счет усиления продукции СКР, фиброза (вызванного усиленной продукцией TGF- β),

гипоксии и ацидоза [39, 71, 72]. Прямое влияние связано с наличием ATR1 непосредственно на Т-лимфоцитах и ассоциированных с опухолью макрофагах и фибробластах и осуществляемых по оси АПФ/Анг II/ATR1 иммуносупрессивных эффектах [73]. Активация этой оси также способствует продукции хемоаттрактантов, в частности MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактант), способствующих рекрутированию в состав микроокружения опухоли макрофагов, усиливающих рост опухоли, ангиогенез и метастазирование [2, 74, 75] MDSCs (супрессивных клеток миелоидного происхождения), подавляющих противоопухолевый иммунный ответ [52, 76]. В эксперименте на мышах, которым пересаживались клетки коло ректальной карциномы с минимальной экспрессией компонентов PAC, назначение блокаторов рецепторов Анг II (БРА) валсартана и кандесартана повышало противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и снижало иммуносупрессивные влияния MDSC, ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM) и фибробластов (CAF). Наибольший эффект давала комбинированная терапия БРА + PD-1/PD-L1 блокада (блокада иммунных контрольных точек) [77].

Согласно Д. Ханахану и Р. Вайнбергу, важным движущим механизмом опухолевого роста является полиморфный микробиом. В частности, известно, что *Helicobacter pylori* играет важную роль в развитии рака желудка, хотя патогенетические механизмы этого влияния не вполне ясны [78]. В ряде исследований было показано, что инфекция *Helicobacter pylori* усиливает экспрессию компонентов тканевой PAC (Анг I, Анг II и его рецепторы, АПФ) в слизистой оболочке желудка у человека и в эксперименте у монгольских песчанок, что приводит к усилению опухолевого роста и прогрессии через описанные выше механизмы [78, 79]. Дисбаланс PAC с гиперактивацией оси Анг II/ATR1, в свою очередь, может приводить к изменению микробиоты кишечника, что оказывает влияние на иммунный ответ и воспаление [80–83]. Таким образом, можно говорить о сложном взаимовлиянии PAC и микробиома [80].

Одним из ключевых признаков рака является репрограммирование клеточного метаболизма. Внутриклеточная PAC, благодаря наличию ATR1- и ATR2-рецепторов на митохондриях, регуляции высвобождения Са из цитоплазматического ретикулума, активации оксидаз и продукции СКР, может играть существенную роль в генезе этого признака [22, 25].

Клеточное старение, считавшееся раньше, скорее, онкопротективным механизмом, на сегодняшний день признано одним из ключевых признаков рака [7, 84]. Наличие стареющих клеток в опухоли и ее микроокружении усиливает опухолевый рост. Дисбаланс PAC, увеличивая продукцию СКР, репрограммируя работу митохондрий, может участвовать и в генезе этого характерного признака опухолей [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, PAC играет существенную роль в механизмах развития злокачественных опухолей, прямо или косвенно влияя на возникновение и развитие практически всех

«ключевых признаков рака». Представляется, что наиболее весомый вклад в механизмы опухолевого роста и прогрессии вносят патогенетические взаимосвязи дисбаланса PAC и ассоциированного с опухолью хронического воспаления. В то же время надо учитывать, что воспаление является типовым патологическим процессом и обладает свойством эквивалентности [50, 85], т.е. продублировано действием целого комплекса медиаторов, среди которых компоненты PAC занимают важное, но не исключительное место.

Использование фармакологических препаратов, влияющих на PAC, — ингибиторов АПФ, БРА, ингибиторов рецепторов проренина — может оказаться эффективным в комплексной терапии опухолей. В эксперименте уже получен ряд весьма обнадеживающих результатов применения БРА и иАПФ при гепатоцеллюлярной карциноме [49], миелоидном лейкозе [86], раке простаты [87], раке легкого [88], раке яичника [89], глиобластоме [90] и других опухолях. Однако данные клинических исследований по применению этих препаратов остаются противоречивыми [2, 61, 91–96]. Сложность устройства PAC: наличие разных рецепторов с разнонаправленными и нередко антагонистическими эффектами, многоуровневость (включая внутриклеточный уровень), взаимосвязи с калликреин-кининовой системой и системой комплемента и целый ряд других факторов, включающих генетические особенности PAC и опухолевого процесса у конкретного больного, могут приводить к непредвиденным результатам при воздействии на эту систему. Представления об однозначной онкогенности и однозначной онкопротективности осей АПФ/Анг II/ATR1 и АПФ2/Анг (1-7)/MasR соответственно, продвигаемые рядом исследователей [17], также представляются излишним упрощением [36, 97, 98].

Необходимы дальнейшие исследования в этой области для разработки алгоритмов эффективного применения препаратов, модулирующих работу PAC, в рамках персонализированной комбинированной терапии онкологических больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Jiang H., Tai Z., Chen Z., Zhu Q., Bao L. Clinical applicability of renin-angiotensin system inhibitors in cancer treatment. *Am J Cancer Res.* 2021;11(2):318–336.
- Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:627–636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
- Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
- Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- Шабад Л.М. Очерки экспериментальной онкологии. Под общей редакцией академика А.И. Абрикосова. Издательство Академии Медицинских Наук СССР. М.; 1947.
- Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2011 году. Обзор наиболее интересных открытий. *Практическая онкология.* 2012; 13(1):1–8.
- Киселев Ф.Л. О молекулярных механизмах возникновения опухолей. *Природа.* 2014;4:12–22.
- Лакатос И. Фальсификация и методология научно-исследовательских программ. М.: Академический проект; 1995.
- Янкина О.П. Концепция научно-исследовательских программ в философии науки И. Лакатоса. *Вестник ПГГПУ. Серия № 3. Гуманитарные и общественные науки.* 2022;2. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontseptsiya-nauchno-issledovatel'skih-programm-v-filosofii-nauki-i-lakatosa> (дата обращения: 22.05.2025).
- Egeblad M., Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell.* 2010;18:884–901.
- Huang S. Tumor progression: Chance and necessity in Darwinian and Lamarckian somatic (mutationless) evolution. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2012;110(1):69–86. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001.
- Polyak K., Haviv I., Campbell I.G. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet.* 2009;25:30–38.
- George A., Thomas W. & Hannan R. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:745–759. DOI: 10.1038/nrc2945.
- Hassani B., Attar Z., Firouzabadi N. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):254. DOI: 10.1186/s12935-023-03080-9.
- Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
- Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):14–19. DOI: 10.14341/2072-0351-5481.
- Fyhruquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264(3):224–36. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x.
- Kumar R., Thomas C.M., Yong Q.C., Chen W., Baker K.M. The intracrine renin-angiotensin system. *Clin. Sci.* 2012;123:273–284. DOI: 10.1042/CS20120089.
- Labandeira-Garcia J.L., Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Villar-Cheda B., Rodriguez-Perez A.I. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. *Prog Neurobiol.* 2021;199:101919. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101919.
- Re R.N. Role of intracellular angiotensin II. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314:H766–H771. DOI: 10.1152/ajpheart.00632.2017.
- Abadir P.M., Foster D.B., Crow M., Cooke C.A., Rucker J.J., Jain A., Smith B.J., Burks T.N., Cohn R.D., Fedarko N.S., Carey R.M., O'Rourke B., Walston J.D. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011;108:14849–14854. DOI: 10.1073/pnas.1101507108.
- Escobales N., Nunez R.E., Javadov S. Mitochondrial angiotensin receptors and cardioprotective pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316:H1426–H1438. DOI: 10.1152/ajpheart.00772.2018.
- Li X.C., Zhu D., Zheng X., Zhang J., Zhuo J.L. Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control. *Clin. Sci.* 2018;132:1383–1401. DOI: 10.1042/CS20180121.
- Забезинский М.М., Семенова А.А. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при Covid-19. *Педиатр.* 2023;14(1):99–118. DOI: 10.17816/PED14199-118.
- Bader M., Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(6):615–21. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0.
- Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) *Physiol. Rev.* 2018;98:505–553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
- Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M., Gembardt F., Kellett E., Marti-



- ni L., Vanderheyden P., Schultheiss H.P., Walther T. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation*. 2005;111:1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
31. Molaei A., Molaei E., Hayes A.W., Karimi G. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. *Cell Cycle*. 2023;22(13):1654–1674. DOI: 10.1080/15384101.2023.2228089.
32. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
33. Nguyen G., Burcklé C.A., Sraer J.D. Renin/prorenin-receptor biochemistry and functional significance. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(2):129–32. DOI: 10.1007/s11906-004-0088-3.
34. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int*. 2006;69(9):1503–6. DOI: 10.1038/sj.ki.5000265.
35. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Cross-talk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(7):411–428. DOI: 10.1038/s41577-021-00634-8.
36. Smith G.R. Angiotensin and systems thinking: wrapping your mind around the big picture. *Ochsner J*. 2013;13(1):11–25.
37. Максимов М.Л. Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией. *PMЖ*. 2014;6:423.
38. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
39. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
40. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Vols. I-III, [all published]. Berlin: August Hirschwald, 1863–1867.
41. Гаршин В.Г., Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. *Медгиз*. 1939.
42. Забежинский М.А., Влияние неспецифического повреждения тканей на канцерогенез (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград; 1987.
43. Монастырская Б.И. О роли воспаления в генезе экспериментального рака кожи. Дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1945.
44. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gde.2009.11.004.
45. Chaudhary P.K., Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. *Cells*. 2021;10(12):3288. DOI: 10.3390/cells10123288.
46. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль тар-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы). *БМЖ*. 2009;6. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-map-kinaznyh-mehanizmov-v-regulyatsii-kletochnogo-rosta-obzora-literatury> (дата обращения: 29.01.2025).
47. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest*. 2007;87:189–198.
48. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol*. 2012;2:98. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00098.
49. Saber S., Mahmoud AAA., Goda R., Helal N.S., El-Ahwany E., Abdelghany R.H. Perindopril, fosinopril and losartan inhibited the progression of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice via the inactivation of nuclear transcription factor kappa-B. *Toxicol Lett*. 2018;295:32–40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.05.036.
50. Васильев А.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М., ред. Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СПбГПМУ; 2023.
51. Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Ильченко М.С., Холопова М.С. Адреналокортикальная аденома как причина синдрома гиперандрогении у девочки: путь к диагнозу. *Медицина: теория и практика*. 2024;9(2):79–88. DOI: 10.56871/MTP.2024.37.58.009.
52. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30:1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127.
53. de Cavanagh E.M., Piotrkowski B., Fraga C.G. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. *Mol Aspects Med*. 2004;25(1-2):27–36. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.006.
54. Arang N., Gutkind J.S. G Protein-Coupled receptors and heterotrimeric G proteins as cancer drivers. *FEBS Lett*. 2020;594(24):4201–4232. DOI: 10.1002/1873-3468.14017.
55. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*. 1986;45(5):711–9. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
56. Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А., Гусев А.А., Ойтова З.Х. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология*. 2019;15(3):143-149. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
57. Larrinaga G., Valdivia A., Arrieta-Aguirre I., Solano-Iturri J.D., Ugalde-Olano A., Loizaga-Iriarte A., Santos-Martín A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I. The Expression of Alamandine Receptor MrgD in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Associated with a Worse Prognosis and Unfavorable Response to Antiangiogenic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1499. DOI: 10.3390/ijms25031499.
58. Zheng S., Yang Y., Song R., Yang X., Liu H., Ma Q., Yang L., Meng R., Tao T., Wang S., He J. Ang-(1-7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
59. Li Z., Xie Y., Zhong T., Zhang X., Dang Y., Gan T., Chen G. Expression and clinical contribution of MRGD mRNA in non-small cell lung cancers. *J. BUON*. 2015;20:1101–1106.
60. Nishimura S., Uno M., Kaneta Y., Fukuchi K., Nishigohri H., Hasegawa J., Komori H., Takeda S., Enomoto K., Nara F. et al. MRGD,

- a MAS-related G-protein coupled receptor, promotes tumorigenesis and is highly expressed in lung cancer. *PLoS ONE*. 2012;7:e38618. DOI: 10.1371/journal.pone.0038618.
61. Yang J., Yang X., Gao L., Zhang J., Yi C., Huang Y. The role of the renin-angiotensin system inhibitors in malignancy: a review. *Am J Cancer Res*. 2021;11(3):884–897.
 62. Shibayama Y., Fujimori T., Nguyen G., Hirose T., Totsune K., Ichihara A., Kitada K., Nakano D., Kobori H., Kohno M. et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/ β -catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci. Rep*. 2015;5:8854. DOI: 10.1038/srep08854.
 63. Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D., Miyake K., Nishiyama A., Tamaya T. (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J. Neurosurg*. 2017;127:819–828. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16431.
 64. Ohba K., Suzuki T., Nishiyama H., Kaneko K., Hirose T., Totsune K., Sasano H., Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in breast cancers and its effect on cancer cell proliferation. *Biomed. Res*. 2014;35:117–126. DOI: 10.2220/biomedres.35.117.
 65. Wang J., Shibayama Y., Zhang A., Ohsaki H., Asano E., Suzuki Y., Kushida Y., Kobara H., Masaki T., Wang Z. et al. (Pro)renin receptor promotes colorectal cancer through the Wnt/ β -catenin signalling pathway despite constitutive pathway component mutations. *Br. J. Cancer*. 2019;120:229–237. DOI: 10.1038/s41416-018-0350-0.
 66. Delforce S.J., Lumbers E.R., De Meulantsart C.C., Wang Y., Proietto A., Otton G., Scurry J., Verrills N.M., Scott R.J., Pringle K.G. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. *Endocr Connect*. 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
 67. Solano-Isturri J.D., Echevarría E., Unda M., Loizaga-Iriarte A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I., Larrinaga G. Clinical Implications of (Pro)renin Receptor (PRR) Expression in Renal Tumours. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(2):272. DOI: 10.3390/diagnostics11020272.
 68. Wang J., Nishiyama A., Matsuyama M., Wang Z., Yuan Y. The (pro) renin receptor: a novel biomarker and potential therapeutic target for various cancers. *Cell Commun. Signal*. 2020;18:1–13. DOI: 10.1186/s12964-020-0531-3.
 69. Ohba K., Endo M., Sato S., Kashio-Yokota Y., Hirose T., Takahashi K. (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells. *Genes Cells*. 2020;25:782–795. DOI: 10.1111/gtc.12812.
 70. Hu J., Zhang L.-C., Song X., Lu J.-R., Jin Z. KRT6 interacting with notch1 contributes to progression of renal cell carcinoma, and aliskiren inhibits renal carcinoma cell lines proliferation in vitro. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8:9182–9188.
 71. Дементьева Е.А., Гурина О.П. Иммунологические изменения, сопровождающие развитие экспериментального неопластического процесса. *Педиатр*. 2015;6(2):96–108.
 72. Vallejo-Ardila D.L., Fifis T., Burrell L.M., Walsh K., Christophi C. Renin-angiotensin inhibitors reprogram tumor immune microenvironment: A comprehensive view of the influences on anti-tumor immunity. *Oncotarget*. 2018;9(84):35500–35511. DOI: 10.18632/oncotarget.26174.
 73. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1350–1361. DOI: 10.1681/ASN.2016101066.
 74. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124:263–266. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
 75. Cortez-Retamozo V., Etzrodt M., Newton A. et al. Angiotensin II drives the production of tumor-promoting macrophages. *Immunity*. 2013;38:296–308.
 76. Малёков Д.А., Поздняков А.В., Сотникова Е.А., Канина Л.Я., Малёкова Д.В., Зверева Е.А. Диссеминированный лимфангиоматоз. Клинический случай. Визуализация в медицине. 2021;3(1):41–50.
 77. Nakamura K., Yaguchi T., Ohmura G., Kobayashi A., Kawamura N., Iwata T., Kuniwa Y., Okuyama R., Kawakami Y. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. *Cancer Sci*. 2018;109(1):54–64. DOI: 10.1111/cas.13423.
 78. Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):442–51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x.
 79. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Yagi Y., Fujita H., Kinami S., Ninomiya I., Fujimura T., Kayahara M., Yashiro M., Hirakawa K., Ohta T. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF- κ B and survivin. *Int J Oncol*. 2009;34(6):1573–82. DOI: 10.3892/ijo_00000287.
 80. Jaworska K., Koper M., Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: a complex interplay at local and systemic levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(4):G355-G366. DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2021.
 81. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J. et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312–323. DOI: 10.1161/circresaha.116.309006.
 82. Yan D., Sun Y., Zhou X., Si W., Liu J., Li M., Wu M. Regulatory effect of gut microbes on blood pressure. *Animal Model Exp Med*. 2022;5(6):513–531. DOI: 10.1002/ame2.12233.
 83. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. DOI: 10.1161/hypertensionaha.115.05315.
 84. Domen A., Deben C., Verswyvel J., Flieswasser T., Prenen H., Peeters M., Lardon F., Wouters A. Cellular senescence in cancer: clinical detection and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):360. DOI: 10.1186/s13046-022-02555-3.
 85. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медвузов. 5-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015.
 86. Ghasemi M., Okay M., Turk S., Naeemae R., Guver E., Malkan U.Y., Aksu S., Sayinalp N., Haznedaroglu I.C. The impact of At1r inhibition via losartan on the anti-leukaemic effects of doxorubicin in acute myeloid leukaemia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019;20(2):1470320319851310. DOI: 10.1177/1470320319851310.
 87. Uemura H., Ishiguro H., Nakaigawa N., Nagashima Y., Miyoshi Y., Fujinami K., Sakaguchi A., Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(11):1139–47.
 88. Kawabata A., Baoum A., Ohta N., Jacquez S., Seo G.M., Berklund C., Tamura M. Intratracheal administration of a nanoparti-



- cle-based therapy with the angiotensin II type 2 receptor gene attenuates lung cancer growth. *Cancer Res.* 2012;72(8):2057–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3634.
89. Zhao Y. et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019;116(6): 210–2219.
90. Chang Y.L., Chou C.H., Li Y.F. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of telmisartan in human glioma cells. *Cancer Cell Int.* 2023;23:111. DOI: 10.1186/s12935-023-02963-1.
91. Баранова Е.И. Антигипертензивная терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II и риск развития злокачественных новообразований. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(5):375–384.
92. Isobe A., Takeda T., Sakata M., Miyake A., Yamamoto T., Minekawa R., Nishimoto F., Oskamoto Y., Walker C.L., Kimura T. Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. *Hum Reprod.* 2008;23(2):440–6. DOI: 10.1093/humrep/dem247.
93. Khoshghamat N., Jafari N., Toloue-Pouya V., Azami S., Mirmourbakhsh S.H., Khazaei M., Ferns G.A., Rajabian M., Avan A. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *Life Sci.* 2021;270:119118. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119118.
94. Morris Z.S., Saha S., Magnuson W.J., Morris B.A., Borkenhagen J.F., Ching A., Hirose G., McMurry V., Francis D.M., Harari P.M., Chappell R., Tsuji S., Ritter M.A. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer.* 2016;122:2487–2495. DOI: 10.1002/cncr.30079.
95. Perdomo-Pantoja A., Mejía-Pérez S.I., Gómez-Flores-Ramos L. et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. *J Neurooncol.* 2018;138:1–15. DOI: 10.1007/s11060-018-2789-5.
96. Zhang R., Yin H., Yang M., Liu J., Zhen D., Zhang Z. Advanced progress of the relationship between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and cancers. *J Hypertens.* 2024;42(11):1862–1873. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003836.
97. Sobczuk P., Szczyluk C., Porta C., Czarna A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5059–5068. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
98. Xu J., Fan J., Wu F., Huang Q., Guo M., Lv Z., Han J., Duan L., Hu G., Chen L., Liao T., Ma W., Tao X., Jin Y.. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Front Physiol.* 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.
3. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y., Simon D.I., Fang J.C. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:627–636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
4. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
7. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
8. Shabad L.M. Essays on Experimental Oncology. Pod obshchey redaktsiyey akademika A.I. Abrikosova. Izdatel'stvo Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR; Moscow, 1947. (In Russian).
9. Imyanitov E.N. Fundamental Oncology in 2011: A Review of the Most Interesting Discoveries. *Prakticheskaya onkologiya.* 2012; 13(1):1–8. (In Russian).
10. Kiselev F.L. On the molecular mechanisms of tumor formation. *Priroda.* 2014;4:12–22. (In Russian).
11. Lakatos I. Falsification and methodology of research programs. Moscow: Academic project; 1995. (In Russian).
12. Yankina O.P. The concept of research programs in the philosophy of science of I. Lakatos. *Vestnik PGGPU. Seriya № 3. Gumanitarnye i obshchestvennye nauki.* 2022;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kontseptsiya-nauchno-issledovatel'skikh-programm-v-filosofii-nauki-i-lakatos> (accessed: 22.05.2025). (In Russian).
13. Egeblad M. Nakasone E.S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev. Cell.* 2010;18:884–901.
14. Huang S. Tumor progression: Chance and necessity in Darwinian and Lamarckian somatic (mutationless) evolution. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 2012;110(1):69–86. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2012.05.001.
15. Polyak K., Haviv I., Campbell I.G. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet.* 2009;25:30–38.
16. George A., Thomas W. & Hannan R. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:745–759. DOI: 10.1038/nrc2945.
17. Hassani B., Attar Z., Firouzabadi N. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) signaling pathways and cancer: foes versus allies. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):254. DOI: 10.1186/s12935-023-03080-9.
18. Santos RAS., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
19. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Sakharный diabet.* 2010;13(3):14–19. (In Russian). DOI: 10.14341/2072-0351-5481.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Jiang H., Tai Z., Chen Z., Zhu Q., Bao L. Clinical applicability of renin-angiotensin system inhibitors in cancer treatment. *Am J Cancer Res.* 2021;11(2):318–336.

20. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264(3):224–36. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x.
21. Kumar R., Thomas C.M., Yong Q.C., Chen W., Baker K.M. The intracrine renin-angiotensin system. *Clin. Sci.* 2012;123:273–284. DOI: 10.1042/CS20120089.
22. Labandeira-Garcia J.L., Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Villar-Cheda B., Rodriguez-Perez A.I. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. *Prog Neurobiol.* 2021;199:101919. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101919.
23. Re R.N. Role of intracellular angiotensin II. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314:H766–H771. DOI: 10.1152/ajpheart.00632.2017.
24. Abadir P.M., Foster D.B., Crow M., Cooke C.A., Rucker J.J., Jain A., Smith B.J., Burks T.N., Cohn R.D., Fedarko N.S., Carey R.M., O'Rourke B., Walston J.D. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011;108:14849–14854. DOI: 10.1073/pnas.1101507108.
25. Escobales N., Nunez R.E., Javadov S. Mitochondrial angiotensin receptors and cardioprotective pathways. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;316:H1426–H1438. DOI: 10.1152/ajpheart.00772.2018.
26. Li X.C., Zhu D., Zheng X., Zhang J., Zhuo J.L. Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control. *Clin. Sci.* 2018;132:1383–1401. DOI: 10.1042/CS20180121.
27. Zabezhinskiy M.M., Semenova A.A. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of cardiovascular complications in Covid-19. *Pediatr.* 2023;14(1):99–118. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14199-118.
28. Bader M., Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(6):615–21. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0.
29. Santos R.A.S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) *Physiol. Rev.* 2018;98:505–553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
30. Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M., Gembardt F., Kellett E., Martini L., Vanderheyden P., Schultheiss H.P., Walther T. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation.* 2005;111:1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
31. Molaei A., Molaei E., Hayes A.W., Karimi G. Mas receptor: a potential strategy in the management of ischemic cardiovascular diseases. *Cell Cycle.* 2023;22(13):1654–1674. DOI: 10.1080/15384101.2023.2228089.
32. Hrenak J., Paulis L., Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098.
33. Nguyen G., Burcklé C.A., Sraer J.D. Renin/prorenin-receptor biochemistry and functional significance. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(2):129–32. DOI: 10.1007/s11906-004-0088-3.
34. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006;69(9):1503–6. DOI: 10.1038/sj.ki.5000265.
35. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Cross-talk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(7):411–428. DOI: 10.1038/s41577-021-00634-8.
36. Smith G.R. Angiotensin and systems thinking: wrapping your mind around the big picture. *Ochsner J.* 2013;13(1):11–25.
37. Maksimov M.L. Modern rational combination therapy in the treatment of patients with arterial hypertension. *RMZh.* 2014;6:423. (In Russian).
38. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
39. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
40. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Vols. I-III, [all published]. Berlin: August Hirschwald, 1863–1867.
41. Garshin V.G. Inflammatory growths of the epithelium, their biological significance and relation to the problem of cancer. *Medgiz;* 1939. (In Russian).
42. Zabezhinskiy M.A. Effect of nonspecific tissue damage on carcinogenesis (experimental morphological study). PhD thesis. Leningrad; 1987. (In Russian).
43. Monastyrskaya B.I. On the role of inflammation in the genesis of experimental skin cancer. MD dissertation. Leningrad. 1945. (In Russian).
44. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(1):65–71. DOI: 10.1016/j.gde.2009.11.004.
45. Chaudhary P.K., Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. *Cells.* 2021;10(12):3288. DOI: 10.3390/cells10123288.
46. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Granina G.B. The role of map kinase mechanisms in the regulation of cell growth (literature review). *BMZh.* 2009;6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-map-kinaznyh-mehanizmov-v-regulyatsii-kletochnogo-rosta-obzor-literatury> (accessed: 29.01.2025). (In Russian).
47. Imai N., Hashimoto T., Kihara M. et al. Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest.* 2007;87:189–198.
48. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol.* 2012;2:98. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00098.
49. Saber S., Mahmoud AAA., Goda R., Helal N.S., El-Ahwany E., Abdelghany R.H. Perindopril, fosinopril and losartan inhibited the progression of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in mice via the inactivation of nuclear transcription factor kappa-B. *Toxicol Lett.* 2018;295:32–40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.05.036.



50. Vasiliev A.V., Vlasov T.D., Galagudza M.M., red. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2023. (In Russian).
51. Tyrtova L.V., Skobeleva K.V., Il'chenko M.S., Holopova M.S. Adrenocortical adenoma as a cause of hyperandrogenism syndrome in girls: a path to diagnosis. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(2):79–88. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.37.58.009.
52. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30:1073–1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127.
53. de Cavanagh E.M., Piotrkowski B., Fraga C.G. Concerted action of the renin-angiotensin system, mitochondria, and antioxidant defenses in aging. *Mol Aspects Med*. 2004;25(1-2):27–36. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.006.
54. Arang N., Gutkind J.S. G Protein-Coupled receptors and heterotrimeric G proteins as cancer drivers. *FEBS Lett*. 2020;594(24):4201–4232. DOI: 10.1002/1873-3468.14017.
55. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*. 1986;45(5):711–9. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
56. Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A., Gusev A.A., Oytova Z.Kh. Renin-angiotensin system: role in the development and progression of renal cell carcinoma (literature review). *Onkourologiya*. 2019;15(3):143–149. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149.
57. Larrinaga G., Valdivia A., Arrieta-Aguirre I., Solano-Iturri J.D., Ugalde-Olano A., Loizaga-Iriarte A., Santos-Martín A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I. The Expression of Alamandine Receptor MrgD in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Associated with a Worse Prognosis and Unfavorable Response to Antiangiogenic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1499. DOI: 10.3390/ijms25031499.
58. Zheng S., Yang Y., Song R., Yang X., Liu H., Ma Q., Yang L., Meng R., Tao T., Wang S., He J. Ang-(1-7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
59. Li Z., Xie Y., Zhong T., Zhang X., Dang Y., Gan T., Chen G. Expression and clinical contribution of MRGD mRNA in non-small cell lung cancers. *J. BUON*. 2015;20:1101–1106.
60. Nishimura S., Uno M., Kaneta Y., Fukuchi K., Nishigohri H., Hasegawa J., Komori H., Takeda S., Enomoto K., Nara F. et al. MRGD, a MAS-related G-protein coupled receptor, promotes tumorigenesis and is highly expressed in lung cancer. *PLoS ONE*. 2012;7:e38618. DOI: 10.1371/journal.pone.0038618.
61. Yang J., Yang X., Gao L., Zhang J., Yi C., Huang Y. The role of the renin-angiotensin system inhibitors in malignancy: a review. *Am J Cancer Res*. 2021;11(3):884–897.
62. Shibayama Y., Fujimori T., Nguyen G., Hirose T., Totsune K., Ichihara A., Kitada K., Nakano D., Kobori H., Kohno M. et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/ β -catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci. Rep*. 2015;5:8854. DOI: 10.1038/srep08854.
63. Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D., Miyake K., Nishiyama A., Tamaya T. (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J. Neurosurg*. 2017;127:819–828. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16431.
64. Ohba K., Suzuki T., Nishiyama H., Kaneko K., Hirose T., Totsune K., Sasano H., Takahashi K. Expression of (pro)renin receptor in breast cancers and its effect on cancer cell proliferation. *Biomed. Res*. 2014;35:117–126. DOI: 10.2220/biomedres.35.117.
65. Wang J., Shibayama Y., Zhang A., Ohsaki H., Asano E., Suzuki Y., Kushida Y., Kobara H., Masaki T., Wang Z. et al. (Pro)renin receptor promotes colorectal cancer through the Wnt/ β -catenin signalling pathway despite constitutive pathway component mutations. *Br. J. Cancer*. 2019;120:229–237. DOI: 10.1038/s41416-018-0350-0.
66. Delforce S.J., Lumbers E.R., De Meulstert C.C., Wang Y., Proietto A., Otton G., Scurry J., Verrills N.M., Scott R.J., Pringle K.G. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. *Endocr. Connect*. 2017;6:9–19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
67. Solano-Iturri J.D., Echevarría E., Unda M., Loizaga-Iriarte A., Pérez-Fernández A., Angulo J.C., López J.I., Larrinaga G. Clinical Implications of (Pro)renin Receptor (PRR) Expression in Renal Tumours. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):272. DOI: 10.3390/diagnostics11020272.
68. Wang J., Nishiyama A., Matsuyama M., Wang Z., Yuan Y. The (pro) renin receptor: a novel biomarker and potential therapeutic target for various cancers. *Cell Commun. Signal*. 2020;18:1–13. DOI: 10.1186/s12964-020-0531-3.
69. Ohba K., Endo M., Sato S., Kashio-Yokota Y., Hirose T., Takahashi K. (Pro)renin receptor/ATP6AP2 is required for autophagy and regulates proliferation in lung adenocarcinoma cells. *Genes Cells*. 2020;25:782–795. DOI: 10.1111/gtc.12812.
70. Hu J., Zhang L.-C., Song X., Lu J.-R., Jin Z. KRT6 interacting with notch1 contributes to progression of renal cell carcinoma, and aliskiren inhibits renal carcinoma cell lines proliferation in vitro. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8:9182–9188.
71. Dementieva E.A., Gurina O.P. Immunological changes accompanying the development of the experimental neoplastic process. *Pediatr*. 2015;6(2):96–108. (In Russian).
72. Vallejo-Ardila D.L., Fifis T., Burrell L.M., Walsh K., Christophi C. Renin-angiotensin inhibitors reprogram tumor immune microenvironment: A comprehensive view of the influences on anti-tumor immunity. *Oncotarget*. 2018;9(84):35500–35511. DOI: 10.18632/oncotarget.26174.
73. Crowley S.D., Rudemiller N.P. Immunologic Effects of the Renin-Angiotensin System. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1350–1361. DOI: 10.1681/ASN.2016101066.
74. Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124:263–266. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
75. Cortez-Retamozo V., Eitzrodt M., Newton A. et al. Angiotensin II drives the production of tumor-promoting macrophages. *Immunity*. 2013;38:296–308.

76. Malekov D.A., Pozdnyakov A.V., Sotnikova E.A., Kanina L.Ya., Malekova D.V., Zvereva E.A. Disseminated lymphangiomatosis. A clinical case. *Visualization in Medicine*. 2021;3(1):41–50. (In Russian).
77. Nakamura K., Yaguchi T., Ohmura G., Kobayashi A., Kawamura N., Iwata T., Kiniwa Y., Okuyama R., Kawakami Y. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. *Cancer Sci*. 2018;109(1):54–64. DOI: 10.1111/cas.13423.
78. Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):442–51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x.
79. Kinoshita J., Fushida S., Harada S., Yagi Y., Fujita H., Kinami S., Ninomiya I., Fujimura T., Kayahara M., Yashiro M., Hirakawa K., Ohta T. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. *Int J Oncol*. 2009;34(6):1573–82. DOI: 10.3892/ijco_00000287.
80. Jaworska K., Koper M., Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: a complex interplay at local and systemic levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(4):G355-G366. DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2021.
81. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J. et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312–323. DOI: 10.1161/circresaha.116.309006.
82. Yan D., Sun Y., Zhou X., Si W., Liu J., Li M., Wu M. Regulatory effect of gut microbes on blood pressure. *Animal Model Exp Med*. 2022;5(6):513–531. DOI: 10.1002/ame2.12233.
83. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. DOI: 10.1161/hypertensionaha.115.05315.
84. Domen A., Deben C., Verswyvel J., Flieswasser T., Prenen H., Peeters M., Lardon F., Wouters A. Cellular senescence in cancer: clinical detection and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):360. DOI: 10.1186/s13046-022-02555-3.
85. Churilov L.P. General pathophysiology (with the basics of immunopathology). *Uchebnik dlya studentov medvuzov. 5-e Izd.* Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. (In Russian).
86. Ghasemi M., Okay M., Turk S., Naeemae R., Guver E., Malikan U.Y., Aksu S., Sayinalp N., Haznedaroglu I.C. The impact of At1r inhibition via losartan on the anti-leukaemic effects of doxorubicin in acute myeloid leukaemia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019;20(2):1470320319851310. DOI: 10.1177/1470320319851310.
87. Uemura H., Ishiguro H., Nakaigawa N., Nagashima Y., Miyoshi Y., Fujinami K., Sakaguchi A., Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(11):1139–47.
88. Kawabata A., Baoum A., Ohta N., Jacquez S., Seo G.M., Berklund C., Tamura M. Intratracheal administration of a nanoparticle-based therapy with the angiotensin II type 2 receptor gene attenuates lung cancer growth. *Cancer Res*. 2012;72(8):2057–67. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3634.
89. Zhao Y. et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019;116(6): 210–2219.
90. Chang Y.L., Chou C.H., Li Y.F. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of telmisartan in human glioma cells. *Cancer Cell Int*. 2023;23:111. DOI: 10.1186/s12935-023-02963-1.
91. Baranova E.I. Antihypertensive therapy with angiotensin II receptor antagonists and the risk of developing malignant neoplasms. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012;18(5):375–384. (In Russian).
92. Isoe A., Takeda T., Sakata M., Miyake A., Yamamoto T., Minekawa R., Nishimoto F., Oskamoto Y., Walker C.L., Kimura T. Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation. *Hum Reprod*. 2008;23(2):440–6. DOI: 10.1093/humrep/dem247.
93. Khoshghamat N., Jafari N., Toloue-Pouya V., Azami S., Mirnourbakhsh S.H., Khazaei M., Ferns G.A., Rajabian M., Avan A. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *Life Sci*. 2021;270:119118. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119118.
94. Morris Z.S., Saha S., Magnuson W.J., Morris B.A., Borkenhagen J.F., Ching A., Hirose G., McMurry V., Francis D.M., Harari P.M., Chappell R., Tsuji S., Ritter M.A. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer*. 2016;122:2487–2495. DOI: 10.1002/ncr.30079.
95. Perdomo-Pantoja A., Mejía-Pérez S.I., Gómez-Flores-Ramos L. et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. *J Neurooncol*. 2018;138:1–15. DOI: 10.1007/s11060-018-2789-5.
96. Zhang R., Yin H., Yang M., Liu J., Zhen D., Zhang Z. Advanced progress of the relationship between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and cancers. *J Hypertens*. 2024;42(11):1862–1873. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003836.
97. Sobczuk P., Szczylik C., Porta C., Czarnicka A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5059–5068. DOI: 10.3892/ol.2017.6826.
98. Xu J., Fan J., Wu F., Huang Q., Guo M., Lv Z., Han J., Duan L., Hu G., Chen L., Liao T., Ma W., Tao X., Jin Y.. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Front Physiol*. 2017;8:276. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.

УДК 616-002.182

DOI: 10.56871/RBR.2025.50.79.007

ЭТИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА: АКЦЕНТ НА *CUTIBACTERIUM ACNES* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Екатерина Вячеславовна Соловьева¹, Наталия Андреевна Гапонова¹,
Илья Андреевич Баранов¹, Дмитрий Павлович Гладин²,
Надежда Сергеевна Козлова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация

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

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

Для цитирования: Соловьева Е.В., Гапонова Н.А., Баранов И.А., Гладин Д.П., Козлова Н.С. Этиология саркоидоза: акцент на *Cutibacterium acnes* (обзор литературы). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):65–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.50.79.007>

Поступила: 27.02.2025

Одобрена: 25.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Саркоидоз — мультисистемное заболевание с невыясненной до конца этиологией, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени. Ранее считалось, что саркоидоз является лишь одной из форм туберкулеза легких. Пациенты с саркоидозом наблюдались в противотуберкулезных диспансерах, и в их мокроте действительно часто обнаруживались микобактерии туберкулеза. Однако позднее было установлено, что туберкулез присоединялся к саркоидозу вторично в результате пребывания больных в учреждениях противотуберкулезной сети. Саркоидоз был исключен из компетенции врачей-фтизиатров, что позволило решить проблему ятрогенного инфицирования туберкулезом. Однако с тех пор статистические данные по саркоидозу стали крайне ограниченными. В настоящее время вновь набирает популярность мнение, что саркоидоз может быть вызван бактериальной инфекцией, но совершенно не той, которая предполагалась ранее. Были представлены убедительные доказательства участия комменсальной бактерии *Cutibacterium acnes* в патогенезе данного заболевания. Такое представление о саркоидозе соответствует современным взглядам на все аутоиммунные процессы. В связи с этим были предложены и совершенно новые схемы лечения саркоидоза, включающие антибиотики, которые уже успели хорошо себя зарекомендовать. В данной статье будет представлена обобщающая когнитивная схема патогенеза саркоидоза в связи с *C. acnes*, которая позволит по-новому взглянуть на это знакомое, но все еще загадочное заболевание.

Ключевые слова: *Cutibacterium acnes*, саркоидоз, гранулема, гиперчувствительность замедленного типа, циркулирующие иммунные комплексы, иммуномодулирующий эффект, митогены, тельца Хамадзаки–Везенберга, латентная инфекция

DOI: 10.56871/RBR.2025.50.79.007

ETIOLOGY OF SARCOIDOSIS — EMPHASIS ON *CUTIBACTERIUM ACNES* (LITERATURE REVIEW)

© Ekaterina V. Soloveva¹, Natalia A. Gaponova¹, Ilya A. Baranov¹,
Dmitry P. Gladin², Nadezhda S. Kozlova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015; 47 Piskarevsky ave., Saint Petersburg 195067 Russian Federation

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

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

For citation: Soloveva EV, Gaponova NA, Baranov IA, Gladin DP, Kozlova NS. Etiology of sarcoidosis — emphasis on *Cutibacterium acnes* (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):65–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.50.79.007>

Received: 27.02.2025

Revised: 25.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Sarcoidosis is a multisystem disease with an unknown etiology, characterized by the formation of epithelioid cell non-caseifying granulomas with the most frequent lesions of the lungs, peripheral lymph nodes, skin, eyes and liver. Previously, it was believed that sarcoidosis is only one form of pulmonary tuberculosis. Patients with sarcoidosis were observed in tuberculosis dispensaries, and *Mycobacterium tuberculosis* was often found in their sputum. However, it was later established that tuberculosis joined sarcoidosis a second time as a result of patients staying in tuberculosis network facilities. Sarcoidosis was excluded from the competence of phthisiologists, which made it possible to solve the problem of iatrogenic tuberculosis infection. However, since then, statistics on sarcoidosis have become extremely limited. Currently, the opinion is gaining popularity again that sarcoidosis can be caused by a bacterial infection, but not at all the one that was previously assumed. Convincing evidence has been presented for the involvement of the commensal bacterium *Cutibacterium acnes* in the pathogenesis of this disease. This view of sarcoidosis corresponds to modern views on all autoimmune processes. In this regard, completely new treatment regimens for sarcoidosis have been proposed, including antibiotics that have already proven themselves well. This article will present a generalizing scheme of the pathogenesis of sarcoidosis in connection with *C. acnes*, which will allow us to take a fresh look at this familiar, but still mysterious disease.

Keywords: *Cutibacterium acnes*, sarcoidosis, granuloma, delayed-onset hypersensitivity, circulating immune complexes, immunomodulatory effect, mitogens, Hamazaki–Wesenberg bodies, latent infection



АКТУАЛЬНОСТЬ

Саркоидоз — мультисистемное заболевание с невыясненной до конца этиологией, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранулем с наиболее частым поражением легких, периферических лимфоузлов, кожи, глаз и печени [1, 2].

Саркоидоз встречается во всем мире, поражая представителей обоих полов, с небольшим преобладанием женщин. Чаще болеют лица трудоспособного возраста до 40–50 лет, а пик заболеваемости приходится на 20–29 лет [1, 3]. Распространенность колеблется от 1 до 40 случаев на 100 000 населения. Распространенность саркоидоза в Москве в 2001 году составила 11,5 на 100 000 населения [1, 4]. Современные данные об эпидемиологии саркоидоза в других регионах РФ достаточно скудны и разнородны, однако наблюдается единая тенденция к росту заболеваемости и увеличению распространенности данной патологии [4]. Общая смертность от саркоидоза составляет 1–5%. Летальный исход, как правило, наступает вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности либо из-за вовлечения в процесс миокарда [1].

На данный момент не существует этиотропной терапии саркоидоза. Все методы лечения больных саркоидозом основаны на подавлении воспаления и предотвращении фиброзной трансформации гранулем. На сегодняшний день наиболее эффективными средствами лечения саркоидоза являются глюкокортикостероиды (ГКС) [5, 6]. Используются также антиметаболиты (метотрексат), иммунодепрессанты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), ингибиторы протеинкиназы (нинтеданиб). Пациентам с бессимптомным течением и без функциональных нарушений рекомендован витамин Е в больших дозах [1, 5, 7]. Несмотря на достаточно высокую частоту спонтанных ремиссий, саркоидоз остается серьезной проблемой для здравоохранения, что требует дальнейшего изучения его причин и патогенеза, а также разработки новых методов терапии, что подчеркивает актуальность данной темы.

ЭТИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА

Традиционно выделяют следующие факторы, которые могут привести к образованию гранулем [2, 5]:

- инфекционные (вирусные и бактериальные как причина постоянной антигенной стимуляции);
- факторы окружающей среды неинфекционной природы (гаптены и полугаптены);
- медикаментозные;
- наследственные [2, 5, 8].

Однако ни один из этих факторов не действует самостоятельно, для развития заболевания необходимо сочетание нескольких из них. Тем не менее именно чужеродные антигены (АГ) являются обязательным условием образования гранулем, что продиктовано самой логикой их патогенеза. В связи

с этим крайне привлекательным объектом для исследования представляется *Cutibacterium acnes* [5, 9].

Cutibacterium acnes

Cutibacterium acnes (ранее *Propionibacterium acnes*) — плеоморфный неспорообразующий грамположительный аэротолерантный анаэроб, принадлежащий к типу *Actinomycetota* [10]. Бактерии данного вида являются представителями нормальной микрофлоры кожи человека и локализуются в основном в сальных железах и волосяных фолликулах, а также на слизистых оболочках полости рта, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [11, 12]. *C. acnes* препятствуют размножению таких патогенов, как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, однако в ряде случаев они же могут способствовать возникновению широкого круга воспалительных процессов, таких как угревая сыпь и инфекции протезированного сустава (за счет активного образования биопленок) [11, 13]. Внутриклеточное размножение *C. acnes* в эпителии предстательной железы вызывает рак последней. Кроме того, *C. acnes*, за счет выраженного влияния на иммунную систему, по-видимому, могут принимать участие в патогенезе синдрома SAPHO, который включает синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеит [11], и саркоидоза, а также использоваться в качестве адъювантов при вакцинации и стимулировать противоопухолевый иммунитет [10, 12, 13]. Связанные с *C. acnes* заболевания и эффекты представлены на рисунке 1.

C. acnes как причина саркоидоза

Этиология саркоидоза до сих пор точно не установлена, однако существует несколько убедительных доводов в пользу участия *C. acnes* в патогенезе данного заболевания. Ниже кратко будут рассмотрены некоторые из них [9, 13, 14].

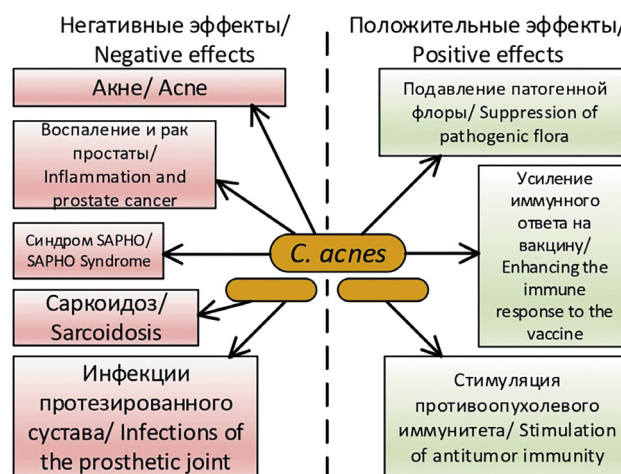


Рис. 1. Связанные с *C. acnes* заболевания и эффекты. Синдром SAPHO — синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеит

Fig. 1. *C. acnes*-related diseases and effects. SAPHO syndrome — synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis

Косвенным доказательством данной гипотезы может служить тот факт, что саркоидоз чаще всего поражает легкие и связанные с ними внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ), следовательно, причиной его могут быть вдыхаемые микроорганизмы или аэрополлютанты [13, 15]. При этом установлено, что *S. asnes* является наиболее часто встречающимся видом бактерий, обнаруживаемых внутриклеточно в легких и ВГЛУ человека [9].

В качестве антигенов (гаптенов) при саркоидозе, вероятно, могут выступать также:

- **инфекционные агенты:** *Mycobacterium tuberculosis* [16], *Borrelia* [17], *Aspergillus nidulans*, *Chlamydomphila pneumoniae*, грибы [13], вирус гепатита С, вирус герпеса [2];
- **факторы окружающей среды неинфекционной природы (гаптены и полугаптены):** бериллий, алюминий [18], кремнезем, медь, титан [19], тальк, кварц, продукты горения древесины [13], пыльца растений, споры грибов [2];
- **аутоантигены:** виментин [20].

Поскольку гранулематозное воспаление предполагает обязательное наличие антигена в грануле, следовательно, именно в них следует искать причину заболевания [13].

S. asnes является единственным микроорганизмом, когда-либо выделенным из саркоидных гранул. При посевах и иммуногистохимическом исследовании гомогенатов лимфатических узлов больных саркоидозом *S. asnes* выявляется в 78–92% случаев, в зависимости от метода исследования [9, 21]. При тех же исследованиях материала, взятого у здоровых индивидов из контрольной группы, частота выявления *S. asnes* составляет лишь 25% [14, 21]. Кроме того, молекулярно-генетические методы позволяют получить не только качественный, но и количественный результат. В образцах, полученных от пациентов с саркоидозом, методом Real-time ПЦР обнаруживается куда больше копий ДНК *S. asnes*, чем в контрольных [22].

Предполагалось, что саркоидоз могут вызывать микобактерии туберкулеза, однако кислотоустойчивые микроорганизмы никогда не были обнаружены в саркоидных гранулемах [23], а квантифероновый тест дает отрицательные результаты [24].

Еще одним доказательством роли *S. asnes* в развитии саркоидоза является реакция Квейма. Пациенту с подозрением на саркоидоз подкожно вводят гомогенат лимфатического узла, пораженного саркоидозом. Образование характерных

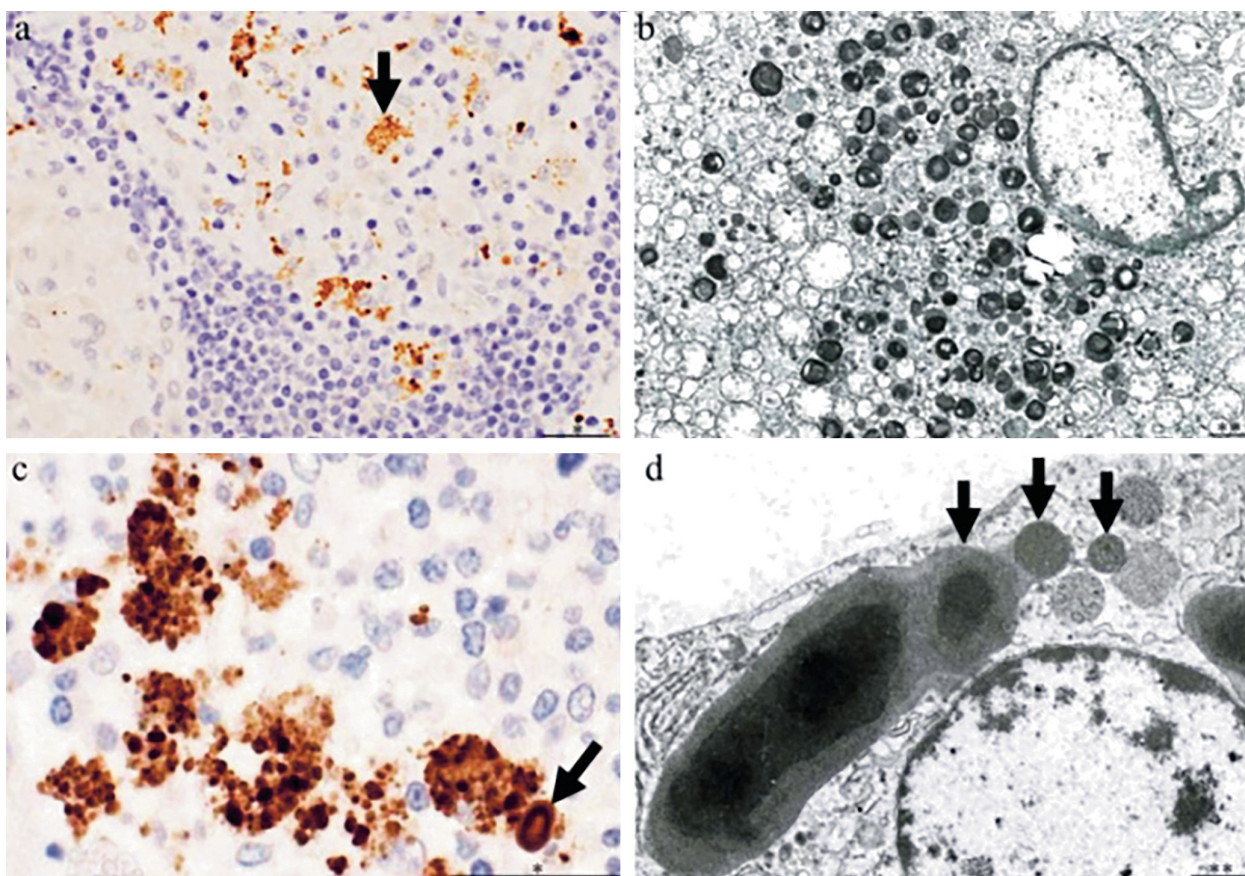


Рис. 2. Тельца Хамадзаки–Везенберга в макрофагах из лимфатического узла больного саркоидозом (Источник: <https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/03b5/9964181/8e148df1f939/microorganisms-11-00289-g002.jpg>)

Fig. 2. Hamazaki–Wesenberg bodies in macrophages from lymph nodes of a sarcoidosis patient (Source: <https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/03b5/9964181/8e148df1f939/microorganisms-11-00289-g002.jpg>)

гранулам, выявляемых методом биопсии, подтверждает наличие заболевания [25]. Таким образом, можно сделать вывод, что нечто, вызывающее саркоидоз (антигены *S. acnes*), содержится внутри этих лимфатических узлов [26].

Следующее доказательство — обнаружение телец Хамадзаки–Везенберга в макрофагах при их иммуноэлектронной микроскопии с использованием антител к антигенам *S. acnes* [27]. Доказано, что тельца Хамадзаки–Везенберга — это не что иное, как расположенные внутриклеточно *S. acnes*, лишенные клеточной стенки (рис. 2) [28]. Потеря клеточной стенки, а также секреция каталазы позволяет *S. acnes* персистировать и размножаться внутри клеток макроорганизма. Наблюдается явление незавершенного фагоцитоза, аналогичное таковому при туберкулезе [9].

При посеве *S. acnes* возвращаются к своей нормальной форме, что требует, однако, особых питательных сред и большего времени культивирования [14].

Специфические IgG и IgA к антигенам *S. acnes* были обнаружены в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), полученном от пациентов с саркоидозом [29].

Мононуклеарные клетки периферической крови больных саркоидозом, простимулированные жизнеспособными *S. acnes*, демонстрируют повышенную выработку ИЛ-2 (клеточный Th1-зависимый иммунный ответ) по сравнению с мононуклеарными

клетками периферической крови, полученными от здоровых людей из контрольной группы [30].

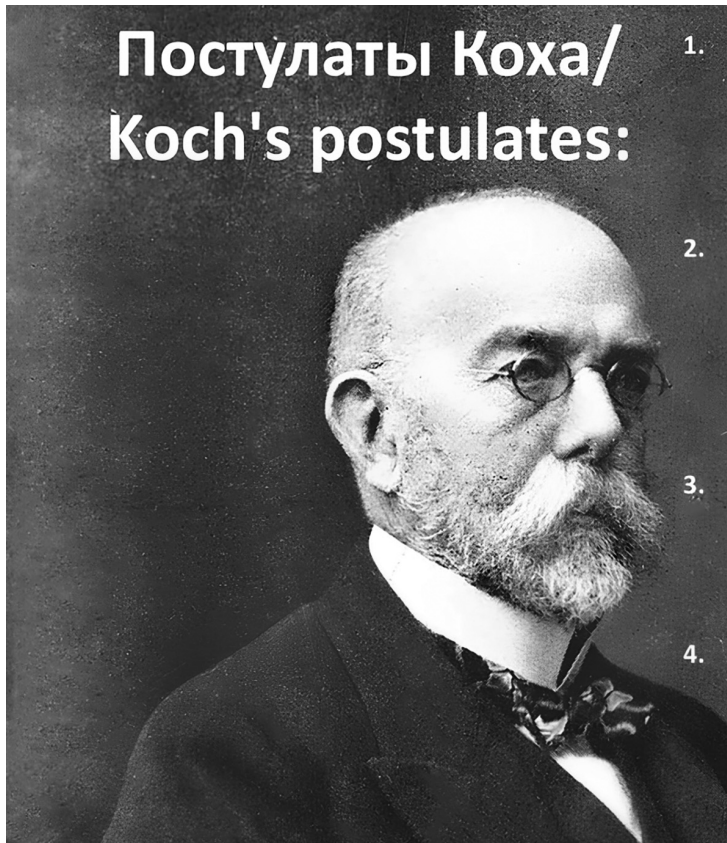
Экспериментальная модель подкожной иммунизации мышей *S. acnes* с использованием адьюванта Фрейнда показала, что гранулемы развивались только у животных с латентной *S. acnes* инфекцией в легких [31]. То есть для образования гранул необходимо наличие как антигена-мишени, так и аллергизации макроорганизма [9]. При предварительном введении мышам антибактериальных препаратов против *S. acnes* гранулемы не образовывались [31].

Таким образом, саркоидоз не может расцениваться как простая инфекционная болезнь, так как для его развития недостаточно присутствия *S. acnes* в макроорганизме, необходимо также наличие определенных внешних и внутренних факторов [2, 14]. Постулаты Коха (критерии, разработанные для установления причинно-следственной связи между микробами и болезнью) в данном случае не соблюдаются (рис. 3) [32, 33].

Так, инфекцию, вызываемую *S. acnes*, можно отнести к эндогенным. Эндогенные инфекции — это инфекции, развивающиеся без участия факторов передачи (возбудитель изначально локализуется в организме пациента) при определенных условиях [14].

Было предложено делить эндогенные инфекции на три вида:

Постулаты Коха/ Koch's postulates:



1. Микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых/ The microorganism is constantly found in the body of sick people (or animals) and is absent in healthy people.
2. Микроорганизм должен быть изолирован от больного человека (или животного) и его штамм должен быть выращен в чистой культуре/ The microorganism must be isolated from a sick person (or animal) and its strain must be grown in a pure culture.
3. При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает/ When infected with a pure culture of a microorganism, a healthy person (or animal) becomes ill.
4. Микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально заражённого человека (или животного)/ The microorganism must be re-isolated from an experimentally infected person (or animal).

Рис. 3. Постулаты Коха [46]

Fig. 3. Koch's postulates [46]



Рис. 4. Виды эндогенных инфекций по А. Casadevall и Л.-А. Pirofski [16]

Fig. 4. Types of endogenous infections according to Casadevall and Pirofski [16]

- 1) оппортунистические — развиваются при снижении иммунитета (*Pneumocystis jiroveci* при СПИДе);
- 2) смешанный тип — *Candida* и *Aspergillus* (могут вызывать как оппортунистические инфекции, так и гиперчувствительный пневмонит (ранее экзогенный аллергический альвеолит));
- 3) гиперчувствительный тип — саркоидоз, ассоциированный с *S. acnes* (рис. 4) [34].

Кроме того, исследователями недавно было продемонстрировано, что *S. acnes* также могут быть обнаружены в гранулематозной ткани пациентов с гиперчувствительным пневмонитом и эозинофильным гранулематозом с полиангитом (ЭГПА) [35]. У таких пациентов количество лимфоцитов в БАЛ стабильно превышает таковое у прочих обследуемых. То есть при этих заболеваниях *S. acnes* если и не является их непосредственной причиной, то, по крайней мере, выступает в качестве митогена, стимулируя митоз иммунных клеток [13, 35].

Патогенез саркоидоза в связи с *S. acnes*

Комменсальная *S. acnes* обитает внеклеточно на коже и в волосяных фолликулах человека, а также бессимптомно персистирует внутри клеток легких и ВГЛУ [9, 28]. *S. acnes* способна индуцировать врожденный иммунный ответ, опосредованный моноцитами, нейтрофилами и макрофагами [13, 36]. Антиген-презентирующие клетки представляют АГ *S. acnes* наивным Т-лимфоцитам, активируется приобретенный иммунный ответ. Наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Th1) [37], Th17 [38], Т-клетки натуральных киллеров (НКТ-клетки) и в меньшей степени в Th2 [13]. Th1 выделяют такие цитокины, как интерферон альфа (ИФН α), интерферон гамма (ИФН γ), интерлейкин 1В (ИЛ-1В), ИЛ-12, которые, в свою очередь стимулируют клеточное звено иммунитета (макрофаги), а также подавляют активность Th2, ответственных за гуморальный иммунитет [13, 37]. Наблюдается выраженное смещение баланса от Th2 в сторону Th1/Th17-опосредованного иммунного ответа [9, 38]. Это является отличительной чертой *S. acnes* [14].

Спонтанные ремиссии саркоидоза развиваются предположительно по причине спонтанного же смещения баланса в сторону гуморального иммунного ответа [2, 13].

НКТ-клетки стимулируют натуральные киллеры [39]. Th17 выделяют ИЛ-17, индуцирующий и поддерживающий аутоиммунное воспаление, и ИФН γ [38].

Таким образом, формируется сенсibilизация макроорганизма к антигенам *S. acnes* по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [9, 13].

Одновременно с этим в макрофагах легких и ВГЛУ развивается латентная внутриклеточная инфекция [40]. Под действием каких-либо внешних факторов, таких как физическое и психическое перенапряжение и некоторые лекарственные средства (парентеральные интерфероны, антагонисты ФНО α , антиретровирусные препараты), происходит реактивация инфекции. Начинается активная внутриклеточная пролиферация *S. acnes* [2, 9, 40].

Далее патогенез развивается по двум сценариям. При наличии ГЗТ (описанной выше), обусловленной собственными свойствами *S. acnes*, а также генетической предрасположенностью макроорганизма, начинает формироваться гранулема [41]. Под воздействием Th1 к очагу воспаления привлекаются макрофаги, которые затем превращаются в эпителиоидные клетки и гигантские многоядерные клетки [42]. Таким образом, саркоидная гранулема содержит Т-лимфоциты, макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки и фибробласты и не содержит очагов некроза [5].

К наследственным факторам, способствующим развитию саркоидоза, с наибольшей вероятностью относятся:

- некоторые гаплотипы главного комплекса гистосовместимости (HLA), такие как HLA-B8/DR3 и HLA-DRB1*14;
- полиморфизм генов ФНО α ;
- полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- полиморфизм гена рецепторов к витамину D (VDR) [8].

Другим вариантом развития событий является перегрузка клетки макроорганизма бактериями, запуск процесса аутофагии [43] (подавляется гиперактивированным сигнальным путем mTOR) [44], выход *S. acnes* из клетки и ее диссеминация через кровеносное русло. Бактерии попадают в другие органы, в том числе в кожу, глаза, сердце, печень, почки, центральную нервную систему (ЦНС) и так далее, где снова фагоцитируются. Цикл повторяется с развитием новых гранулем за пределами легких [9, 14].

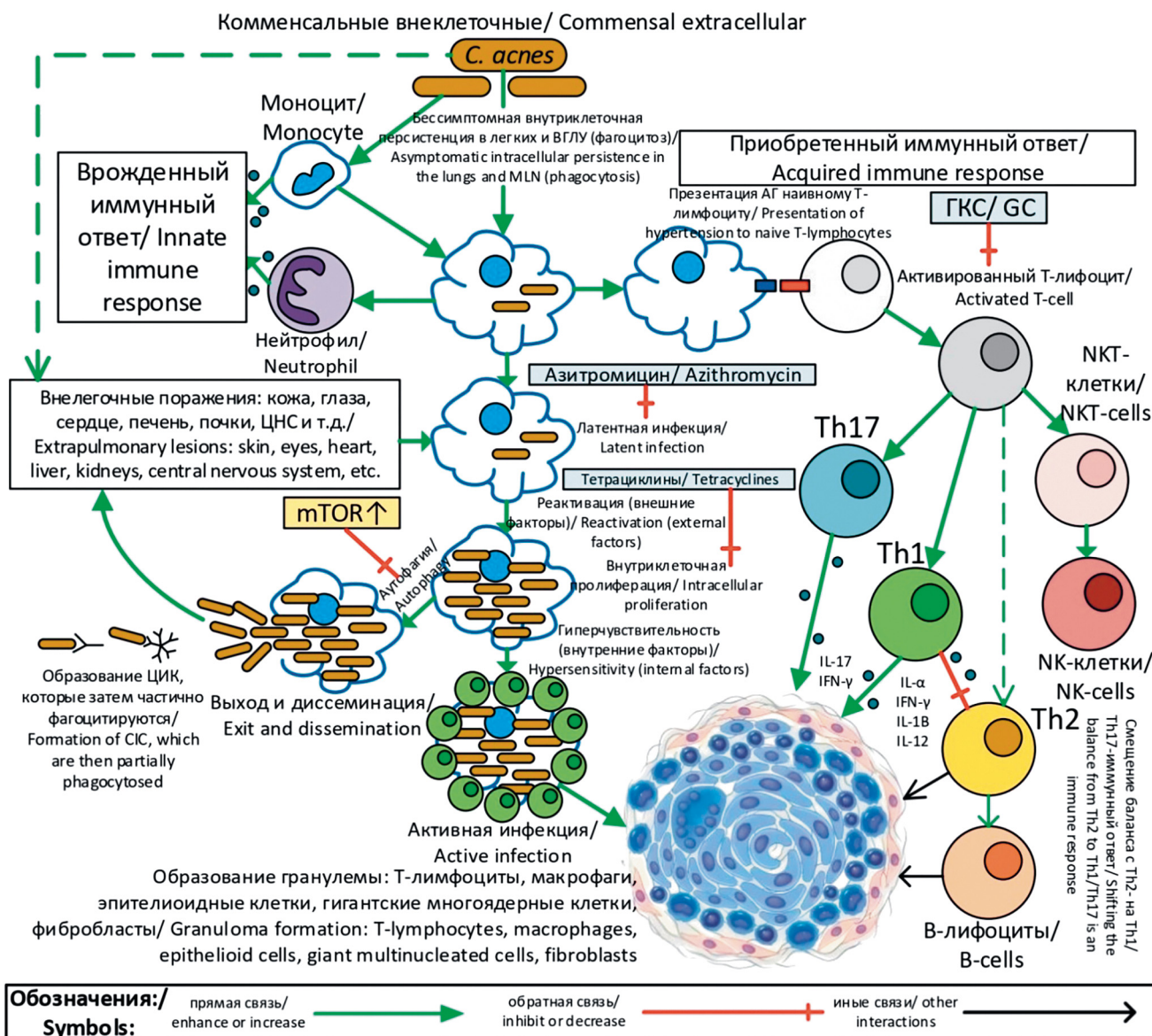


Рис. 5. Патогенез саркоидоза в связи с *C. acnes*. ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы; ГКС — глюкокортикостероиды; ЦНС — центральная нервная система; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих; Th — Т-хелперы; НКТ-клетки — Т-клетки натуральных киллеров; НК-клетки — натуральные киллеры; IL — интерлейкин; IFN — интерферон (схема составлена авторами)

Fig. 5. Pathogenesis of sarcoidosis in connection with *C. acnes*. MLN — mediastinal lymph nodes; GC — Glucocorticoids; CIC — circulating immune complexes; mTOR — mammalian target of rapamycin; Th — T-helpers; NKТ-cells — Natural Killer T-cells; NK-cells — natural killers cells; IL — interleukin; IFN — interferon (the scheme was compiled by the authors)

В период диссеминации возможно также образование циркулирующих иммунных комплексов, которые затем также фагоцитируются либо, предположительно, могут вызывать полиартралгию и узловатую эритему при синдроме Лефгрена [45]. Высокая антигемия у пациентов с активным саркоидозом подтверждена лабораторно [46–49].

Иногда внелегочные поражения могут развиваться при проникновении *C. acnes* в соответствующие органы иными путями, помимо системного распространения [9, 14].

Таким образом, для образования саркоидных гранулем необходимо выполнение **трех главных условий**:

- 1) латентная внутриклеточная инфекция (*C. acnes* в качестве антигена);
- 2) реактивация инфекции под действием факторов внешней среды;
- 3) ГЗТ (гиперчувствительность Th1 к внутриклеточной пролиферации *C. acnes*) [9, 13, 14].

Патогенез саркоидоза в связи с *C. acnes* наглядно представлен в виде обобщающей когнитивной схемы на рисунке 5.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ САРКОИДОЗА

Наиболее широко применяемыми препаратами в лечении саркоидоза являются глюкокортикостероиды (ГКС), однако терапия ими не является этиологической. ГКС угнетают иммунный ответ, что грозит диссеминацией сохраняющих жизнеспособность *S. acnes* [14, 50].

В связи с этим было предложено использовать антибиотики в лечении саркоидоза. Показано, что тетрациклины хорошо подавляют внутриклеточную пролиферацию *S. acnes* [51], а макролиды действуют эффективнее в отношении латентной инфекции [52]. Продемонстрирован хороший результат при лечении кожных и других форм саркоидоза данной комбинацией препаратов [52, 53]. Тем не менее многие эксперты считают, что этот эффект связан с противовоспалительным действием некоторых антибиотиков [54].

Широко известно о нарушении обмена кальция при саркоидозе. Патогенез данного состояния выглядит следующим образом: макрофаги под действием постоянной антигенной стимуляции экспрессируют ген *CYP27B1*, кодирующий кальцидиол-1-монооксигеназу, которая превращает $25(\text{OH})\text{D}_3$ (кальцидиол) в активную форму витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол). Кальцитриол действует на ядерные рецепторы витамина D (VDR), стимулируя выделение антимикробного пептида кателицидина. Избыток кальцитриола обуславливает гиперкальциемию и гиперкальциурию [55]. Однако бактериальные лиганды могут со временем блокировать VDR, развивается порочный круг.

В связи с этим был предложен протокол лечения саркоидоза, включающий, кроме антибиотиков, антагонист рецепторов ангиотензина II олмесартан в специально подобранной дозировке. Выяснилось, что олмесартан, помимо своего основного действия, также активирует VDR, вытесняя бактериальные лиганды, а кроме того, препятствует высвобождению ФНО α , защищая организм от чрезмерного воспаления. Эффективность данного протокола является предметом дискуссий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, представление о саркоидозе как о заболевании, в патогенезе которого огромную роль играет *S. acnes*, укладывается в современный взгляд на все аутоиммунные заболевания как на заболевания, провоцируемые латентной бактериальной, а отнюдь не вирусной инфекцией. Однако такой подход еще недостаточно доказан, имеет множество спорных моментов и требует дальнейших исследований. Тем не менее значимый прогресс в терапии саркоидоза, ранее считавшегося неизлечимым, достигнут уже сегодня.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подго-

товку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Практическая пульмонология. 2004;2:3–10.
2. Магомедова Х.К., Скворцов В.В. Саркоидоз. Медицинская сестра. 2016;2:8–11.
3. Визель И.Ю., Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз — редкая болезнь? Практическая пульмонология. 2013;1:50–54.
4. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. Вестник современной клинической медицины. 2017;5:66–73.
5. Визель А.А. Саркоидоз: Монография. Под ред. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). М.: Атмосфера; 2010.
6. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации. РМЖ. 2014;5:356.
7. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(7):677–687.
8. Балионис О.И., Никитин А.Г., Аверьянов А.В. Генетические предикторы течения саркоидоза легких. Практическая пульмонология. 2019;3:48–55.
9. Eishi Y. Potential Association of Cutibacterium acnes with Sarcoidosis as an Endogenous Hypersensitivity Infection. Microorganisms. 2023;11(2):289.
10. Brüggemann H., Salar-Vidal L., Gollnick H.P.M., Lood R.A. Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and -Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. Front Microbiol. 2021;12:673845.
11. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Кашников А.Ю., Новикова Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика штамма Cutibacterium (Propionibacterium) acnes A1-14 как представителя симбиотической микробиоты человека. ЗНиСО. 2019;8(317): 39–44.

12. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне. ВСП. 2021;5:430–434.
13. Kraaijvanger R., Veltkamp M. The Role of Cutibacterium acnes in Sarcoidosis: From Antigen to Treatable Trait? *Microorganisms*. 2022;10(8):1649.
14. Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. *Respir Investig*. 2013;51(2):56–68.
15. Nishiwaki T., Yoneyama H., Eishi Y. et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol*. 2004;165:631–639.
16. Hawkins C., Shaginurova G., Shelton D.A. et al. Local and systemic CD4+ T cell exhaustion reverses with clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. *J Immunol Res*. 2017;2017:3642832.
17. Ishihara M., Ohno S., Ono H. et al. Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:280–284.
18. Beijer E., Meek B., Bossuyt X. et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. *Respir Res*. 2020;21:141.
19. Fireman E., Bar Shai A., Alcalay Y. et al. Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal-exposed patients by the MELISA® lymphocyte proliferation test — A pilot study. *J Occup Med Toxicol*. 2016;11:18.
20. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47:898–909.
21. Homma J.Y., Abe C., Chosa H. et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med*. 1978;48:251–255.
22. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999;354:120–123.
23. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax*. 1998;53:871–874.
24. Inui N., Suda T., Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med*. 2008;102:313–315.
25. Hirsch J.G., Cohn Z.A., Morse S.I. et al. Evaluation of the Kveim Reaction as a Diagnostic Test for Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1961;265:827–830.
26. Teirstein A.S. Kveim antigen: What does it tell us about causation of sarcoidosis? *Semin Respir Infect*. 1998;13:206–211.
27. Wesenberg W. On acid-fast Hamazaki spindle bodies in sarcoidosis of the lymph nodes and on double-refractive cell inclusions in sarcoidosis of the lungs. *Arch Klin Exp. Dermatol*. 1966;227:101–107.
28. Negi M., Takemura T., Guzman J. et al. Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol*. 2012;25:1284–1297.
29. Schupp J.C., Tchaptchet S., Lützen N. et al. Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis — In vivo and in vitro. *BMC Pulm. Med*. 2015;15:75.
30. Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y. Th1 and Th17 immune responses to viable Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis. *Respir Investig*. 2012;50:104–109.
31. Minami J., Eishi Y., Ishige Y. et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of Propionibacterium acnes. *J Med Dent Sci*. 2003;50:265–274.
32. Ishige I., Eishi Y., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus Lung Dis Off J.WASOG*. 2005;22:33–42.
33. Segre J.A. What does it take to satisfy Koch's postulates two centuries later? *Microbial genomics and Propionibacteria acnes*. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2141–2.
34. Casadevall A., Pirofski L.A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun*. 1999;67(8):3703–13.
35. Beijer E., Seldenrijk K., Meek B. et al. Detection of Cutibacterium acnes in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. *ERJ Open Res*. 2021;7:00930–2020.
36. Holland C., Mak T.N., Zimny-Arndt U. et al. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes. *BMC Microbiol*. 2010;10:230.
37. Squaiella-Baptistão C.C., Teixeira D., Mussalem J.S. et al. Modulation of Th1/Th2 immune responses by killed Propionibacterium acnes and its soluble polysaccharide fraction in a type I hypersensitivity murine model: Induction of different activation status of antigen-presenting cells. *J Immunol Res*. 2015;2015:132083.
38. Kistowska M., Meier B., Proust T. et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2015;135:110–118.
39. Lichtenstein A., Bick A., Cantrell J., Zigelboim J. Augmentation of NK activity by Corynebacterium parvum fractions in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol*. 1983;5:137–144.
40. Isshiki T., Homma S., Eishi Y. et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in Granulomas for Differentiating Sarcoidosis from Other Granulomatous Diseases Utilizing an Automated System with a Commercially Available PAB Antibody. *Microorganisms*. 2021;9:1668.
41. Mouser P.E., Seaton E.D., Chu A.C., Baker B.S. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2003;121:1226–1228.
42. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D. Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:147.
43. Pacheco Y., Lim C. X., Weichhart T. et al. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and Autophagy Triad. *Trends Immunol*. 2020;41:286–299.
44. Suzuki Y., Uchida K., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS ONE*. 2018;13:e0192408.
45. Górski W., Piotrowski W.J. Fatigue syndrome in sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84:244–250.

46. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111(3):623–31.
47. Сперанская А.А., Баранова О.П., Кудряшова Т.Г., Ярцева Е.Э. Клинико-лучевые особенности саркоидоза органов дыхания у лиц молодого возраста. Визуализация в медицине. 2022;4(1):16–25.
48. Беляева И.В., Чурилов Л.П., Михайлова Л.П., Николаев А.В., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Исследование аутоантител к 24 антигенам при разных формах туберкулеза и саркоидозе на фоне недостаточности витамина Д. Российские биомедицинские исследования. 2019;4(1):9–19.
49. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этиоэпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые. *Педиатр*. 2020;11(5):37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50.
50. Bachelez H., Senet P., Cadranet J. et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch. Dermatol*. 2001;137:69–73.
51. Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23(1):78–9.
52. Ishibashi K., Eishi Y., Tahara N. et al. Japanese antibacterial drug management for cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized controlled study. *J Arrhythmia*. 2018;34:520–526.
53. Sapadin A.N., Fleischnmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:258–265.
54. Лощкова Е.В., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Хавкин А.И. Современное представление о витамине d и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей. *ЭиКГ*. 2022;7(203):192–203.
55. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics — implications for autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2004;3(4):295–300.
7. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(7):677–687.
8. Balionis O.I., Nikitin A.G., Aver'yanov A.V. Genetic predictors of the course of pulmonary sarcoidosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;3:48–55. (In Russian).
9. Eishi Y. Potential Association of Cutibacterium acnes with Sarcoidosis as an Endogenous Hypersensitivity Infection. *Microorganisms*. 2023;11(2):289.
10. Brüggemann H., Salar-Vidal L., Gollnick H.P.M., Lood R.A Janus-Faced Bacterium: Host-Beneficial and- Detrimental Roles of Cutibacterium acnes. *Front Microbiol*. 2021;12 673845.
11. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Kashnikov A.Yu., Novikova N.A. Molecular and genetic characteristics of the Cutibacterium (Propionibacterium) acnes A1-14 strain as a representative of the symbiotic human microbiota. *ZNiSO*. 2019;8(317):39–44. (In Russian).
12. Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. The composition of the skin microbiota in children and its effect on the pathogenesis of acne. *VSP*. 2021;5:430–434. (In Russian).
13. Kraaijvanger R., Veltkamp M. The Role of Cutibacterium acnes in Sarcoidosis: From Antigen to Treatable Trait? *Microorganisms*. 2022;10(8):1649.
14. Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. *Respir Investig*. 2013;51(2):56–68.
15. Nishiwaki T., Yoneyama H., Eishi Y. et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol*. 2004;165:631–639.
16. Hawkins C., Shaginurova G., Shelton D.A. et al. Local and systemic CD4+ T cell exhaustion reverses with clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. *J Immunol Res*. 2017;2017:3642832.
17. Ishihara M., Ohno S., Ono H. et al. Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme borreliosis is endemic. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:280–284.
18. Beijer E., Meek B., Bossuyt X. et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. *Respir Res*. 2020;21:141.
19. Fireman E., Bar Shai A., Alcalay Y. et al. Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal-exposed patients by the MELISA® lymphocyte proliferation test — A pilot study. *J Occup Med Toxicol*. 2016;11:18.
20. Grunewald J., Kaiser Y., Ostadkarampour M. et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2016;47:898–909.
21. Homma J.Y., Abe C., Chosa H. et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med*. 1978;48:251–255.
22. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999;354:120–123.
23. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax*. 1998;53:871–874.

REFERENCES

1. Shmelev E.I. Sarcoidosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2004;2:3–10. (In Russian).
2. Magomedova H.K., Skvorcov V.V. Sarcoidosis. *Medicinskaya sestra*. 2016;2:8–11. (In Russian).
3. Vizeľ I.Yu., Vizeľ A.A. The ABC of sarcoidosis. The second conversation. Is sarcoidosis a rare disease? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2013;1:50–54. (In Russian).
4. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2017;5:66–73. (In Russian).
5. Vizeľ A.A. Sarcoidosis: A monograph. Edited by (A series of monographs of the Russian Respiratory Society; Chief Editor A.G. Chuchalin series). Moscow: Atmosfera; 2010. (In Russian).
6. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu. Sarcoidosis: international conciliation documents and recommendations. *RMZh*. 2014;5:356. (In Russian).



24. Inui N., Suda T., Chida K. Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102:313–315.
25. Hirsch J.G., Cohn Z.A., Morse S.I. et al. Evaluation of the Kveim Reaction as a Diagnostic Test for Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1961;265:827–830.
26. Teirstein A.S. Kveim antigen: What does it tell us about causation of sarcoidosis? *Semin Respir Infect.* 1998;13:206–211.
27. Wesenberg W. On acid-fast Hamazaki spindle bodies in sarcoidosis of the lymph nodes and on double-refractive cell inclusions in sarcoidosis of the lungs. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1966;227:101–107.
28. Negi M., Takemura T., Guzman J. et al. Localization of Propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol.* 2012;25:1284–1297.
29. Schupp J.C., Tchaptchet S., Lützen N. et al. Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis—In vivo and in vitro. *BMC Pulm. Med.* 2015;15:75.
30. Furusawa H., Suzuki Y., Miyazaki Y. Th1 and Th17 immune responses to viable Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis. *Respir Investig.* 2012;50:104–109.
31. Minami J., Eishi Y., Ishige Y. et al. Pulmonary granulomas caused experimentally in mice by a recombinant trigger-factor protein of Propionibacterium acnes. *J Med Dent Sci.* 2003;50:265–274.
32. Ishige I., Eishi Y., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus Lung Dis Off J WASOG.* 2005;22:33–42.
33. Segre J.A. What does it take to satisfy Koch's postulates two centuries later? *Microbial genomics and Propionibacteria acnes.* *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2141–2.
34. Casadevall A., Pirofski L.A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun.* 1999;67(8):3703–13.
35. Beijer E., Seldenrijk K., Meek B. et al. Detection of Cutibacterium acnes in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. *ERJ Open Res.* 2021;7:00930–2020.
36. Holland C., Mak T.N., Zimny-Arndt U. et al. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes. *BMC Microbiol.* 2010;10:230.
37. Squaiella-Baptistão C.C., Teixeira D., Mussalem J.S. et al. Modulation of Th1/Th2 immune responses by killed Propionibacterium acnes and its soluble polysaccharide fraction in a type I hypersensitivity murine model: Induction of different activation status of antigen-presenting cells. *J Immunol Res.* 2015;2015:132083.
38. Kistowska M., Meier B., Proust T. et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135:110–118.
39. Lichtenstein A., Bick A., Cantrell J., Zigelboim J. Augmentation of NK activity by Corynebacterium parvum fractions in vivo and in vitro. *Int. J. Immunopharmacol.* 1983;5:137–144.
40. Isshiki T., Homma S., Eishi Y. et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in Granulomas for Differentiating Sarcoidosis from Other Granulomatous Diseases Utilizing an Automated System with a Commercially Available PAB Antibody. *Microorganisms.* 2021;9:1668.
41. Mouser P.E., Seaton E.D., Chu A.C., Baker B.S. Propionibacterium acnes-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1226–1228.
42. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D. Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:147.
43. Pacheco Y., Lim C. X., Weichhart T. et al. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1, and Autophagy Triad. *Trends Immunol.* 2020;41:286–299.
44. Suzuki Y., Uchida K., Takemura T. et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS ONE.* 2018;13:e0192408.
45. Górski W., Piotrowski W.J. Fatigue syndrome in sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84:244–250.
46. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M. et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 1997;111(3):623–31.
47. Speranskaya A.A., Baranova O.P., Kudryashova T.G., Yarceva E.E. Clinical and radiation features of respiratory sarcoidosis in young people. *Visualization in Medicine.* 2022;4(1):16–25. (In Russian).
48. Belyaeva I.V., Churilov L.P., Mihajlova L.R., Nikolaev A.V., Starshinova A.A., Yablonskij P.K. Study of autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis and sarcoidosis on the background of vitamin D deficiency. *Russian Biomedical Research.* 2019;4(1):9–19. (In Russian).
49. Nikolaev A.V., Utekhin V.I., Churilov L.P. Comparative etiological and epidemiological characteristics of tuberculosis and pulmonary sarcoidosis: classical and new. *Pediatr.* 2020;11(5):37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50. (In Russian).
50. Bachelez H., Senet P., Cadranet J. et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001;137:69–73.
51. Baba K., Yamaguchi E., Matsui S. et al. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(1):78–9.
52. Ishibashi K., Eishi Y., Tahara N. et al. Japanese antibacterial drug management for cardiac Sarcoidosis (J-ACNES): A multicenter, open-label, randomized controlled study. *J Arrhythmia.* 2018;34:520–526.
53. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258–265.
54. Loshkova E.V., Kondrat'eva E.I., Odinaeva N.D., Havkin A.I. Modern understanding of vitamin D and the genetic regulation of inflammation based on the example of various clinical models. *EIKG.* 2022;7(203):192–203. (In Russian).
55. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics—implications for autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2004;3(4):295–300.

УДК 616.61-018-006.6-037-079:612.017

DOI: 10.56871/RBR.2025.85.15.008

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

© Александр Александрович Кривобок¹, Александр Игоревич Колганов¹,
Турал Магирович Мурадов²

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, Донецкая Народная Республика

² Республиканская клиническая больница им. М.И. Калинина. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 14, Донецкая Народная Республика

Контактная информация: Александр Игоревич Колганов — студент 5-го курса медицинского факультета.

E-mail: aleksandrkolganovvv@bk.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2926-9595> SPIN: 8116-7542

Для цитирования: Кривобок А.А., Колганов А.И., Мурадов Т.М. Иммунологическая диагностика и прогнозирование течения рака паренхимы почки (литературный обзор). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):76–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.15.008>

Поступила: 20.02.2025

Одобрена: 30.04.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Несмотря на расширение диагностических возможностей выявления опухолей паренхимы почки, у трети пациентов уже при первичном обследовании обнаруживаются отдаленные метастазы, что существенно ограничивает возможности радикального лечения заболевания. Выявлена тесная взаимосвязь между качественными и количественными изменениями компонентов иммунной системы и гистологической структурой раковой опухоли паренхимы почки. В клеточном звене иммунитета на ранних стадиях развития этой опухоли возникает патологическая взаимозависимость между функциональными изменениями регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Такая зависимость приводит к иммунологическому ускользанию опухолевых клеток и дальнейшей пролиферации опухолевой ткани. На более поздних этапах ключевым фактором в патогенезе противоопухолевой иммунологической толерантности становится нарушение гуморального звена иммунитета (изменение сывороточной концентрации иммуноглобулинов, активация интерлейкинов). Функциональный дуализм интерлейкинов в норме уравнивает пролиферативные и цитотоксические пути патогенеза заболевания, приводя к выздоровлению. Однако в строме опухоли и в ее микроокружении такой дуализм способствует не только увеличению опухолевой массы, но и приводит к регионарному и отдаленному метастазированию. Уточнение механизмов иммунологических изменений, приводящих к развитию противоопухолевой иммунологической толерантности у пациентов с онкологическими заболеваниями паренхимы почек, позволит осуществлять раннюю диагностику онкологического процесса, контроль эффективности персонифицированной противоопухолевой терапии. Определение четких критериев изменения состава иммунных клеток, выявление маркеров иммунологической толерантности организма к опухолевой ткани весьма актуально и может послужить основанием для разработки методов прогнозирования течения заболевания и контроля эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: иммунологическая диагностика, опухоль паренхимы почки, иммунологические нарушения, противоопухолевая иммунологическая толерантность, Т-лимфоциты, микроокружение опухоли, ранние диагностические маркеры почечно-клеточного рака



DOI: 10.56871/RBR.2025.85.15.008

IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF THE COURSE OF RENAL PARENCHYMA CANCER (LITERATURE REVIEW)

© Aleksandr A. Krivobok¹, Aleksandr I. Kolganov¹, Tural M. Muradov²

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University. 16 Ilyicha ave., Donetsk 283003 Donetsk People's Republic

² Republican Clinical Hospital named after M.I. Kalinin. 14 Ilyicha ave., Donetsk 283003 Donetsk People's Republic

Contact information: Aleksandr I. Kolganov — 5th year student Faculty of Medicine. E-mail: aleksandrkolganovv@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2926-9595> SPIN: 8116-7542

For citation: Krivobok AA, Kolganov AI, Muradov TM. Immunological diagnostics and prediction of the course of renal parenchyma cancer (literature review). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):76–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.15.008>

Received: 20.02.2025

Revised: 30.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Despite the expansion of diagnostic capabilities to detect renal parenchymal tumors, one third of patients already have remote metastases at primary examination, which significantly limits the possibility of radical treatment. A close relationship was found between qualitative and quantitative changes of components of the immune system and histological structure of malignant neoplasm parenchyma of the kidney. In the cell link of immunity at early stages of development of renal parenchymal tumor, there is a pathological correlation between functional changes of regulatory T-lymphocytes, cytotoxic T-lymphocytes and natural killers. This dependence leads to immunological evasion of tumor cells and further proliferation of tumor tissue. In later stages, a key factor in the pathogenesis of anti-tumor immunological tolerance is the violation of immune humoral link factors (changes in serum concentration of immunoglobulins, activation of interleukins). The functional duality of interleukins under normal conditions balances proliferative and cytotoxic pathways of disease pathogenesis, leading to recovery. However, in the stroma of a tumor and its microenvironment, this duality not only promotes an increase in the tumor mass, but also leads to regional and distant metastasis. Clarification of the mechanisms of immunological changes leading to the development of anti-tumor immunological tolerance in patients with renal parenchymal cancer will allow early diagnosis of the oncological process, monitoring the effectiveness of personalized anti-tumor therapy. Definition of clear criteria for changing the composition of immune cells, identification of markers of the organism's immunological tolerance to tumor tissue is quite relevant and can serve as a basis for developing methods of predicting the course of the disease and monitoring the effectiveness of the treatment.

Keywords: immunological diagnostics, renal parenchyma tumor, immunological disorders, antitumor immunological tolerance, T-lymphocytes, tumor microenvironment, diagnostic early detection markers for renal cell carcinoma

В настоящее время рак паренхимы почки является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди всех опухолей данной локализации и занимает 14-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1, 2]. При этом в общей структуре российской онкологической заболеваемости доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет около 4,0%. Несмотря на совершенствование современных методов диагностики ПКР, позволяющих выявлять до 50–60% случаев локализованного опухолевого процесса (стадия T1-2N0M0), у 25–30% пациентов уже при первичном обращении есть отдаленные метастазы [1, 2]. Согласно информации Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев и более 170 тыс. летальных исходов ПКР. При этом заболеваемость среди трудоспособного населения в мире ежегодно увеличивается на 3–5%, а смертность постепенно снижается [3]. Тем не менее ранняя диагностика, прогнозирование течения и контроль эффективности комплексного лечения ПКР по-прежнему остаются актуальными вопросами онкоурологии, требующими разработки новых подходов и критериев оценки процесса. Ведущими научными центрами проводится поиск специфических опухолевых маркеров, характеризующих как само наличие опухолевого процесса, так и его индивидуальные характеристики. Особый интерес представляют иммунологические маркеры заболевания. Последние данные исследований свидетельствуют о том, что опухоль и ее микроокружение при канцерогенезе функционируют как «система в системе» и имеют свой отдельный комплекс иммунологической защиты от иммунного ответа человеческого организма [1–3].

На данный момент получены убедительные данные о влиянии микроокружения опухоли на развитие, течение и прогрессирование злокачественного процесса любой локализации. Под воздействием опухолевых клеток Т-лимфоциты (преимущественно инфильтрирующие опухолевую ткань) приобретают новые свойства, проявляя и противо-, и проопухолевую активность. В микроокружении опухоли формируется особая среда, которая позволяет рекрутировать иммунные клетки человеческого организма, изменять их функции, тем самым предоставляя возможность для благоприятного роста опухолевой инвазии и распространения ее по всему организму [4, 5].

Иммунологический надзор играет ведущую роль в системе противоопухолевой защиты организма. При этом иммунный ответ, как частная реакция иммунной системы, реализуется клеточным иммунитетом, опосредованным NK-клетками (естественными киллерами) и специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами (ТЦЛ) [6, 7]. В ряде исследований выявлена способность нейтрофилов к выраженному цитотоксическому воздействию по отношению к опухолевым клеткам, реализуемому за счет продукции активных форм кислорода в результате процесса, получившего название «респираторного взрыва». [8, 9]. Многообразие рецепторов делает клетки иммунной системы высокочувствительными к любым изменениям гомеостаза, чтобы они могли обеспечить полно-

ценную защиту организма. Активация иммунной системы в норме в ответ на образование опухолевых клеток в тканях организма приводит к количественному изменению состава иммунных клеток в месте опухолевой инвазии, выработке широкого спектра цитокинов и других активных веществ, участвующих в регуляции межклеточных взаимодействий и активации сигнальных путей. В результате запускаются процессы ингибирования пролиферации, активация апоптоза опухолевых клеток [8, 9]. Тем не менее в ряде случаев при возникновении и росте злокачественных новообразований различной локализации возникают сбои в работе иммунной системы. Снижение ее функциональной активности в ответ на специфические морфофункциональные характеристики опухолевых клеток позволяют последним не только преодолевать иммунологический барьер, но и оказывать местное и общее иммуносупрессивное воздействие. Опухолевые клетки и иммунные клетки микроокружения опухоли способны использовать медиаторы иммунной системы для собственной прогрессии [10, 11].

Система адаптивного иммунитета в структуре иммунологического надзора является важным компонентом противоопухолевого иммунного ответа человеческого организма. Основными эффекторными клетками адаптивного противоопухолевого иммунитета являются цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD8+. Проведенные клинические исследования подтверждают положительную корреляцию между инфильтрацией опухоли CD3+CD8+ Т-клетками и продолжительностью жизни пациентов [12–14]. Современные представления о патогенезе противоопухолевой иммунологической толерантности предполагают, что снижение иммунного ответа при возникновении первичной опухоли различной локализации связано с инфильтрацией специфическими регуляторными Т-лимфоцитами (РТЛ; с фенотипом CD3+, CD4+, CD25+, CD45RO+, CD95+) как самой опухоли, так и ее микроокружения [11, 15].

Доказано, что РТЛ способствуют формированию противоопухолевой иммунологической толерантности, играющей ключевую роль в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований паренхимы почки. Формирование противоопухолевой иммунологической толерантности также связано с несколькими факторами:

- нарушением экспрессии МНС-I (снижение или полное отсутствие экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа затрудняет распознавание опухолевых клеток иммунной системой);
- секрецией иммуносупрессорных цитокинов (РТЛ, инфильтрирующие опухоль, выделяют интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста бета-1, что приводит к активации транскрипционного фактора FOXP3 (скурфина) и усилению супрессорной активности CD4+ регуляторных Т-клеток);
- снижением функциональной активности эффекторных Т-клеток, дендритных и антигенпрезентирующих клеток, подавлением ко-стимуляции ТЦЛ [14–16, 30].

Таким образом, РТЛ активно участвуют в создании иммуносупрессивной среды в опухоли, способствуя ее росту и прогрессированию.

Анализ иммунограмм пациентов с ПКР выявил наибольшие изменения в популяциях клеток иммунной системы, непосредственно вовлеченных в патогенез данного заболевания. Полученные данные свидетельствуют о нарушении активации Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови больных ПКР и о перераспределении Т-клеточного звена адаптивной иммунной системы. Это проявляется в увеличении количества CD3+, CD4+, CD25+, CD127+ Т-лимфоцитов и более «зрелой» стадии их развития. В то же время основные свои функции данные популяции клеток реализуют в тканях организма. Следовательно, изменения лимфоцитарного звена, выявленные в периферической крови, не могут в достаточной мере характеризовать глубину патологических иммунологических нарушений в микроокружении опухоли [17].

В работе, посвященной изучению иммунологических показателей крови у больных ПКР в зависимости от гистологической структуры опухоли, установлено, что у пациентов со светлоклеточным гистологическим типом ПКР (сПКР) абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов (фенотип CD3+), В-лимфоцитов (CD19+), процентное и абсолютное содержание CD4+ клеток в дооперационном периоде также было снижено. При этом, несмотря на увеличение процентного содержания РТЛ, экспрессирующих маркер «поздней» активации HLA-DR+ (сублокус DR главного комплекса гистосовместимости человека II класса), их абсолютное число было снижено. В случае смешанного типа ПКР (смПКР) до оперативного вмешательства отмечалось только снижение абсолютного числа CD19+ клеток в венозной крови. После хирургического лечения у данной группы пациентов выявлено статистически значимое снижение абсолютного содержания РТЛ (фенотип CD3+, CD4+, CD8+) в периферической крови [18]. Данный факт может быть использован как один из критериев, свидетельствующих о достаточном радикализме выполненного оперативного пособия. В ряде других проведенных исследований выявлено, что при ПКР происходит увеличение количественного уровня РТЛ (с фенотипом CD3+CD4+CD25highCD127low) при сохранении общего числа Т-регуляторов (в сравнении с контрольными значениями) [17, 19].

Для комплексного понимания изменений иммунной системы в случае возникновения злокачественных новообразований паренхимы почки изучались канонические соотношения между РТЛ, ТЦЛ и НК-клетками. У здоровых людей наблюдалась слабая корреляция с эффекторными субпопуляциями Т-клеток. Установлено, что РТЛ и Т-эффекторы демонстрируют сопоставимую активность в ходе роста опухоли, что подтверждается положительной корреляцией с НК-клетками (экспрессирующими CD28 и CD57). В то же время отрицательная корреляция была выявлена со зрелыми и регуляторными популяциями НК-клеток. Авторы пришли к выводу, что взаимозависимость РТЛ, ТЦЛ и НК-клеток, обеспечивающая иммунные и патогенетические

механизмы злокачественных новообразований почки, может быть использована при разработке таргетной иммунотерапии, направленной на активацию противоопухолевого иммунитета [20, 21].

Большой практический интерес представляет исследование концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG). Анализ полученных лабораторных данных показал, что в группе больных с сПКР зафиксировано повышение уровня IgG как в до-, так и послеоперационном периоде относительно показателей в группе больных со смПКР. Примечательно, что у пациентов со смПКР наблюдалось достоверное снижение (в 1,8 раза, $p < 0,05$) концентрации IgA в сыворотке крови после хирургического лечения по сравнению с пациентами с сПКР [18, 22].

В строме злокачественных новообразований паренхимы почек с высокой градацией (в сравнении с низкой) по Фурману было обнаружено большее содержание положительных актин-гладкомышечных клеток, что коррелировало с уровнем прогрессии опухоли и выживаемостью данной группы пациентов. Несмотря на то что строма ПКР содержала значительное количество Т-лимфоцитов (CD4+), являющихся основным источником ИЛ-6, данные о значении плотности воспалительного инфильтрата в прогрессии данного заболевания немногочисленны и противоречивы [23, 24].

Известно, что цитокины играют важную роль в регуляции основных этапов иммунного ответа. Они могут действовать как антагонисты и синергисты, дополняя друг друга. Функциональный дуализм цитокинов в норме уравновешивает пролиферативные и цитотоксические пути патогенеза заболевания, приводя к выздоровлению [11, 14, 25]. Однако в строме опухоли и в ее микроокружении такой дуализм способствует не только увеличению опухолевой массы, но и приводит к регионарному и отдаленному метастазированию [11, 26].

Преобразование цитокиновой сети микроокружения опухоли связано с развитием эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), сопровождающей рост опухоли и активацию метастазирования [27]. В ходе проведенного сравнительного анализа функциональных свойств различных цитокинов изучалась их продукция в микроокружении опухоли и крови пациентов с ПКР. Установлено, что в опухолевой ткани больных ПКР индуцированная продукция интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона γ (ИФ γ) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) была достоверно снижена по сравнению с этим показателем в сыворотке крови. При этом индуцированная продукция ИЛ-6 в опухолевом микроокружении была достоверно ниже, а продукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — достоверно выше в сравнении с сывороточной концентрацией. Отмечено высокое число и степень инфильтрации РТЛ, а также низкое содержание ТЦЛ и активированных НК-клеток в паренхиме органа. Опухолевое микроокружение у пациентов с ПКР характеризовалось низкой индуцированной продукцией ряда цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФ γ , ФНО α) и высокой индуцированной продукцией VEGF, высокой

спонтанной продукцией отдельных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИФγ, ФНОα) [23, 27]. Некоторые исследователи предлагают использовать значения ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в качестве прогностических и предикативных факторов для оценки эффективности иммунотерапии [28].

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно доказательств того, что исследование концентрации цитокинов — медиаторов иммунорегуляторных процессов в сыворотке крови и тканях, которые характеризуют активность иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, у пациентов с ПКР является крайне важным. Несомненно, повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИФγ, ФНОα) в периферическом кровотоке за счет их паракринной секреции обусловлено перестройкой цитокиновой сети опухолевого микроокружения, связанной с развитием ЭМТ. Это приводит к изменению активности противоопухолевого иммунного ответа, что, в свою очередь, способствует экстравазации и метастазированию злокачественных клеток.

Всесторонний анализ иммунологических изменений, приводящих к развитию противоопухолевой иммунологической толерантности в зависимости от степени тяжести ПКР, показал необходимость дальнейшего изучения качественного и количественного состава иммунных клеток, содержания иммунологических маркеров в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациентов со злокачественными новообразованиями паренхимы почек. Полученные данные, а также валидизация степени выявленных нарушений при различной степени тяжести ПКР, могут быть использованы для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии, прогнозирования течения онкологического процесса и развития осложнений [29, 30].

Целесообразно дальнейшее изучение сонаправленной деятельности РТЛ, Т-эффекторов и NK-клеток для разработки новых направлений таргетной иммунотерапии, ориентированной на повышение противоопухолевой иммунологической толерантности. Несмотря на полученные в многочисленных исследованиях данные, свидетельствующие об изменении компонентов иммунной системы в сыворотке крови и опухолевых тканях у пациентов со злокачественными новообразованиями паренхимы почек, отсутствует валидизация изменений качественного и количественного состава иммунных клеток, характеризующих стадию и прогнозирующих течение ПКР. Необходимо проведение дальнейших исследований и разработка четких диагностических и прогностических критериев течения опухолевого процесса. Тем не менее повышение количества РТЛ в периферической крови и тканях паренхимы почки, изменения значений медиаторов (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) можно рассматривать в качестве предикторов агрессивности течения и прогрессирования опухолевого процесса. Очевидным является факт зависимости иммунологических показателей крови (процентного содержания РТЛ, зрелых Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD19+, CD4+, CD8+ клеток, концентраций сывороточных иммуноглобулинов типа А) у больных ПКР от гистологиче-

ской структуры опухоли. Более глубокое изучение механизмов иммунологических нарушений, развивающихся у пациентов со злокачественным поражением паренхимы почки на различных стадиях онкологического процесса органа с учетом гистопатоморфологических характеристик, позволит прогнозировать течение онкологического процесса, разрабатывать и контролировать эффективность персонифицированной противоопухолевой терапии, прогнозировать развитие осложнений, что поможет снизить риск рецидивов и метастазирования, улучшить качество жизни пациентов и ее продолжительность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Siegel R.L., Jemal A., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
3. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(36):3574–3581. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
4. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. *Онкоурология*. 2017;13(2):49–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55.
5. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцвет-



- ного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2009;11(2-3):227–238. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
6. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т., Соколов Н.Ю., Киселевский М.В. Современные представления о противоопухолевом иммунитете. Российский биотерапевтический журнал. 2015;14(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28.
 7. Козлов В.А., Черных Е.Р. Современные проблемы иммунотерапии в онкологии. Бюллетень СО РАМН. 2004;24(2):13–19. EDN: HRSOPD.
 8. Мальцева В.Н., Авхачева Н.В., Сафронова В.Г. Общие закономерности в изменениях функциональной активности нейтрофилов при росте *in vivo* опухолей разной иммуногенности. Иммунология. 2009;30(2):116–119. DOI: 10.1007/s10517-011-1198-у.
 9. Молчанов О.Е., Карелин М.И. Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2009;4:13–18. EDN: MSLWGZ.
 10. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка; 2005.
 11. Куртасова, Л.М., Хват Н.С. Изменения иммунологических показателей у больных почечно-клеточным раком в динамике до и после хирургического лечения. Сибирское медицинское обозрение. 2012;5(77):27–30. EDN: PUJJBV.
 12. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. Медицинская иммунология. 2015;6(17):525–538. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
 13. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(40):37672–37679. DOI: 10.1074/jbc.M104521200.
 14. Chu Ju., Gao F., Yan M., Zhao Shu., Yan Z., Shi B., Liu Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):1–19. DOI: 10.1186/s12967-022-03437-0.
 15. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;3:72–78. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78.
 16. Raskov H., Orhan A., Gögenur I., Christensen J. P. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*. 2021;124(2):359–367. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4.
 17. Мошев А.В., Беленюк В.Д., Гвоздев И.И. Состояние Т-регуляторного звена иммунной системы у больных раком почки. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):101–106. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-101-106.
 18. Куртасова Л.М., Шапова Е.А., Зуков Р.А. Особенности иммунного ответа у больных с разными гистологическими типами почечно-клеточного рака. Медицинская иммунология. 2013;15(4):375–382. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-4-375-382.
 19. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Российский иммунологический журнал. 2014;17(4):974–992. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
 20. Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2015;61(6):867–875. EDN: UXLYZV.
 21. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В., Тоначева О.Г., Борисов А.Г. Цитометрический анализ НК- и НКТ-клеток у больных почечноклеточным раком. Российский иммунологический журнал. 2014;17(4):1012–1018. EDN: TEYXJP.
 22. Shalpour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(9):3347–3355. DOI: 10.1172/JCI80007.
 23. Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Лисицын И.Ю., Романов А.А. Особенности микроокружения онкоурологических опухолей. *Урологические ведомости*. 2022;12(4):313–331. DOI: 10.17816/uroved112576.
 24. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2013.
 25. Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):15–28. DOI: 10.18699/SSMJ20230202.
 26. Sardarabadi P., Lee K.Y., Sun W.L., Kojabadi A.A., Liu C.H. Investigating T Cell Immune Dynamics and IL-6's Duality in a Microfluidic Lung Tumor Model. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025;17(3):4354–4367. DOI: 10.1021/acsami.4c09065.
 27. Kuwada K., Kagawa S., Yoshida R., Sakamoto S., Ito A., Watanabe M., Ieda T., Kuroda S., Kikuchi S., Tazawa H., Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1):1–10. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
 28. Sanmamed M.F., Wang J., Chen L., Perez-Gracia J.L., Fusco J.P., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., Andueza M.P., Gurrupide A., Melero I., Gonzalez A., Schalper K.A., Morgado M., Kluger H., Szoln M., Bacchiocchi A., Halaban R. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
 29. Nixon A.B., Schalper K.A., Jacobs I., Potluri S., Wang I.M., Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *Journal of Immunotherapy of Cancer*. 2019;27(1):325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
 30. Silagy A.W., Mano R., Blum K.A., DiNatale R.G., Marcon J., Ticokoo S.K., Reznik E., Coleman J.A., Russo P., Hakimi A.A. The Role

of Cytoreductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience. *Urology*. 2020;136:169–175. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.058.

REFERENCES

- Sung H., Siegel R.L., Jemal A., Ferlay J., Laversanne M., Soerjomataram I., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(36):3574–3581. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
- Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Muxomed'yarova A.A., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. *Onkourologiya*. 2017;13(2):49–55. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55.
- Xajdukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshnev V.A. Basic and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by the method of multicolor cytometric analysis). *Medicinskaya immunologiya*. 2009;11(2-3):227–238. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
- Shubina I.Zh., Sergeev A.V., Mamedova L.T., Sokolov N.Yu., Kiselevskiy M.V. Current understanding of antitumor immunity. *Rossiyskiy bioterapevticheskij zhurnal*. 2015;14(3):19–28. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9784-2015-14-3-19-28.
- Kozlov V.A., Cherny'x E.R. Contemporary immunotherapy problems in oncology. *Byulleten' SO RAMN*. 2004;24(2):13–19. (In Russian). EDN: HRSOPD.
- Mal'ceva V.N., Avxacheva N.V., Safronova V.G. General patterns in functional activity changes of neutrophils during the growth in vivo of tumors with different immunogenicity. *Immunologiya*. 2009;30(2):116–119. (In Russian). DOI: 10.1007/s10517-011-1198-y.
- Molchanov O.E., Karelin M.I. Immunological monitoring of biotherapy disseminated forms of renal cell carcinoma. *Onkourologiya*. 2009;4:13–18. (In Russian). EDN: MSLWGZ.
- Berezhnaya N.M., Chexun V.F. Immunology of tumor growth. Kyiv: Naukova dumka; 2005. (In Russian).
- Kurtasova, L.M., Xvat N.S. Changes in immunological indicators of patients with renal cell cancer in the dynamics before and after surgical treatment. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2012;5(77):27–30. (In Russian). EDN: PUIJBV.
- Kudryavcev I.V., Borisov A.G., Krobinecz I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T-cell subsets. 2015;6(17):525–538. *Medicinskaya immunologiya*. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
- Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(40):37672–37679. DOI: 10.1074/jbc.M104521200.
- Chu Ju., Gao F., Yan M., Zhao Shu., Yan Z., Shi B., Liu Y. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):1–19. DOI: 10.1186/s12967-022-03437-0.
- Zaxarova N.B., Ponukalin A.N., Komyagina Yu.M., Korolev A.Yu., Nikol'skij Yu.G. The indicator of the progression of malignant growth in patients with neoplastic diseases of the prostate, bladder, and kidneys. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019;3:72–78. (In Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78.
- Raskov H., Orhan A., Gögenur I., Christensen J. P. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*. 2021;124(2):359–367. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4.
- Moshev A.V., Belenyuk V.D., Gvozdev I.I. On State of a T-Regulatory Element of the Immune System in Patients with Kidney Cancer. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):101–106. (In Russian). DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-101-106.
- Kurtasova L.M., Shkapova E.A., Zukov R.A. Features of immune response in patients with different histological types of renal cell carcinoma. *Medicinskaya immunologiya*. 2013;15(4):375–382. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2013-4-375-382.
- Xajdukov S.V., Bajdun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers". *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014;17(4):974–992. (In Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
- Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavcev I.V., Moshev A.V. Role of T- and B-cell immunity in the pathogenesis of cancer. *Voprosy onkologii*. 2015;61(6):867–875. (In Russian). EDN: UXLZYV.
- Savchenko A.A., Modestov A.A., Moshev A.V., Tonacheva O.G., Borisov A.G. Cytometric analysis of NK and NKT cells in patients with renal cell carcinoma. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014;17(4):1012–1018. (In Russian). EDN: TEYXJP.
- Shalapour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(9):3347–3355. DOI: 10.1172/JCI80007.
- Molchanov O.E., Majstrenko D.N., Granov D.A., Lisicyan I.Yu., Romanov A.A. Features of the microenvironment of oncological tumors. *Urologicheskie vedomosti*. 2022;12(4):313–331. (In Russian). DOI: 10.17816/uroved112576.
- Molchanov O.E. Prognostic value of immunological indicators in patients with cancer of the kidney, bladder and prostate. MD thesis. Saint Petersburg; 2013. (In Russian).
- Ry'bkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskij nauchny'j medicinskij zhurnal*. 2023;43(2):15–28. (In Russian). DOI: 10.18699/SSMJ20230202.
- Sardarabadi P., Lee K.Y., Sun W.L., Kojabad A.A., Liu C.H. Investigating T Cell Immune Dynamics and IL-6's Duality in a Microfluidic Lung Tumor Model. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025;17(3):4354–4367. DOI: 10.1021/acsami.4c09065.



27. Kuwada K., Kagawa S., Yoshida R., Sakamoto S., Ito A., Watanabe M., Ieda T., Kuroda S., Kikuchi S., Tazawa H., Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1):1–10. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
28. Sanmamed M.F., Wang J., Chen L., Perez-Gracia J.L., Fusco J.P., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., Andueza M.P., Gurrpide A., Melero I., Gonzalez A., Schalper K.A., Morgado M., Kluger H., Sznol M., Bacchiocchi A., Halaban R. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
29. Nixon A.B., Schalper K.A., Jacobs I., Potluri S., Wang I.M., Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;27(1):325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
30. Silagy A.W., Mano R., Blum K.A., DiNatale R.G., Marcon J., Tickoo S.K., Reznik E., Coleman J.A., Russo P., Hakimi A.A. The Role of Cytoreductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience. *Urology*. 2020;136:169–175. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.058.

УДК 579.873.2+612.79+616.5-002.2+612.017.1-07-08-092.6

DOI: 10.56871/RBR.2025.70.84.009

МИКРОБИОТА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

© Александра Юрьевна Пырх, Дмитрий Павлович Гладин,
Анна Николаевна Андреева, Анна Николаевна Косова

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

Контактная информация: Александра Юрьевна Пырх — старший лаборант, аспирант кафедры патологической физиологии.
E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

Для цитирования: Пырх А.Ю., Гладин Д.П., Андреева А.Н., Косова А.Н. Микробиота кожных покровов человека и ее влияние на течение атопического дерматита. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.70.84.009>

Поступила: 21.03.2025

Одобрена: 08.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Кожа человека представляет собой самый обширный орган, который выполняет множество функций. Состояние кожи существенно влияет на качество жизни человека. Современная аллергология и дерматология достигли значимого развития в диагностике и лечении заболеваний кожи. Кожа является средой обитания для разнообразных популяций микроорганизмов: вирусов, бактерий, грибов. Изменение микробного состава кожи влияет на ее функциональную составляющую. Микробиота кожи может изменяться при воздействии различных факторов: пол, возраст, применяемые средства ухода. Болезни кожи могут возникать вследствие воздействия экзогенных факторов (физических, механических, химических, биологических и инфекционных). Самое неблагоприятное воздействие в современном мире на микробиоту кожи оказывают косметические препараты. Косметические средства влияют на структуру самих микроорганизмов на поверхности дермы. Кроме экзогенных факторов, в изменении микробиологического состава кожи участвуют и эндогенные факторы, способные изменить состояние кожного покрова: болезни крови, иммунодефицитные состояния, стрессы, генетические факторы и интеркуррентные заболевания. В современных исследованиях все больше внимания уделяется изучению роли микробиоты кожи человека в развитии дерматозов, например атопического дерматита. При атопическом дерматите повышается количество *S. aureus* и *S. epidermidis*. Больные с атопическим дерматитом имеют ослабленный кожный иммунитет, обусловленный жизнедеятельностью *S. aureus*. В обзоре также представлены современные данные о составе здоровой микробиоты кожи, продемонстрированы механизмы его влияния на течение различных заболеваний. Проанализирована роль нарушения состава микробиоты в развитии хронических заболеваний кожи, включая атопический дерматит.

Ключевые слова: микробиота, кожа, атопический дерматит



DOI: 10.56871/RBR.2025.70.84.009

SKIN MICROBIOTA AND ITS INFLUENCE UPON THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS

© Aleksandra Yu. Pyrh, Dmitry P. Gladin,
Anna N. Andreeva, Anna N. Kosova

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

Contact information: Aleksandra Yu. Pyrh — Senior laboratory assistant, postgraduate student of the Department of Pathological Physiology.
E-mail: apyrkh@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4761-5067>

For citation: Pyrh AYu, Gladin DP, Andreeva AN, Kosova AN. Skin microbiota and its influence upon the development of atopic dermatitis. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.70.84.009>

Received: 21.03.2025

Revised: 08.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Human skin is the largest organ that performs many functions. Skin condition significantly affects the quality of human life. Modern allergology and dermatology have made significant progress in diagnosing and treating skin diseases. Skin is a habitat for various populations of microorganisms: viruses, bacteria, fungi. Changes in the microbial composition of the skin affect its functional component. Skin microbiota can change under the influence of various factors: gender, age, used care products. Skin diseases can occur due to the influence of exogenous factors (physical, mechanical, chemical, biological and infectious). Cosmetics have the most adverse effect on skin microbiota in the modern world. Cosmetics affect the structure of the microorganisms themselves on the surface of the dermis. In addition to exogenous factors, endogenous factors that can change the condition of the skin also participate in changing the microbiological composition of the skin: blood diseases, immunodeficiency states, stress, genetic factors and intercurrent diseases. In modern studies, more and more attention is paid to the study of the role of human skin microbiota in the development of a number of dermatoses: atopic dermatitis. In atopic dermatitis, the number of *S.aureus* and *S.epidermidis* increases. Patients with AD have weakened skin immunity due to the activity of *S.aureus*. The review also presents modern data on the composition of healthy skin microbiota, and demonstrates the mechanisms of its influence on the course of various diseases. The role of microbiota imbalance in the development of chronic skin diseases, including atopic dermatitis, is analyzed.

Keywords: microbiota, skin, atopic dermatitis

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является самым обширным по площади человеческим органом и самой незащищенной частью нашего тела. Состояние кожи существенно влияет на качество жизни человека, в частности на его успех в профессиональной деятельности. Благодаря совершенствованию технологий и накопленному опыту современная дерматология и аллергология смогли достигнуть существенного развития в лечении и диагностике различных патологических заболеваний кожи [1, 2].

Микробиота — совокупность различных групп микроорганизмов, заселяющих кожу человека. Важными функциями кожи являются защитная и иммунная. При изменении микробного состава и строения изменяется и функциональная составляющая, поэтому важно знать строение кожи в норме и при патологических состояниях для возможности ранней диагностики, профилактики различных заболеваний и проведения рационального и персонализированного, индивидуально подобранного лечения [3, 4].

На микробиоту кожи воздействуют различные факторы, такие как возраст, пол, климатические особенности, профессия, используемые косметические и гигиенические средства [5, 6].

Мы считали нашей задачей при написании этого обзора систематизировать знания о микробиотическом составе кожи человека и ее изменчивости при воздействии внешних и внутренних факторов окружающей среды, при наличии сопутствующего заболевания — атопического дерматита, а также о взаимовлиянии изменений кожной микробиоты и развития атопического дерматита.

МИКРОБИОТА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Кожа человека представляет собой самый протяженный и в то же время сложный орган, который выполняет множество функций. Кожный барьер имеет решающее значение для выживания, предотвращая потерю влаги и проникновение инфекционных или токсических веществ. Кожа — это система, тесно связанная с внутренней средой организма и внешней окружающей средой. Она является сложной средой обитания для разнообразных популяций микробиоты [7, 8]. Рассматривая нормальное состояние кожи, идеальное для существования непатогенной или условно-патогенной микрофлоры, необходимо отметить несколько физико-химических показателей — pH, влажность, частая травматизация, температура и количество жировых включений. В норме реакция кожных покровов кислая, и постоянство данного показателя очень важно, т.к. при смещении pH в щелочную сторону создаются благоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов. Влажность играет важную роль в видовом разнообразии микробиоты. Существенное повышение влажности будет способствовать колонизации грибкового компонента патогенной микрофлоры. При понижении же влажности

на коже появляются трещины и, как следствие, снижается защитная функция кожи. При этом микрофлора (условно-патогенная) радикально не меняет свой состав, но может инфицировать участок «растрескавшейся» кожи. Температура кожных покровов является условием для поддержания нормального состава микрофлоры. Как повышение, так и понижение температуры будет влиять на количество непатогенных представителей. Изменение липидного показателя важно при рассмотрении кожи человека в подростковый период. Данный показатель имеет большое значение в процессе образования подросткового акне [9, 10].

Состав микробиома кожи разнообразен и включает бактерии, вирусы, грибы и паразиты. На сегодняшний день наиболее изучен состав бактериальной микробиомы кожи. Бактериальные клетки значительно превосходят по численности клетки человека: по оценкам, в среднем в организме человека весом 70 кг присутствует $3,8 \times 10^{13}$ бактериальных клеток [11]. Кожа является вторым органом (после желудочно-кишечного тракта) по численности микроорганизмов. Плотность микробиома кожи составляет 1 млн бактерий на 1 см² кожного покрова [11, 12].

К настоящему времени известно 19 таксономических филлов микроорганизмов, определяющихся на коже. Среди них преобладающими микроорганизмами являются *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus* spp., *Sarcina* spp., *Propionibacterium* spp., представители *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Corynebacterium*. Транзиторными микроорганизмами, временно персистирующими на поверхности кожи, являются *Peptococcus* spp., *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp. и *Candida albicans*. К условно-патогенным микроорганизмам, постоянно находящимся на поверхности кожи, можно отнести *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*. Грибковый компонент чаще представлен родами *Malassezia* и *Candida*. Транзиторно на коже могут находиться вирусы. Все эти представители существуют в симбиозе друг с другом, образуя единую экосистему, которая с носителем — человеком — имеет комменсальные отношения [13, 14].

Различные области кожи имеют свой собственный набор микроорганизмов. Липофильные микроорганизмы, такие как *Propionibacterium* и *Staphylococcus aureus*, больше преобладают на участках кожи, где повышена продукция сальных желез. К таким участкам относят крылья носа, подбородок, лоб, кожу затылка. В области сальных желез помимо бактерий встречается большое количество грибов *Malassezia*, липофильные дрожжи и клещи рода *Demodex*. На участках дермы повышенной влажности преобладают представители *Corynebacterium*, отвечающие за сильный запах в подмышечных впадинах. Стафилококки используют мочевины из выделений впадин как источник азота. Места наиболее повышенной влажности кожи — это стопы, область пупка, подмышечные впадины, паховые складки, а также подколенные ямки. На участках сухой кожи, таких как ягодицы, предплечья, встречаются представи-

тели *Bacteroides* и *Proteobacteria*. Особенность кожи волосяной части головы — преобладание в микрофлоре грибов рода *Malassezia* [15–17].

Одним из сложных вопросов является изменение нормальной микрофлоры в зависимости от возраста. Микробиота заселяется на кожных покровах уже с первых дней жизни. При этом наибольшее влияние на формирование микробиоты кожи оказывают варианты родоразрешения. При рождении вагинальным путем микрофлора кожи плода будет сходна с микрофлорой влагалища матери. При этом на коже ребенка будут преобладать представители *Lactobacillus*, *Sneathia*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. При рождении же с помощью кесарева сечения микробиота новорожденного будет идентична микробиоте кожи живота матери, и будет отмечаться преобладание представителей *Corynebacterium* и *Staphylococcus*. Возможны различия в составе микробиоты кожи между ребенком, прошедшим полный внутриутробный цикл, и между новорожденным, срок вынашивания которого меньше 37 недель. На коже недоношенных детей присутствует большее количество таких бактерий, как *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium* [18, 19].

В период полового созревания происходит изменение состава микрофлоры кожи [20]. В данном возрасте на кожных покровах наиболее часто встречаются представители *Bacteroidetes*, *Cutibacterium*. Увеличивается количество патогенных *Propionibacterium acnes* на коже, которые наблюдаются при развитии угревой сыпи. Помимо всего прочего, в подростковом возрасте усиливается продукция кожного сала и за счет этого повышается количество липофильных представителей — *Propionibacterium* и *Staphylococcus aureus* [21–23].

Здоровая кожа взрослого человека может включать в себя всех перечисленных выше представителей. Статистически чаще всего на здоровой коже взрослого человека преобладает *Actinobacteria* — 40%, *Firmicutes* — 36,6%, *Protobacteria* — 20%, и в меньшей степени *Bacteroidetes* [24]. У молодых людей микрофлора кожи более разнообразна по сравнению с пожилыми людьми. На данный параметр также может воздействовать и место проживания человека, так как состав воздуха и его свойства различаются в сельской и городской местности. У людей в возрасте, обитающих в сельской местности, наиболее часто встречаются на коже *Proteobacteria* [25]. У молодых людей, проживающих в городе, преобладают представители *Enterobacteria seace*, а на сухих участках кожи — *Cutibacterium*. В семье, проживающей в одном доме, сходны представители микроорганизмов на коже. Кожный покров домашних питомцев имеет такие же бактериальные сообщества, что и у хозяев [26, 27].

До недавнего времени считалось, что бактерии живут только на поверхности кожи и в естественных участках ее углубления, таких как волосные фолликулы. Однако недавние исследования показали, что бактерии могут быть найдены и в более глубоких слоях, включая дерму и подкожный жировой слой, которые ранее считались абсолютно стерильными [28, 29].

Грибы — еще одна важная группа микроорганизмов, населяющих кожу. Совокупность грибов кожи образует микобиом. Исследования показывают, что преобладающими грибами кожи являются виды *Malassezia*, липофильные дрожжи, населяющие в основном сальные участки кожи. Так же, как и бактериям, грибкам присуще топографическое различие. Так, например, на стопах присутствует относительно большое число грибов родов *Aspergillus*, *Cryptococcus* и *Candida*, при этом они признаны частью нормального микробиома данной локализации. Но в целом количество грибов на коже человека минимально [30]. При этом грибковые микроорганизмы чаще остальных бывают вовлечены в дерматологические заболевания [27]. Проблемы, которые существуют в настоящее время при изучении микробиома, включают относительно низкую численность грибов, а также ограниченное количество общедоступных эталонных методов изучения грибкового разнообразия по сравнению с таковыми для бактерий.

Кожный виром является еще одной областью активных исследований. Вирусы, идентифицированные в настоящее время на коже, включают бактериофаги, папилломавирусы человека и полиомавирус клеток Меркеля [31–33]. В отличие от бактерий и грибов, распространение вирусов специфично для определенного человека, а не для анатомической ниши [30]. Исследования кожного виroma человека также затруднительны, поскольку вирусные геномы малы по сравнению с бактериальными, грибковыми и паразитными геномами, и последовательности, составляющие вирусные геномы, могут быть перегружены всеми остальными, более крупными, обнаруживаемыми в образцах кожи человека [34].

На изменение состояния нормальной микрофлоры и развитие патогенной влияет огромное количество факторов, способных изменить структуру кожи, физико-химические свойства и функцию. Болезни кожи могут возникать вследствие воздействия экзогенных факторов (физических, механических, химических, биологических и инфекционных) [10, 35]. Самое большое неблагоприятное воздействие в современном мире на микробиоту кожи экзогенно оказывают косметические препараты. Косметические средства влияют не только на изменение состояния микробиоты кожи, но и на структуру самих микроорганизмов, локализирующихся на поверхности дермы. Химические ингредиенты косметического препарата сохраняются длительное время на поверхности кожи, независимо от ежедневного принятия душа. За счет обильного нанесения косметических средств изменяется гидратация кожи, что свидетельствует о снижении численности нормальных микроорганизмов кожи: *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. Значительно увеличивается количество *Ralstonia*, который способен изменять химические ингредиенты косметического средства и подавлять их воздействие [36, 37].

Бытовые моющие средства, такие как средства для мытья посуды, мыло, гели для тела, также могут стать причиной повреждения микробиоты кожи. В них содержатся анионные поверхностно-активные вещества, которые агрессивно воздействуют на поверхность кожи [25, 38, 39].

Помимо экзогенных факторов в изменении микробиологического состава кожи участвуют и эндогенные факторы, способные повлиять на состояние кожного покрова, такие как болезни крови, иммунодефицитные состояния, стрессы, генетические факторы и интеркуррентные заболевания [40, 41].

Состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека тесно связано с состоянием кожных покровов. Еще Гиппократ описывал ассоциированные с состоянием ЖКТ кожные заболевания, такие как хроническая крапивница и розовые угри. Согласно современным данным, особенно влияют патологические изменения тонкой кишки на возникновение дерматозов. Нарушение кишечного всасывания веществ, в особенности уменьшение избирательности всасывания, а также нарушение процесса расщепления поступающих веществ, может привести к попаданию в организм токсичных веществ, их накоплению. В свою очередь, токсические субстанции имеют способность вызывать аллергическую реакцию, одним из проявлений которой являются кожные высыпания. Потребление аллергенов самих по себе также может стать причиной дерматозов [42, 43].

Как меняется состав микрофлоры и структура кожи при некоторых дерматозах, в частности при атопическом дерматите?

Атопический дерматит (АД) — многофакторное аллергическое воспалительное заболевание кожи, начинающееся в детском возрасте, склонное к прогрессированию и значительно снижающее качество жизни больных. В настоящее время является очень распространенным заболеванием, в особенности в странах с развитым промышленным производством. АД следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит сочетание дефектов иммунного ответа, нарушений микрофлоры и повреждающего действия факторов окружающей среды. На развитие АД влияют экологические и генетические факторы, которые действуют на основные функции кожи — поддержание эпителиального барьера кожи и иммунного ответа.

Разнообразие микрофлоры на пораженных участках кожи при атопическом дерматите более скудное по сравнению с непораженными участками [44]. Изменение состава микрофлоры кожи при АД связано с повышением количества *S. aureus* (золотистый стафилококк) и *S. epidermidis*. Золотистый стафилококк является комменсальной бактерией и встречается у 30% населения, локализуется в слизистой оболочке части носа и на пораженных участках кожи, что позволяет патогенным микробам и токсинам проникать в ткань [45]. Больные с АД имеют ослабленный кожный иммунитет, так как *S. aureus* выделяет стафилококковый энтеротоксин В, который усиливает воспаление, вызывая активацию Т-лимфоцитов и макрофагов. В острой стадии заболевания золотистый стафилококк стимулирует выработку тимус-стромального лимфопоэтина, IL-25 и IL-33, которые вырабатывают иммунный ответ. Кроме того, *S. aureus* нарушает протеолитический баланс в коже, продуцируя различные внеклеточные протеазы и увеличение продукции сериновых протеаз кератиноцитами и металлопро-

теазами в дермальных фибробластах, которые могут далее разрушать кожный барьер [46]. При АД наблюдается снижение количества представителей *Corynebacterium* — это свидетельствует об антимикробных соединениях на поверхности кожи, которые вырабатываются микроорганизмами *S. aureus* и *S. epidermidis* [47]. Подобное нарушение нормальной микрофлоры кожи появляется при употреблении лекарственных веществ для лечения острой формы АД. Целями лечения АД являются восстановление кожного барьера, уменьшение воздействия таких провоцирующих факторов, как стрессы и аллергические реакции [45, 48–52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормальная микрофлора кожи человека разнообразна и включает в себя до 80 тысяч представителей, но основу такого разнообразия составляют 19 таксономических видов, среди которых у взрослых людей преобладают *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Protobacteria* и *Bacteroidetes*. Изменение состава человеческой микрофлоры кожи в рамках нормы зависит от различных факторов — возраст, пол, место проживания, топографическое расположение изучаемого фрагмента кожного покрова, профессиональную принадлежность, условия внешней среды. Патогенное изменение состава и функций кожи может происходить вследствие экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Таким образом, возможно возникновение хронических дерматозов, таких как атопический дерматит. Анализ литературы показал, что при этом заболевании происходят специфические изменения в составе микрофлоры кожи. При атопическом дерматите повышается количество *S. aureus* и *S. epidermidis*. Больные с АД имеют ослабленный кожный иммунитет, обусловленный жизнедеятельностью *S. aureus*. Современные представления о формировании и составе микрофлоры кожи могут внести существенные изменения в понимание патогенетических механизмов ряда хронических кожных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,



interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;3:102–109.
2. Карякина Л.А., Кукушкина К.С., Карякин А.С., Богданов Ю.А. Себорейный дерматит: роль микробиоты кожи и кишечника. Медицина: теория и практика. 2020;5(1):95–101.
3. Адаскевич В.П. Дерматовенерология: руководство. Витебск; Москва: Медицинская литература; 2019.
4. Нелюбова О.И., Тальникова Е.Е., Моррисон А.В. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(2):97.
5. An Q., Sun M., Qi R. Q., Zhang L., Zhai J. L., Hong Y. X., Song B., Chen H. D., Gao X. H. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. Chin. Med. J. 2017;130:1662–1669.
6. Bassetti M., Almirante B., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gounellis R., Grande I., Marini M.G., Balestrieri M. The interplay between acute bacterial skin and skin structure infections and depression: a vicious circle of major clinical importance. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(2):155–165.
7. Boulange C.L., Neves A. L., Chilloux J., Nicholson J. K., Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Genome Med. 2016;8:16.
8. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-lan Ng, Conlan S., Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017;9(397):31. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
9. Chang H.W., Yan D., Singh R., Liu J., Lu X., Ucmak D., Lee K., Afifi L., Fadrosch D., Leech J., Vasquez K.S., Lowe M.M., Rosenblum M.D., Schar Schmidt T.C., Lynch S.V., Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. Microbiome. 2018;6(1):154.
10. Lescheid D.W. Probiotics as regulators of inflammation: A review. Funct. Foods Heal. Dis. 2018;4:299.
11. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
12. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Wolfberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. A diversity profile of the human skin microbiota. Genome Res. 2008;18(7):1043–1050. DOI: 10.1101/gr.075549.107.
13. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. Микробиота различных локусов организма. М.: Российская академия наук; 2017.
14. Рахматов Т.П., Рахматов А.Б., Курбанова Н.К. Терапия хронических дерматозов, связанных с инфекцией кожи. Дерматология и эстетическая медицина. 2019;3(43):156.
15. Силина Л.В., Бибичева Т.В., Мятенко Н.И., Переверзева И.В. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях. РМЖ. 2018;8(II):92–96.
16. Sugita T., Yanazaki T., Makimura K. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astro-nauts during a half-year stay at the International Space Station. Med Mycol. 2016;14:1–21.
17. Park J.U., Oh B., Lee J.P., Choi M.H., Lee M.J., Kim B.S. Influence of Microbiota on Diabetic Foot Wound in Comparison with Adjacent Normal Skin Based on the Clinical Features. Biomed Res Int. 2019;19:745–923.
18. Pammi M., O'Brien J.I., Ajami N.I., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.F. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. Plos One. 2017;12(4):176–669. DOI: 10.1371/journal.pone.D176669.
19. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., KrupalijaFazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. Int J Dermatol. 2016;55(5):494–504. DOI: 10.1111/ijd.13116.
20. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y., Dori-Bachash M., Leshem A., Mor U., Strahilevitz J., Moses A.E., Shapiro H., Yagel S., Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. Nature Medicine. 2019;25:1500–1504.
21. Vasiliki Lolou, Mihalis I. Panayiotidis. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. Fermentation. 2019;5(2):41.
22. Vaughn A.R., Notay M., Clark A.K., Sivamani R.K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. World J. Dermatol. 2017;6(4):52–58.
23. Wilantho A., Deekaew P., Srisuttayakorn C., Tongsim S., Somboonna N. Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males. PeerJ. 2017;21:5.
24. Zheng Y., Liang H., Li Z., Tang M., Song L. Skin microbiome in sensitive skin: The decrease of Staphylococcus epidermidis seems to be related to female lactic acid sting test sensitive skin. J Dermatol Sci. 2019;16:30387–30388. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.004.
25. Mukherjee S., Mitra R., Maitra A., Gupta S., Kumaran S., Chakraborty A., Majumder P.P. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. Sci Rep. 2016;27:360–362.
26. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2017;10:51–56.
27. Woo Y.R., Lee S.H., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics. J Clin Med. 2020;9:1–5.
28. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. Nat Commun. 2013;4:1431. DOI: 10.1038/ncomms2441.
29. Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Powles A., Hugerth L.W., Sweeney C., Kirby B., Engstrand L., Fry L. Investigation of the skin

- microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol.* 2019;28. DOI: 10.1111/bjd.17691.
30. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. DOI: 10.1038/nrmi-cro.2017.157.
 31. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., Pariente K., Segondy M., Burguiere A., Manuguer-ra J.C., Caro V., Eloit M. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One.* 2012;7(6):e38499. DOI: 10.1371/journal.pone.0038499.
 32. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Se- quencing Program, Kong H.H., Segre J.A. Biogeography and in- dividuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. DOI: 10.1038/nature13786.
 33. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of dou- blestranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014;(12):71. DOI: 10.1186/s12915-014-0071-7.
 34. Grice E.A. The intersection of microbiome and host at the skin in- terface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res.* 2015;25(10):1514–1520. DOI: 10.1101/gr.191320.115.
 35. Mori N., Kano M., Masuoka N. Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and intestinal conditions in healthy young female students. *Biosci. Microbiota Food. Health.* 2016;35(3):105– 112.
 36. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D., Moore I.N., Kieh M.D., Wil- liams K.W., Saleem A., Fontecilla N.M., Welch P.A., Darnell D.A., Barnhart L.A., Sun A.A., Uzel G., Datta S.K. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight.* 2018;3(9):120–608. DOI: 10.1172/jci.in- sight.120608.
 37. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic im- plications. *Bioessays.* 2016;38(11):1167–1176.
 38. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(378):46–80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
 39. Urban J., Fergus D.J., Savage A.M., Ehlers M., Menninger H.L., Dunn R.R., Horvath J.E. The effect of habitual and experimental an- tiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome. *PeerJ.* 2016;4:1605. DOI: 10.7717/peerj.1605.
 40. Stalder J.F., Fluhr J.W., Foster T., Glatz M., Proksch E. The emer- ging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical im- plication. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):357–364.
 41. Tanaka A., Cho O., Saito C. Comprehensive pyrosequencing analy- sis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol. Immunol.* 2016;60(8):521–526.
 42. Catinean A., Neag M.A., Muntean D.M., Bocsan I.C., Buzoianu A.D. An overview on the interplay between nutraceuticals and gut micro- biota. *Peer J.* 2018;6:e4465.
 43. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol.* 2016;5:73.
 44. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic derma- titis. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:33. DOI: 10.1186/2045-7022-4-33.
 45. Baldwin H.E., Bhatia N.D., Friedman A., Eng R.M., Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Har-mony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(1):12–18.
 46. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Acti- vity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2017;137:377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008.
 47. Zhou W., Spoto M., Hardy R., Guan C., Fleming E., Larson P.J., Brown J.S., Oh J. Host-Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin. *Cell.* 2020;180(3):454–470.
 48. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M.A. The Gut Micro- biome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol.* 2018;9:1459.
 49. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. М.: ПедиатрЪ; 2011. EDN: QMMLXP.
 50. Листопадова А., Кастрикина А., Корнева А., Завьялова А., За- мятина Ю. Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды. *Медицина: теория и практика.* 2023;1(8):47–53. DOI: 10.56871/MTP.2023.59.10.006.
 51. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., San- chez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T., Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2018–2047.
 52. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Acti- vity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2017;137:377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008.

REFERENCES

1. Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically altered skin. *Pharmacotherapy in dermatovenerology.* 2016;3:102–109. (In Russian).
2. Karyakina L.A., Kukushkina K.S., Karyakin A.S., Bogdanov Yu.A. Seborrheic dermatitis: the role of skin and intestinal microbiota. *Medicine: theory and practice.* 2020;4(1):95–101. (In Russian).
3. Adaskevich V.P. *Dermatovenerology. Management.* Moscow: Medi- cal literature; 2019. (In Russian).
4. Nelyubova O.I., Talnikova E.E., Morrison A.V. Skin microbiome and its role in normal and pathological conditions. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016;19(2):97. (In Russian).
5. An Q., Sun M., Qi R. Q., Zhang L., Zhai J. L., Hong Y. X., Song B., Chen H. D., Gao X. H. High *Staphylococcus epidermidis* Coloniza- tion and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Derma- titis. *Chin. Med. J.* 2017;130:1662–1669.
6. Bassetti M., Almirante B., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gournel- lis R., Grande I., Marini M.G., Balestrieri M. The interplay between acute bacterial skin and skin structure infections and depression: a vicious circle of major clinical importance. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(2):155–165.



7. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8:16.
8. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-lan Ng, Conlan S., Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):31. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
9. Chang H.W., Yan D., Singh R., Liu J., Lu X., Ucmak D., Lee K., Affifi L., Fadrosch D., Leech J., Vasquez K.S., Lowe M.M., Rosenblum M.D., Scharschmidt T.C., Lynch S.V., Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1):154.
10. Lescheid D.W. Probiotics as regulators of inflammation: A review. *Funct. Foods Heal. Dis.* 2018;4:299.
11. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
12. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., Young A.C., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Wolfberg T.G., Turner M.L., Segre J.A. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–1050. DOI: 10.1101/gr.075549.107.
13. Nikonov E.L., Gurevich K.T. Microbiota of various loci of the body. Skin microbiota. Scientific report. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2017. (In Russian).
14. Rakhmatov T.P., Rakhmatov A.B., Kurbanova N.K. Narnic therapy of chronic dermatoses associated with skin infections. *Dermatovenerology and aesthetic medicine.* 2019;3(43):156. (In Russian).
15. Silina L.V., Bibicheva T.V., Myatenko N.I., Pereverzeva I.V. Structure, functions and significance of the skin microbiome in normal and pathological conditions. Breast cancer. *Dermatovenerology.* 2018;8(2):92–96. (In Russian).
16. Sugita T., Yanazaki T., Makimura K. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astro-nauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol.* 2016;14:1–21.
17. Park J.U., Oh B., Lee J.P., Choi M.H., Lee M.J., Kim B.S. Influence of Microbiota on Diabetic Foot Wound in Comparison with Adjacent Normal Skin Based on the Clinical Features. *Biomed Res Int.* 2019;19:745–923.
18. Pammi M., O'Brien J.I., Ajami N.I., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.F. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *Plos One.* 2017;12(4):176–669. DOI: 10.1371/journal.pone.0176669.
19. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., KrupalijaFazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):494–504. DOI: 10.1111/ijd.13116.
20. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y., Dori-Bachash M., Leshem A., Mor U., Strahilevitz J., Moses A.E., Shapiro H., Yagel S., Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature Medicine.* 2019;25:1500–1504.
21. Vasiliki Lolou, Mihalís I. Panayiotidis. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation.* 2019;5(2):41.
22. Vaughn A.R., Notay M., Clark A.K., Sivamani R.K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J. Dermatol.* 2017;6(4):52–58.
23. Wilantho A., Deekaew P., Srisuttiyakorn C., Tongsima S., Somboonna N. Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males. *PeerJ.* 2017;21:5.
24. Zheng Y., Liang H., Li Z., Tang M., Song L. Skin microbiome in sensitive skin: The decrease of *Staphylococcus epidermidis* seems to be related to female lactic acid sting test sensitive skin. *J Dermatol Sci.* 2019;16:30387–30388. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.004.
25. Mukherjee S., Mitra R., Maitra A., Gupta S., Kumaran S., Chakraborty A., Majumder P.P. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep.* 2016;27:360–362.
26. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017;10:51–56.
27. Woo Y.R., Lee S.H., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9:1–5.
28. Nakatsuji T., Chiang H.I., Jiang S.B., Nagarajan H., Zengler K., Gallo R.L. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431. DOI: 10.1038/ncomms2441.
29. Prast-Nielsen S., Tobin A.M., Adamzik K., Powles A., Hugerth L.W., Sweeney C., Kirby B., Engstrand L., Fry L. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol.* 2019;28. DOI: 10.1111/bjd.17691.
30. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
31. Foulongne V., Sauvage V., Hebert C., Dereure O., Cheval J., Gouilh M.A., Pariente K., Segondy M., Burguiere A., Manuguerra J.-C., Caro V., Eloit M. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One.* 2012;7(6):e38499. DOI: 10.1371/journal.pone.0038499.
32. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Kong H.H., Segre J.A. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. DOI: 10.1038/nature13786.
33. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Zhou Y., Sodergren E., Storch G.A., Weinstock G.M. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol.* 2014;12:71. DOI: 10.1186/s12915-014-0071-7.
34. Grice E.A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res.* 2015;25(10):1514–1520. DOI: 10.1101/gr.191320.115.
35. Mori N., Kano M., Masuoka N. Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and intestinal conditions in healthy young female students. *Biosci. Microbiota Food. Health.* 2016;35(3):105–112.

36. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D., Moore I.N., Kieh M.D., Williams K.W., Saleem A., Fontecilla N.M., Welch P.A., Darnell D.A., Barnhart L.A., Sun A.A., Uzel G., Datta S.K. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):120–608. DOI: 10.1172/jci.insight.120608.
37. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167–1176.
38. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med*. 2017;9(378):46–80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
39. Urban J., Fergus D.J., Savage A.M., Ehlers M., Menninger H.L., Dunn R.R., Horvath J.E. The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome. *PeerJ*. 2016;4:1605. DOI: 10.7717/peerj.1605.
40. Stalder J.F., Fluhr J.W., Foster T., Glatz M., Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):357–364.
41. Tanaka A., Cho O., Saito C. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol. Immunol*. 2016;60(8):521–526.
42. Catinean A., Neag M.A., Muntean D.M., Bocsan I.C., Buzoianu A.D. An overview on the interplay between nutraceuticals and gut microbiota. *Peer J*. 2018;6:e4465.
43. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol*. 2016;5:73.
44. Salava A., Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:33. DOI: 10.1186/2045-7022-4-33.
45. Baldwin H.E., Bhatia N.D., Friedman A., Eng R.M., Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):12–18.
46. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017;137:377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008.
47. Zhou W., Spoto M., Hardy R., Guan C., Fleming E., Larson P.J., Brown J.S., Oh J. Host-Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin. *Cell*. 2020;180(3):454–470.
48. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M.A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol*. 2018;9:1459.
49. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Altunin V.V. et al. Allergy in children: from theory to practice. Moscow: *Pediatr*; 2011. (In Russian). EDN: QMMLXP.
50. Listopadova A., Kastrikin A., Korneva A., Zavyalova A., Zamyatina Yu. Features of the microbiome in children with atopic dermatitis at different age periods. *Medicine: Theory and Practice*. 2023;1(8):47–53. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2023.59.10.006.
51. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2018–2047.
52. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2017;137:377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008.

УДК 616.1+616.24+617.54+66.081.6+613.2.099+620.266.1+616-053.2-053.8

DOI: 10.56871/RBR.2025.27.33.010

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Юрий Станиславович Александрович¹, Алексей Борисович Наумов¹,
Мария Тимуровна Рысаева¹, Константин Викторович Пшениснов¹,
Виталий Анварович Казиахмедов¹, Илья Евгеньевич Горбунов¹, Лия Олеговна Киселева²

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

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

Контактная информация: Константин Викторович Пшениснов — д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-5296> SPIN: 8423-4294

Для цитирования: Александрович Ю.С., Наумов А.Б., Рысаева М.Т., Пшениснов К.В., Казиахмедов В.А., Горбунов И.Е., Киселева Л.О. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в клинической практике: обзор литературы. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):93–103. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.27.33.010>

Поступила: 01.04.2025

Одобрена: 22.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) — метод поддержания адекватного сердечного выброса, оксигенации и газообмена у пациентов с явлениями рефрактерного шока и декомпенсированной дыхательной недостаточности, когда другие методы лечения оказываются неэффективными. В публикации представлены исторические сведения и обзор современных исследований, посвященных применению ЭКМО у взрослых и детей, находящихся в критическом состоянии. Продемонстрировано, что за последнее десятилетие частота применения ЭКМО значительно возросла, что позволило существенно улучшить результаты лечения, однако основным ограничивающим фактором являются сроки инициации и длительность операции, поскольку при подключении ЭКМО на поздних стадиях заболевания вероятность неудач значительно возрастает. Указано, что использование вено-артерио-венозной ЭКМО наиболее эффективно при лечении критической дыхательной недостаточности, ассоциированной с кардиогенным шоком или терминальной стадией заболевания легких. Отражено, что основные осложнения ЭКМО включают повреждение артерии, синдром сдавления, инфицирование, инсульт, острое повреждение почек, кровотечение и необходимость переливания крови. Отмечено, что применение центрального подключения ВА-ЭКМО в кардиохирургии ассоциировано с большей внутрибольничной смертностью. Установлено, что применение левосимендана способствовало более быстрому и гладкому отлучению от респиратора и улучшению выживаемости пациентов с кардиогенным или посткардиотомным шоком. Особое внимание уделено использованию ЭКМО в токсикологии, акушерстве и педиатрической практике. Представлены данные о высокой эффективности использования ЭКМО у взрослых и детей с острыми отравлениями кортикотропными токсикантами, что свидетельствует о необходимости более широкого применения данной методики у пациентов токсикологического профиля, особенно на ранних стадиях, когда имеют место признаки синдрома малого сердечного выброса и кардиогенного шока. Указаны результаты исследований, свидетельствующие о безопасности и достаточной эффективности применения ЭКМО во время беременности при ее использовании в условиях специализированного центра, максимальные показатели выживаемости у беременных отмечены при использовании ЭКМО по «кардиальным» показаниям.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, экстракорпоральное поддержание жизни, шок, отравления, исходы, педиатрия, взрослые

DOI: 10.56871/RBR.2025.27.33.010

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN CLINICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

© Yuri S. Aleksandrovich¹, Alexey B. Naumov¹, Maria T. Rysaeva¹,
Konstantin V. Pshenisnov¹, Vitaliy A. Kaziakhmedov¹, Ilya E. Gorbunov¹, Liya O. Kiseleva²

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

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

Contact information: Konstantin V. Pshenisnov — Doctor of Medical Sciences, Professor of anesthesiology and intensive care and emergency pediatrics FP and FPE. E-mail: Psh_K@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-5296> SPIN: 8423-4294

For citation: Aleksandrovich YuS, Naumov AB, Rysaeva MT, Pshenisnov KV, Kaziakhmedov VA, Gorbunov IE, Kiseleva LO. Extracorporeal membrane oxygenation in clinical practice: literature review. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):93–103. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.27.33.010>

Received: 01.04.2025

Revised: 22.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a method of maintaining adequate cardiac output, oxygenation and gas exchange in patients with refractory shock and decompensated respiratory failure, when other treatments are ineffective. The publication provides historical information and an overview of modern research on the use of ECMO in adults and children in critical condition. It has been demonstrated that over the past decade, the frequency of ECMO use has increased significantly, which has significantly improved treatment outcomes, however, the main limiting factor is the timing of initiation and the duration of the operation, since when ECMO is connected in the later stages of the disease, the likelihood of failure increases significantly. It is indicated that the use of veno-arterio-venous ECMO is most effective in the treatment of critical respiratory failure associated with cardiogenic shock or end-stage lung disease. It is reflected that the main complications of ECMO include artery damage, compression syndrome, infection, stroke, acute kidney injury, bleeding and the need for blood transfusion. Marked, that the use of a central VA-ECMO connection in cardiac surgery is associated with greater in-hospital mortality. It was found that the use of levosimendan contributed to faster and smoother weaning from a respirator and improved survival of patients with cardiogenic or postcardiotomy shock. Particular attention is paid to the use of ECMO in toxicology, obstetrics and pediatric practice. Data on the high effectiveness of ECMO use in adults and children with acute poisoning with corticotropic toxicants are presented, which indicates the need for wider use of this technique in patients with a toxicological profile, especially in the early stages when there are signs of small cardiac output syndrome and cardiogenic shock. The results of studies indicating the safety and sufficient effectiveness of ECMO use during pregnancy when used in a specialized center are indicated, the maximum survival rates in pregnant women were noted when using ECMO for cardiac indications.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation, extracorporeal life support, shock, poisoning, outcome, pediatric, adult



ВВЕДЕНИЕ

История экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) берет свое начало еще в XVII веке. В 1693 г. Жан Батист Дени провел первые эксперименты по перекрестному переливанию крови человеку от ягненка, чтобы определить, может ли живая кровь передаваться между двумя видами.

Известный британский врач-анестезиолог, доктор медицины Бенджамин Уорд Ричардсон в 1860 г. проводил эксперименты на животных, насыщая кровь кислородом и вводя ее в правое сердце, чтобы создать искусственное кровообращение. Результаты были многообещающими, однако из-за отсутствия антикоагуляции их нельзя было использовать в клинической практике.

По этому поводу Б.У. Ричардсон писал: «Я делаю вывод, что реанимация [и искусственное кровообращение] ... является возможным процессом, и что он требует только времени, эксперимента и терпения для своего развития доказуемого факта современной науки».

В 1920-х годах советский ученый-экспериментатор, профессор Сергей Сергеевич Брюхоненко и его коллеги разработали систему тотальной перфузии организма, получившую название «автожектор» с использованием легких животных-доноров для насыщения крови кислородом, а позже и пузырькового оксигенатора для проведения успешных экспериментов на животных с выключением сердца из кровотока.

В 1931 г. хирург Джон Гиббон красноречиво описал муки и страдания, которые он испытал из-за потери молодой женщины, умершей от тромбоза легочной артерии. «В течение той долгой ночи, беспомощно наблюдая, как пациентка борется за жизнь, пока ее кровь становилась темнее... мне, естественно, пришла в голову мысль, что, если бы можно было непрерывно удалять часть голубой крови... насыщать эту кровь кислородом... а затем непрерывно вводить теперь уже красную кровь обратно в артерии пациентки, мы могли бы спасти ей жизнь».

Именно это событие стало отправной точкой для дальнейшего развития экстракорпоральной оксигенации. В 1930-х годах Д. Гиббон разработал отдельно стоящий роликовый насос для экстракорпоральной поддержки, а весь аппарат искусственного кровообращения был размером с маленькое пианино, который создавал тонкие пленки дезоксигенированной крови, проходящие через экран с последующим их насыщением кислородом. Прошло 22 года, прежде чем доктор Гиббон смог использовать устройство в операционной.

Шестого мая 1953 г. он провел первую успешную экстракорпоральную ассистированную коррекцию дефекта межпредсердной перегородки у 18-летней Сесилии Баволек [1–4].

В 1975 г. доктор Бартлетт, применив ЭКМО, успешно вылечил первого младенца — маленькую девочку, которую медсестры назвали Эсперанса, что означает «Надежда».

Пять лет спустя проект неонатальной ЭКМО переехал с доктором Бартлеттом из Калифорнийского университета в Ирвайне в Мичиганский университет, где опыт постепенно

увеличивался с нескольких пациентов в год до нескольких случаев в месяц. Он стандартизировал технику и экспортировал свои идеи по всему миру [5].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация сегодня — метод поддержания жизни и восстановления функций организма, когда другие терапевтические стратегии оказываются неэффективными, как у взрослых, так и у детей [6–8]. Она широко используется в детской кардиохирургии и токсикологии, когда развиваются тяжелая системная гипоксия, синдром малого сердечного выброса, рефрактерный кардиогенный шок и острое почечное повреждение [9]. Веноартериальная ЭКМО (ВА-ЭКМО) стала стандартом лечения истинного кардиогенного шока и полиорганной недостаточности [10].

Наиболее частые показания для ВА-ЭКМО — острый инфаркт миокарда (34,8%), декомпенсированная сердечная недостаточность (30,3%) и остановка сердца (10,2%). ВА-ЭКМО использовалась во время сердечно-легочной реанимации в 26,6% случаев, 48% из которых были связаны с остановкой сердца. Осложнения включали повреждение артерии (3,7%), синдром сдавления (4,1%), инфицирование (1,2%), инсульт (14,8%), острое повреждение почек (52,5%), кровотечение в месте доступа (16%) и необходимость переливания крови (83,2%). Гиперлактатемия и наличие тяжелой полиорганной недостаточности были независимо ассоциированы с неблагоприятным исходом [11].

Анализ эффективности применения вено-артерио-венозной ЭКМО, которая применяется как стратегия спасения у пациентов с критической дыхательной недостаточностью в сочетании с рефрактерным шоком, продемонстрировал, что она наиболее эффективна при лечении критической дыхательной недостаточности, ассоциированной с кардиогенным шоком или терминальной стадией заболевания легких, однако при септическом шоке она не оказывает существенного влияния на исход [12].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

Самыми распространенными показаниями для центрального и периферического подключения ВА-ЭКМО в кардиохирургии являются неудачи при отключении от аппарата искусственного кровообращения (38%) и развитие декомпенсированной сердечной недостаточности после отключения искусственного кровообращения (48%). Внутрибольничная 30-дневная летальность в общей популяции составила 66,6%. У пациентов, где применяли периферическую ВА-ЭКМО, она была ниже по сравнению с центральным подключением. Применение центрального подключения ВА-ЭКМО было ассоциировано с большей внутрибольничной смертностью [13].

Анализ применения ВА-ЭКМО в качестве терапии спасения при рефрактерном кардиогенном шоке установил, что средняя продолжительность операции составила 4 дня, а лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 15 дней. Общая 30-дневная выживаемость у пациентов,

включенных в исследование, составила 69,6%, а годовая — 59,8%. Для пациентов, которые были отлучены от ВА-ЭКМО, 30-дневная выживаемость составила 100%, а однолетняя выживаемость — 92,9%. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах применения ВА-ЭКМО у пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком [14].

ВА-ЭКМО обеспечивает временную систему поддержки для пациентов с кардиогенным шоком, рефрактерным к традиционной медицинской терапии. Сообщалось, что левосимендан может облегчить отлучение от ВА-ЭКМО и улучшить выживаемость. Основной целью этого обзора было изучить влияние использования левосимендана на отлучение от ВА-ЭКМО и смертность у пациентов в критическом состоянии на ВА-ЭКМО.

Группой авторов предпринята попытка оценки эффективности применения левосимендана на фоне ЭКМО. Было отобрано семь обсервационных исследований, включающих 630 пациентов, более половины пациентов перенесли операции на сердце. Длительность ВА-ЭКМО варьировала от четырех до двенадцати дней. Установлено, что использование левосимендана было значимо связано с успешным отлучением от ИВЛ по сравнению с контролем. Для изучения выживаемости в метаанализе учтены шесть исследований (n=617), включающих 326 пациентов в группе левосимендана и 291 в группе сравнения. Полученные результаты продемонстрировали значительно более высокую выживаемость в группе левосимендана — 95%. Авторы пришли к выводу, что применение левосимендана способствовало более быстрому и гладкому отлучению от респиратора и улучшению выживаемости пациентов с кардиогенным или посткардиотомным шоком [15].

Относительно недавно был описан случай применения ЭКМО для купирования кардиогенного шока, вызванного узловой эктопической тахикардией (Jet-тахикардии) у трехмесячной, ранее здоровой девочки. Медикаментозная и электрическая кардиоверсия, а также чреспищеводная стимуляция оказались безуспешными, по данным эхокардиографии были выявлены дилатация предсердий и выраженная систолическая дисфункция левого желудочка. Примерно через 8 часов после поступления была начата ВА-ЭКМО, что позволило успешно провести лечение амиодароном. Продолжительность ЭКМО составила шесть дней с полным восстановлением сократительной способности сердца без каких-либо осложнений и негативных последствий [16].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ТОКСИКОЛОГИИ

При ретроспективном анализе частоты применения ЭКМО при отравлениях в США установлено, что за последние десятилетия данный метод лечения, как у взрослых, так и у детей, стал использоваться более широко — прирост с 2008 г. практически на 100%, при этом общая выживаемость составила 70%. Риск летального исхода при использовании ЭКМО наиболее высок при отравлении гематотоксичными соединениями, влияющими на метаболизм [17, 18].

Пациенты, у которых ВА-ЭКМО применяли при рефрактерном шоке или остановке сердца из-за отравления, имеют более низкую смертность по сравнению с теми, кто получает ВА-ЭКМО по показаниям, не связанным с отравлением. Отравленные пациенты, прошедшие лечение с помощью ЭКМО, имеют более низкую смертность по сравнению с теми, кто лечился без ЭКМО с аналогичной тяжестью заболевания и после скорректированных анализов, независимо от типа приема пищи [18].

В одной из публикаций продемонстрирован опыт успешного применения ВА-ЭКМО у 104 пациентов молодого возраста с тяжелыми отравлениями и явлениями кардиогенного шока. В 47,1% случаев кардиоваскулярная дисфункция развилась при употреблении кардиотоксических препаратов, 8,7% пациентов употребляли опиаты. У всех пациентов до подключения к аппарату ЭКМО были неоднократно зарегистрированы остановки сердца, однако уже спустя двадцать четыре часа после инициации ЭКМО была отмечена отчетливая положительная динамика — регрессирование гемодинамических нарушений и нормализация показателей кислотно-основного состояния крови. В 52,9% случаев установлен благоприятный исход заболевания, из них у 47% пациентов до подключения ВА-ЭКМО были эпизоды остановки сердца [19].

При анализе реестра экстракорпоральной поддержки жизнедеятельности с 2003 по 2019 гг. выявлено 86 случаев острого отравления. Средний возраст пациентов составил 12,0 лет, 52,9% были женского пола. ВА-ЭКМО использовалась чаще, чем вено-венозная ЭКМО (ВВ-ЭКМО), ее использование значительно возросло в течение периода исследования. Бимодальное распределение поддержки ЭКМО наблюдалось среди двух возрастных групп: до трех лет (n=34) и 13–17 лет (n=41). Показатели гемодинамики и метаболизма при использовании ЭКМО улучшились у всех пациентов [20].

Описаны случаи успешного применения ВА-ЭКМО при отравлении метформином и тразодоном в высоких дозах, амлодипином и кандесартаном, листьями тиса, при ингаляционном отравлении бромом, производными бензола и др. [21–24].

Аналогичные результаты лечения с использованием ЭКМО были получены отечественными авторами при комбинированном отравлении метадоном и алкоголем тяжелой степени. Использование ЭКМО в данных ситуациях может стать перспективной терапевтической стратегией, способствующей снижению летальности [25].

Представлены результаты применения ВА-ЭКМО/ЭКМО-СЛР (сердечно-легочная реанимация) у 32 пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком (n=25) или остановкой сердечной деятельности (n=7), вызванными острым лекарственным отравлением. Двадцать шесть (81,2%) пациентов были успешно отлучены от ВА-ЭКМО, средняя продолжительность операции составила $2,9 \pm 1,3$ дня. Общая выживаемость до выписки из больницы составила 78,1%, все пациенты были выписаны с хорошим неврологическим статусом [26].

Установлено, что выживаемость пациентов коррелирует со сроками госпитализации и инициации ВА-ЭКМО, которая

намного выше при максимально раннем применении ВА-ЭКМО [27].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с острыми отравлениями частота осложнений и летальность при использовании ЭКМО существенно ниже по сравнению с другими категориями пациентов, у которых имелись иные показания [27–29].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

В ретроспективном анализе, посвященном оценке эффективности применения ЭКМО при менингококцемии у взрослых и детей, установлено, что общая выживаемость до выписки из стационара составила 46,7%, при этом максимальная была при использовании ВВ-ЭКМО при критической дыхательной недостаточности, составив 85,7%. Выживаемость при применении ВА-ЭКМО у пациентов с заболеваниями легких была намного ниже — 32,4%. При использовании ВА-ЭКМО по «кардиальным» показаниям выживаемость достигла 60,9%. При экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации показатели выживаемости были минимальными (14,3%). Наиболее частыми осложнениями были расстройства гемостаза, которые имели место у 43,4% пациентов, однако они не оказывали влияния на показатели смертности. Наличие неврологических осложнений было ассоциировано с увеличением смертности. Авторы полагают, что ЭКМО может использоваться в качестве спасательной терапии у детей с менингококцемией и рефрактерной сердечно-легочной недостаточностью. Оптимальные результаты лечения были получены при ВВ-ЭКМО при гипоксемической дыхательной недостаточности. ВА-ЭКМО была наиболее эффективна при ее использовании по кардиальным показаниям [30].

Описаны случаи применения ЭКМО при тяжелой вирусной пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Авторы отмечают, что востребованность ЭКМО в инфекционном стационаре в периоды сезонной эпидемической заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями может составлять от 0,01 до 1,6% числа госпитализированных пациентов [31]. В 2021 г. опубликован случай применения ЭКМО в комплексной терапии септического шока у пациентки с тяжелым поражением легких, вызванным COVID-19 [32].

При оценке результатов лечения острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2 с использованием ЭКМО, установлено, что у выживших пациентов отмечался меньший временной интервал от начала заболевания и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) до инициации ЭКМО. Летальность составила 82,4% [33].

Наличие тахикардии у пациентов с COVID-19 при проведении ВВ-ЭКМО не исключает вегетативного дисбаланса с существенным преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) над симпатическим, что достоверно ассоциировано с неблагоприятным исходом [34].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В систематическом обзоре продемонстрировано, что ВВ-ЭКМО у беременных, рожениц и родильниц может спасти пять из шести матерей, выживаемость составляет более 80%. В то же время показатели внутриутробной гибели плода стали в два раза выше, а неблагоприятные исходы составили примерно одну треть (выживаемость плода составила около 67,9%) [35]. Ряд авторов полагает, что применение ЭКМО во время беременности безопасно и, как правило, дает удовлетворительные результаты, если проводится в специализированном центре [36, 37]. Самым частым осложнением ЭКМО для матери было кровотечение, которое возникало в 37,2% случаев [37]. Максимальные показатели выживаемости были отмечены при использовании ЭКМО по «кардиальным» показаниям [38].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В период с 1990-х по 2020 год наблюдается устойчивый рост частоты случаев экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации у детей, которая при первичной остановке сердца использовалась более чем в 70% случаев. Общая выживаемость составила 46%, а выживание с благоприятным неврологическим исходом отмечено в 30%, что свидетельствует о высокой эффективности данного метода терапии [39].

ЭКМО у детей активно применяется у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Основными показаниями являются дыхательная недостаточность (46%), сочетанная кардиореспираторная (28%) и сердечная недостаточность (25%). ВВ-ЭКМО использовалась у 45% пациентов, а 53% пациентов были переведены на ВА-ЭКМО. Выживаемость до подключения ЭКМО составила 52% (62/118) при онкологических заболеваниях и 64% (20/31) у пациентов, перенесших трансплантацию гематопозитических клеток, а выживаемость до выписки из стационара — 36% (43/118) и 42% (13/31) соответственно. Необходимость проведения экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации была ассоциирована с увеличением вероятности летальных исходов [40].

Одним из показаний для проведения ЭКМО у детей является периоперационный период при трансплантации печени. Установлено, что медиана времени от момента трансплантации печени до инициации ЭКМО составила 5 дней (0,0–12,3), а средняя продолжительность — один день. Продemonстрировано, что при инициации ЭКМО в течение одного дня после трансплантации печени выживаемость была статистически значимо выше. При увеличении времени от момента трансплантации печени до начала ЭКМО вероятность летального исхода существенно возрастала. Общая выживаемость во всей популяции пациентов составила 55,9%. Полученные обнадеживающие результаты позволяют утверждать, что ЭКМО следует рассматривать как приемлемый вариант лечения

потенциально обратимой рефрактерной дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности у детей после трансплантации печени [41].

В ряде работ, включая и клинические случаи, представлены несомненные доказательства эффективности использования ЭКМО для купирования рефрактерной гипоксемии и кардиогенного шока при острых отравлениях у детей, что позволяет уменьшить вероятность летальных случаев до 32% пациентов. Факторами риска фатального исхода являются использование ингаляционного оксида азота, более низкий уровень pH артериальной крови, выраженная гиперкапния до инициации ЭКМО и необходимость в назначении инотропных и вазопрессорных препаратов во время операции [42]. Опубликован случай успешного применения ЭКМО при тяжелой передозировке блокаторами кальциевых каналов у 12-летней девочки с полным выздоровлением [43].

Использование ЭКМО при лечении сепсиса и септического шока у детей остается спорным. Результаты существенно различаются в зависимости от возраста, клинической картины и идентифицированного возбудителя.

Новорожденные и дети с септической кардиомиопатией имеют более оптимистичные результаты [44]. Общая выживаемость детей с сепсисом, у которых применяли ЭКМО, составила 59%, при этом у новорожденных она достигла 73% [45].

Риск смерти наиболее высок при наличии смешанной вирусной инфекции, в то время как никакой разницы в смертности пациентов с полимикробными бактериальными пневмониями выявлено не было. У пациентов с инфекциями, вызванными респираторно-синцитиальным вирусом и SARS-CoV-2 наблюдалась более высокая смертность [46]. В то же время опубликован случай успешного применения ЭКМО у восьмилетней девочки с положительным тестом на SARS-CoV-2 и тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью, который завершился полным выздоровлением. Длительность ВВ-ЭКМО составила 14, а инвазивной ИВЛ — 20 дней [47].

При использовании периферической канюляции у детей с сепсисом и септическим шоком общая выживаемость составила 71%, дожили до выписки из стационара 68% детей. Выживаемость в стационаре составила 80% для ВВ-ЭКМО и 62% — для ВА-ЭКМО. 60% детей были живы при долгосрочном наблюдении. Факторами риска смерти пациента в стационаре были высокий уровень β -лактата и креатинина в плазме крови при поступлении [48].

Одной из областей применения ЭКМО является оказание помощи новорожденным детям с декомпенсированной гипоксемической дыхательной недостаточностью, нуждающимся в межгоспитальной эвакуации, что позволяет существенно улучшить исходы лечения [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракорпоральная мембранная оксигенация — перспективный метод поддержания адекватного сердечного выброса, оксигенации и газообмена при первичной остановке крово-

обращения, шоке различного генеза и рефрактерной дыхательной недостаточности, который может использоваться как во взрослой, так и в педиатрической практике. Обязательным условием успешного применения данной терапевтической стратегии является ее использование на ранних сроках заболевания, когда отсутствуют признаки вторичного необратимого повреждения внутренних органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlett R.H. Extracorporeal Life Support: Gibbon fulfilled. *J Am Coll Surg.* 2014;218:317–327.
2. Richardson B.W. An inquiry into the possibility of restoring the life of warm blooded animals in certain cases where the respiration, circulation and the ordinary manifestations of organic motion are exhausted or have ceased. *Proceedings of the Royal Society of London.* 1865;13:358–371.
3. Konstantinov I., Alexi-Meshkishvili V. Sergei S. Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion. *Ann Thoracic Surg.* 2000;69:962–6.
4. Lillehei C.W. History of the development of extracorporeal circulation, in Arensman R.M., Cornish J.D., eds. *Extracorporeal Life Support in Critical Care* (1st edition), Boston: Blackwell Publications; 1993.
5. Bartlett R.H. Esperanza. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1985;31:723–735.
6. Conti E., Cascio N.D., Paluan P., Racca G., Longhitano Y., Savioli G., Tesaro M., Leo R., Racca F., Zanza C. Pregnancy Arrhythmias: Management in the Emergency Department and Critical Care. *J Clin Med.* 2024;13(4):1095. DOI: 10.3390/jcm13041095.



7. Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., Марченко С.П. и др. Оценка эффективности реанимационных мероприятий с использованием ЭКМО в модели острой гипоксической остановки кровообращения у свиней (экспериментальное исследование). *Педиатр.* 2014;5(4):20–26.
8. Мальцева О.С., Пшениснов К.В., Шелухин Д.А., Наумов А.Б., Марченко С.П., Яковлев А.В., Тризна Е.В., Дембицкая Е.О. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в педиатрии и неонатологии. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(4):108–114.
9. Romenskaya T., Longhitano Y., Mahajan A., Savioli G., Voza A., Tesauro M., Zanza C. Extra-Corporeal Membrane Oxygenation in Pregnancy. *J Clin Med.* 2024;13(6):1634. DOI: 10.3390/jcm13061634.
10. Alexander P.M.A., Bembea M.M., Cashen K., Cheifetz I.M., Dalton H.J., Himebauch A.S., Karam O., Moynihan K.M., Nellis M.E., Ozment C., Raman L., Rintoul N.E., Said A.S., Saini A., Steiner M.E., Thiagarajan R.R., Watt K., Willems A., Zantek N.D., Barbaro R.P., Steffen K., Vogel A.M., Almond C., Anders M.M., Annich G.M., Brandão L.R., Chandler W., Delaney M., DiGeronimo R., Emani S., Gadepalli S.K., Garcia A.V., Haileselassie B., Hyslop R., Kneyber M.C.J., Baumann Kreuziger L., Le J., Loftis L., McMichael A.B.V., McMullan D.M., Monagle P., Nicol K., Paden M.L., Patregnani J., Priest J., Raffini L., Ryerson L.M., Sloan S.R., Teruya J., Yates A.R., Gehred A., Lyman E., Muszynski J.A. Pediatric ECMO Anticoagulation Collaborative (PEACE), in collaboration with the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network, the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric ECMO subgroup of PALISI and the Extracorporeal Life Support Organization (PediECMO). Executive Summary: The Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation Collaborative (PEACE) Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2024;25(7):643–675. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003480.
11. Fadel R.A., Almajed M.R., Parsons A., Kalsi J., Shadid M., Maki M., Alqarqaz M., Aronow H., Cowger J., Fuller B., Frisoli T., Grafton G., Kim H., Jones C., Koenig G., Khandelwal A., Neme H., O'Neill B., Tanaka D., Williams C., Villablanca P., O'Neill W., Alaswad K., Basir M.B. Feasibility and Outcomes of a Cardiovascular Medicine Inclusive Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Service. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2024;3(6):101359. DOI: 10.1016/j.jscv.2024.101359.
12. Li Y., Li X.Y., Tang X., Wang R., Zhang C.Y., Wang S.Q., Yuan X., Wang L., Tong Z.H., Sun B. Application of veno-arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation in patients with critical respiratory failure combined with refractory shock. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2023;46(6):565–571. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221008-00803.
13. Mariscalco G., Salsano A., Fiore A., Dalén M., Ruggieri V.G., Saeed D., Jónsson K., Gatti G., Zipfel S., Dell'Aquila A.M., Perrotti A., Loforte A., Livi U., Pol M., Spadaccio C., Pettinari M., Ragnarsson S., Alkamees K., El-Dean Z., Bounader K., Biancari F. PC-ECMO group. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(5):1207–1216.e44. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.078.
14. Ali J.M., Vuylsteke A., Fowles J.A., Pettit S., Salaunkey K., Bhagra S., Lewis C., Parameshwar J., Kydd A., Patvardhan C., Jones N., Rubino A., Abu-Omar Y., Sudarshan C., Tsui S., Catarino P., Jenkins D.P., Berman M. Transfer of Patients With Cardiogenic Shock Using Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(2):374–382. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.05.012.
15. Rajsic S., Tremblé B., Jadic D., Breitkopf R., Oberleitner C., Popovic Krneta M., Bukumiric Z. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: a meta-analysis of mortality and complications. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):93. DOI: 10.1186/s13613-022-01067-9.
16. Mudry J., Starr J.P., Batra A., Kelly R.B. Timely Use of Venous-Arterial ECMO to Treat Congenital Pediatric Junctional Ectopic Tachycardia: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211034045. DOI: 10.1177/23247096211034045.
17. Cole J.B., Olives T.D., Ulici A., Litell J.M., Bangh S.A., Arens A.M., Puskarich M.A., Prekker M.E. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Poisonings Reported to U.S. Poison Centers from 2000 to 2018: An Analysis of the National Poison Data System. *Crit Care Med.* 2020;48(8):1111–1119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004401.
18. Upchurch C., Blumenberg A., Brodie D., MacLaren G., Zakhary B., Hendrickson R.G. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(10):877–887. DOI: 10.1080/15563650.2021.1945082.
19. Weiner L., Mazzeffi M.A., Hines E.Q., Gordon D., Herr D.L., Kim H.K. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(7):705–710. DOI: 10.1080/15563650.2019.1676896.
20. Di Nardo M., Alunni Fegatelli D., Marano M., Danoff J., Kim H.K. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acutely Poisoned Pediatric Patients in United States: A Retrospective Analysis of the Extracorporeal Life Support Registry From 2003 to 2019. *Crit Care Med.* 2022;50(4):655–664. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005436.
21. Ives Tallman C., Zhang Y., Black N., Lynch K., Fayed M., Armenian P. Refractory vasodilatory shock secondary to metformin overdose supported with VA ECMO. *Toxicol Rep.* 2021;9:64–67. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.12.010.
22. Yusuke M., Hidetoshi Y., Yusuke T., Koji I., Masahito T., Susumu Y., Takayuki O. Intoxication with massive doses of amlodipine and candesartan requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Acute Med Surg.* 2023;10(1):e878. DOI: 10.1002/ams2.878.
23. Yu D., Xiaolin Z., Lei P., Feng L., Lin Z., Jie S. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Toxic Inhalations: Case Reports and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:745555. DOI: 10.3389/fmed.2021.745555.
24. Schreiber N., Manninger M., Pätzold S., Reisinger A.C., Hatzl S., Hackl G., Högenauer C., Eller P. Cardiogenic shock due to yew poisoning rescued by VA-ECMO: case report and literature review. *Channels (Austin).* 2022;16(1):167–172. DOI: 10.1080/19336950.2022.2104886.

25. Поцхверия М.М., Белова М.В., Симонова А.Ю., Алиев Э.З., Астамирова А.А., Косолапов Д.А., Ткешелашвили Т.Т., Воробьева А.Г. Новые подходы к терапии кардиотоксического эффекта при отравлении метадоном (клинические случаи). *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2024;4:27–40.
26. Pozzi M., Buzzi R., Hayek A., Portran P., Schweizer R., Fellahi J.L., Armoiry X., Flagiello M., Grinberg D., Obadia J.F. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for drug intoxications: A single center, 14-year experience. *J Card Surg*. 2022;37(6):1512–1519. DOI: 10.1111/jocs.16456.
27. Duburcq T., Goutay J., Preau S., Mugnier A., Rousse N., Mousa M.D., Vincentelli A., Cuny J., Parmentier-Decrucq E., Poissy J. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Drug Intoxication: A Retrospective Comparison of Survivors and Nonsurvivors. *ASAIO J*. 2022;68(7):907–913. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001583.
28. Zaki H.A., Yigit Y., Elgassim M., Shaban E.E., Shaban A., Lloyd S.A., Mohamed MSE., Azad A.M. A Systematic Review and Meta-analysis Unveiling the Pivotal Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Drug Overdose Treatment Optimization. *Bull Emerg Trauma*. 2024;12(3):103–110. DOI: 10.30476/beat.2024.102203.1503.
29. Ng M., Wong Z.Y., Ponampalam R. Extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation in poisoning: A scoping review article. *Resusc Plus*. 2023;13:100367. DOI: 10.1016/j.resplu.2023.100367.
30. Henry B.M., Benscoter A., Perry T., de Oliveira MHS., Misfeldt A., Cooper D.S. Outcomes of Extracorporeal Life Support in Children with Meningococcal Septicemia: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Intensive Care*. 2022;12(4):337–343. DOI: 10.1055/s-0042-1750302.
31. Кузьмин А.В., Комарова А.Я., Беляева Н.В., Гандыбин В.С., Малинов А.С., Каширская Е.В., Медведев И.Б., Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Федуняк И.П., Карнаухов Е.В., Соколова О.И., Червочкина Н.В. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в эпидемический период гриппа — эффективность и реальные потребности. *Инфекционные болезни*. 2020;18(4):110–116. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-110-116.
32. Попов Е.А., Корячкин В.А., Шолин И.Ю., Савенков А.А., Порханов В.А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в комплексе терапии септического шока у пациентки с тяжелым поражением легких, вызванным COVID-19. *Инновационная Медицина Кубани*. 2021;2:52–57. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-52-57.
33. Критевич О.С., Ершов Е.Н. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с COVID-19. *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. 2024;3(108).
34. Савков Г.Е., Петриков С.С., Рыбалко Н.В., Хамидова Л.Т., Маркатюк О.Ю., Киселев К.В., Лебедев Д.А., Врабий Ю.Н., Альтшулер Н.Э., Попугаев К.А. Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):13–23.
35. Palella S., Muscarà L., La Via L., Sanfilippo F. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for rescue support in pregnant patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2023;131(4):e130–e132. DOI: 10.1016/j.bja.2023.07.008.
36. Byrne J.J., Shamshirsaz A.A., Cahill A.G., Turrentine M.A., Seasey A.R., Eid J., Rouse C.E., Richley M., Raghuraman N., Naqvi M., El-Sayed Y.Y., Badell M.L., Cheng C., Liu J., Adhikari E.H., Patel S.S., O'Neil E.R., Ramsey P.S. Outcomes Following Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe COVID-19 in Pregnancy or Post Partum. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2314678. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.
37. Zhang JJY., Ong J.A., Syn N.L., Lorusso R., Tan C.S., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):220–228. DOI: 10.1177/0885066619892826.
38. Ong J., Zhang JJY., Lorusso R., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports. *Int J Obstet Anesth*. 2020;43:106–113. DOI: 10.1016/j.ijoa.2020.04.004.
39. Farhat A., Ling R.R., Jenks C.L., Poon W.H., Yang I.X., Li X., Liu Y., Darnell-Bowens C., Ramanathan K., Thiagarajan R.R., Raman L. Outcomes of Pediatric Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(4):682–692. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004882.
40. Mowrer M.C., Lima L., Nair R., Li X., Sandhu H., Bridges B., Barbaro R.P., Bhar S., Nkwantabisa R., Ghafoor S., Reschke A., Olson T., Malone M.P., Shah N., Zinter M.S., Gehlbach J., Hollinger L., Scott B.L., Lerner R.K., Brogan T.V., Raman L., Potera R.M. Pediatric Hematology and Oncology Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: Outcomes in a Multicenter, Retrospective Cohort, 2009–2021. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(11):1026–1034. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003584.
41. Ziogas I.A., Johnson W.R., Matsuoka L.K., Rauf M.A., Thurm C., Hall M., Bacchetta M., Godown J., Alexopoulos S.P. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Liver Transplantation: A Multicenter Linked Database Analysis and Systematic Review of the Literature. *Transplantation*. 2021;105(7):1539–1547. DOI: 10.1097/TP.0000000000003414.
42. Koshel C.K., Alexander PMA., Rycus P., Alibrahim O. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pediatric Toxin Exposures: Review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *ASAIO J*. 2022;68(6):844–849. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001550.
43. Cardenas J.M., Borasino S., Timpa J., Hawkins J., McBride M., Rushton W., Newman J., Mendoza E., Sorabella R., Byrnes J. Central ECMO cannulation for severe dihydropyridine calcium channel blocker overdose. *J Extra Corpor Technol*. 2023;55(4):206–208. DOI: 10.1051/ject/2023037.
44. Ling R.R., Ramanathan K., Poon W.H., Tan C.S., Brechot N., Brodie D., Combes A., MacLaren G. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support in adult septic shock: a systematic review and meta-analysis with individual participant data meta-regression analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):246. DOI: 10.1186/s13054-021-03668-5.



45. Ramanathan K., Yeo N., Alexander P., Raman L., Barbaro R., Tan C.S., Schlapbach L.J., MacLaren G. Role of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):684. DOI: 10.1186/s13054-020-03418-z.
46. Zens T., Lara B., Ochoa B., Eldredge R.S., Gregory M., Molitor M.S. Pediatric ECMO Outcomes in Children With Severe Infections: Does Infectious Source Matter? *J Pediatr Surg*. 2025;60(4):162170. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2025.162170.
47. Alfoudri H., Shamsah M., Yousuf B., AlQuraini N. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for a COVID-19 Pediatric Patient: A Successful Outcome. *ASAIO J*. 2021;67(3):250–253. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001377.
48. Melnikov G., Grabowski S., Broman L.M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Children. *ASAIO J*. 2022;68(2):262–267. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001464.
49. Яковлев А.В., Тризна Е.В., Нохрин А.В., Суворов В.В., Хатагова Р.Б., Кирьяков К.С., Соловьева Е.А., Пшениснв К.В. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с рефрактерной гипоксемией во время медицинской эвакуации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(3):92–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-92-99.
9. Romenskaya T., Longhitano Y., Mahajan A., Savioli G., Voza A., Tesauro M., Zanza C. Extra-Corporeal Membrane Oxygenation in Pregnancy. *J Clin Med*. 2024;13(6):1634. DOI: 10.3390/jcm13061634.
10. Alexander P.M.A., Bembea M.M., Cashen K., Cheifetz I.M., Dalton H.J., Himebauch A.S., Karam O., Moynihan K.M., Nellis M.E., Ozment C., Raman L., Rintoul N.E., Said A.S., Saini A., Steiner M.E., Thiagarajan R.R., Watt K., Willems A., Zantek N.D., Barbaro R.P., Steffen K., Vogel A.M., Almond C., Anders M.M., Annich G.M., Brandão L.R., Chandler W., Delaney M., DiGeronimo R., Emani S., Gadepalli S.K., Garcia A.V., Haileselassie B., Hyslop R., Kneyber M.C.J., Baumann Kreuziger L., Le J., Loftis L., McMichael A.B.V., McMullan D.M., Monagle P., Nicol K., Paden M.L., Patregnani J., Priest J., Raffini L., Ryerson L.M., Sloan S.R., Teruya J., Yates A.R., Gehred A., Lyman E., Muszynski J.A. Pediatric ECMO Anticoagulation Collaborative (PEACE), in collaboration with the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network, the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric ECMO subgroup of PALISI and the Extracorporeal Life Support Organization (PediECMO). Executive Summary: The Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation Collaborative (PEACE) Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2024;25(7):643–675. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003480.
11. Fadel R.A., Almajed M.R., Parsons A., Kalsi J., Shadid M., Maki M., Alqarqaz M., Aronow H., Cowger J., Fuller B., Frisoli T., Grafton G., Kim H., Jones C., Koenig G., Khandelwal A., Neme H., O'Neill B., Tanaka D., Williams C., Villablanca P., O'Neill W., Alaswad K., Basir M.B. Feasibility and Outcomes of a Cardiovascular Medicine Inclusive Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Service. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2024;3(6):101359. DOI: 10.1016/j.jscai.2024.101359.
12. Li Y., Li X.Y., Tang X., Wang R., Zhang C.Y., Wang S.Q., Yuan X., Wang L., Tong Z.H., Sun B. Application of veno-arterio-venous extracorporeal membrane oxygenation in patients with critical respiratory failure combined with refractory shock. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi*. 2023;46(6):565–571. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20221008-00803.
13. Mariscalco G., Salsano A., Fiore A., Dalén M., Ruggieri V.G., Saeed D., Jónsson K., Gatti G., Zipfel S., Dell'Aquila A.M., Perrotti A., Loforte A., Livi U., Pol M., Spadaccio C., Pettinari M., Ragnarsson S., Alkhamees K., El-Dean Z., Bounader K., Biancari F. PC-ECMO group. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(5):1207–1216.e44. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.078.
14. Ali J.M., Vuylsteke A., Fowles J.A., Pettit S., Salaunkey K., Bhagra S., Lewis C., Parameshwar J., Kydd A., Patvardhan C., Jones N., Rubino A., Abu-Omar Y., Sudarshan C., Tsui S., Catarino P., Jenkins D.P., Berman M. Transfer of Patients With Cardiogenic Shock Using Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(2):374–382. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.05.012.
15. Rajscic S., Trembl B., Jadzic D., Breitkopf R., Oberleitner C., Popovic Krneta M., Bukumiric Z. Extracorporeal membrane oxygenation for

REFERENCES

1. Bartlett R.H. Extracorporeal Life Support: Gibbon fulfilled. *J Am Coll Surg*. 2014;218:317–327.
2. Richardson B.W. An inquiry into the possibility of restoring the life of warm blooded animals in certain cases where the respiration, circulation and the ordinary manifestations of organic motion are exhausted or have ceased. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1865;13:358–371.
3. Konstantinov I., Alexi-Meskishvili V., Sergei S., Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion. *Ann Thoracic Surg*. 2000;69:962–6.
4. Lillehei C.W. History of the development of extracorporeal circulation, in Arensman R.M., Cornish J.D., eds. *Extracorporeal Life Support in Critical Care* (1st edition), Boston: Blackwell Publications; 1993.
5. Bartlett R.H. Esperanza. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985;31:723–735.
6. Conti E., Cascio N.D., Paluan P., Racca G., Longhitano Y., Savioli G., Tesauro M., Leo R., Racca F., Zanza C. Pregnancy Arrhythmias: Management in the Emergency Department and Critical Care. *J Clin Med*. 2024;13(4):1095. DOI: 10.3390/jcm13041095.
7. Hubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P. i dr. Evaluation of the effectiveness of resuscitation measures using ECMO in a model of acute hypoxic circulatory arrest in pigs (experimental study). *Pediatr*. 2014;5(4):20–26. (In Russian).
8. Mal'ceva O.S., Pshenisnov K.V., Sheluhin D.A., Naumov A.B., Marchenko S.P., Yakovlev A.V., Trizna E.V., Dembickaya E.O. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatrics and neonatology. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(4):108–114. (In Russian).

- cardiogenic shock: a meta-analysis of mortality and complications. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):93. DOI: 10.1186/s13613-022-01067-9.
16. Mudery J., Starr J.P., Batra A., Kelly R.B. Timely Use of Venous-Arterial ECMO to Treat Congenital Pediatric Junctional Ectopic Tachycardia: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021;9:23247096211034045. DOI: 10.1177/23247096211034045.
 17. Cole J.B., Olives T.D., Ulici A., Litell J.M., Bangh S.A., Arens A.M., Puskarich M.A., Prekker M.E. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Poisonings Reported to U.S. Poison Centers from 2000 to 2018: An Analysis of the National Poison Data System. *Crit Care Med*. 2020;48(8):1111–1119. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004401.
 18. Upchurch C., Blumenberg A., Brodie D., MacLaren G., Zakhary B., Hendrickson R.G. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(10):877–887. DOI: 10.1080/15563650.2021.1945082.
 19. Weiner L., Mazzeffi M.A., Hines E.Q., Gordon D., Herr D.L., Kim H.K. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(7):705–710. DOI: 10.1080/15563650.2019.1676896.
 20. Di Nardo M., Alunni Fegatelli D., Marano M., Danoff J., Kim H.K. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acutely Poisoned Pediatric Patients in United States: A Retrospective Analysis of the Extracorporeal Life Support Registry From 2003 to 2019. *Crit Care Med*. 2022;50(4):655–664. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005436
 21. Ives Tallman C., Zhang Y., Black N., Lynch K., Fayed M., Armenian P. Refractory vasodilatory shock secondary to metformin overdose supported with VA ECMO. *Toxicol Rep*. 2021;9:64–67. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.12.010.
 22. Yusuke M., Hidetoshi Y., Yusuke T., Koji I., Masahito T., Susumu Y., Takayuki O. Intoxication with massive doses of amlodipine and candesartan requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Acute Med Surg*. 2023;10(1):e878. DOI: 10.1002/ams2.878.
 23. Yu D., Xiaolin Z., Lei P., Feng L., Lin Z., Jie S. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Toxic Inhalations: Case Reports and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745555. DOI: 10.3389/fmed.2021.745555.
 24. Schreiber N., Manninger M., Pätzold S., Reisinger A.C., Hatzi S., Hackl G., Högenauer C., Eller P. Cardiogenic shock due to yew poisoning rescued by VA-ECMO: case report and literature review. *Channels (Austin)*. 2022;16(1):167–172. DOI: 10.1080/19336950.2022.2104886.
 25. Potshveria M.M., Belova M.V., Simonova A.Yu., Aliev E.Z., As-tamirova A.A., Kosolapov D.A., Tkeshelashvili T.T., Vorobyeva A.G. New approaches to the treatment of cardiotoxic effects in methadone poisoning (clinical cases). *Ugra healthcare: experience and innovations*. 2024;4:27–40. (In Russian).
 26. Pozzi M., Buzzi R., Hayek A., Portran P., Schweizer R., Fellahi J.L., Armoiry X., Flagiello M., Grinberg D., Obadia J.F. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for drug intoxications: A single center, 14-year experience. *J Card Surg*. 2022;37(6):1512–1519. DOI: 10.1111/jocs.16456.
 27. Duburcq T., Goutay J., Preau S., Mugnier A., Rousse N., Mousa M.D., Vincentelli A., Cuny J., Parmentier-Decrucq E., Poissy J. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Drug Intoxication: A Retrospective Comparison of Survivors and Nonsurvivors. *ASAIO J*. 2022;68(7):907–913. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001583.
 28. Zaki H.A., Yigit Y., Elgassim M., Shaban E.E., Shaban A., Lloyd S.A., Mohamed MSE., Azad A.M. A Systematic Review and Meta-analysis Unveiling the Pivotal Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Drug Overdose Treatment Optimization. *Bull Emerg Trauma*. 2024;12(3):103–110. DOI: 10.30476/beat.2024.102203.1503.
 29. Ng M., Wong Z.Y., Ponampalam R. Extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation in poisoning: A scoping review article. *Resusc Plus*. 2023;13:100367. DOI: 10.1016/j.resplu.2023.100367.
 30. Henry B.M., Bencotter A., Perry T., de Oliveira MHS., Misfeldt A., Cooper D.S. Outcomes of Extracorporeal Life Support in Children with Meningococcal Septicemia: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Intensive Care*. 2022;12(4):337–343. DOI: 10.1055/s-0042-1750302.
 31. Kuzmin A.V., Komarova A.Ya., Belyaeva N.V., Gandybin V.S., Malinov A.S., Kashirskaya E.V., Medvedev I.B., Musatov V.B., Yakovlev A.A., Fedunyak I.P., Karnaukhov E.V., Sokolova O.I., Chervochkina N.V. Extracorporeal membrane oxygenation during the flu season: efficacy and real needs. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(4):110–116. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-110-116.
 32. Popov E.A., Koriachkin V.A., Sholin I.Yu., Savenkov A.A., Porhanov V.A. Extracorporeal membrane oxygenation in the complex therapy for septic shock in a patient with severe lung damage caused by COVID-19. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;2:52–57. (In Russian). DOI: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-52-57.
 33. Kritevich O.S., Ershov E.N. Experience of using extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Universum: Medicina i farmakologija: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2024;3(108). (In Russian).
 34. Savkov G.E., Petrikov S.S., Rybalko N.V., Khamidova L.T., Markatuk O.U., Kiselev K.V., Lebedev D.A., Vrabiy Yu.N., Altschuler N.E., Popugaev K.A. Phenotypes of COVID-19-associated dysautonomia in patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):13–23. (In Russian). DOI: 10.17816/ACEN.1017.
 35. Palella S., Muscarà L., La Via L., Sanfilippo F. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for rescue support in pregnant patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2023;131(4):e130–e132. DOI: 10.1016/j.bja.2023.07.008.
 36. Byrne J.J., Shamshirsaz A.A., Cahill A.G., Turrentine M.A., Seaseley A.R., Eid J., Rouse C.E., Richley M., Raghuraman N., Naqvi M., El-Sayed Y.Y., Badell M.L., Cheng C., Liu J., Adhikari E.H., Patel S.S., O'Neil E.R., Ramsey P.S. Outcomes Following Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe COVID-19 in Pregnancy or Post Partum. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2314678. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.



37. Zhang JJY., Ong J.A., Syn N.L., Lorusso R., Tan C.S., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):220–228. DOI: 10.1177/0885066619892826.
38. Ong J., Zhang JJY., Lorusso R., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy and the postpartum period: a systematic review of case reports. *Int J Obstet Anesth.* 2020;43:106–113. DOI: 10.1016/j.ijoa.2020.04.004.
39. Farhat A., Ling R.R., Jenks C.L., Poon W.H., Yang I.X., Li X., Liu Y., Darnell-Bowens C., Ramanathan K., Thiagarajan R.R., Raman L. Outcomes of Pediatric Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(4):682–692. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004882.
40. Mowrer M.C., Lima L., Nair R., Li X., Sandhu H., Bridges B., Barbaro R.P., Bhar S., Nkwantabisa R., Ghafoor S., Reschke A., Olson T., Malone M.P., Shah N., Zinter M.S., Gehlbach J., Hollinger L., Scott B.L., Lerner R.K., Brogan T.V., Raman L., Potera R.M. Pediatric Hematology and Oncology Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: Outcomes in a Multicenter, Retrospective Cohort, 2009–2021. *Pediatr Crit Care Med.* 2024;25(11):1026–1034. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003584.
41. Ziogas I.A., Johnson W.R., Matsuoka L.K., Rauf M.A., Thurm C., Hall M., Bacchetta M., Godown J., Alexopoulos S.P. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Liver Transplantation: A Multicenter Linked Database Analysis and Systematic Review of the Literature. *Transplantation.* 2021;105(7):1539–1547. DOI: 10.1097/TP.0000000000003414.
42. Koshel C.K., Alexander P.M.A., Rycus P., Alibrahim O. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pediatric Toxin Exposures: Review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *ASAIO J.* 2022;68(6):844–849. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001550.
43. Cardenas J.M., Borasino S., Timpa J., Hawkins J., McBride M., Rushton W., Newman J., Mendoza E., Sorabella R., Byrnes J. Central ECMO cannulation for severe dihydropyridine calcium channel blocker overdose. *J Extra Corpor Technol.* 2023;55(4):206–208. DOI: 10.1051/ject/2023037.
44. Ling R.R., Ramanathan K., Poon W.H., Tan C.S., Brechot N., Brodie D., Combes A., MacLaren G. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support in adult septic shock: a systematic review and meta-analysis with individual participant data meta-regression analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):246. DOI: 10.1186/s13054-021-03668-5.
45. Ramanathan K., Yeo N., Alexander P., Raman L., Barbaro R., Tan C.S., Schlapbach L.J., MacLaren G. Role of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):684. DOI: 10.1186/s13054-020-03418-z.
46. Zens T., Lara B., Ochoa B., Eldredge R.S., Gregory M., Molitor M.S. Pediatric ECMO Outcomes in Children With Severe Infections: Does Infectious Source Matter? *J Pediatr Surg.* 2025;60(4):162170. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2025.162170.
47. Alfoudri H., Shamsah M., Yousuf B., AlQuraini N. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for a COVID-19 Pediatric Patient: A Successful Outcome. *ASAIO J.* 2021;67(3):250–253. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001377.
48. Melnikov G., Grabowski S., Broman L.M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Children. *ASAIO J.* 2022;68(2):262–267. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001464.
49. Yakovlev A.V., Trizna E.V., Nokhrin A.V., Suvorov V.V., Khatagova R.B., Kiriakov K.S., Solovieva E.A., Pshenishnov K.V. Application of extracorporeal membrane oxygenation in newborns with refractory hypoxemia during medical evacuation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2022;67(3):92–99. (In Russian). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-92-99.

УДК 616-099

DOI: 10.56871/RBR.2025.79.48.011

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЫТОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРОМ

© Виталий Андреевич Ананенко, Андрей Вячеславович Попов,
Елена Николаевна Фурсова, Максим Александрович Трофимов,
Артём Александрович Виноградов

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

Контактная информация: Виталий Андреевич Ананенко — студент. E-mail: vitaliy.ananenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2289-9123> SPIN: 6150-2399

Для цитирования: Ананенко В.А., Попов А.В., Фурсова Е.Н., Трофимов М.А., Виноградов А.А. Клинический случай бытового отравления хлором. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):104–113. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.79.48.011>

Поступила: 28.03.2025

Одобрена: 15.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Несмотря на то что у большинства людей хлор, с исторической точки зрения, в первую очередь ассоциируется с химическим оружием, хлор и его соединения массово используются в самых разных сферах человеческой жизнедеятельности, от производства резины и обработки металлов до чистящих средств. Последние находятся в доступности для каждого человека, что повышает риск появления случаев отравлений и обуславливает актуальность изучения каждого такого случая, а также образующихся в результате отравления патологических процессов в человеческом организме. Для освещения данной проблемы представлен следующий клинический случай: мужчина Н., 22 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиники военно-полевой терапии (ВПТ) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в состоянии средней степени тяжести с нарушением дыхательных функций вследствие бытового отравления хлором. Пациенту было проведено комплексное клиническое обследование, включавшее общеклинический, биохимический и токсико-химический анализы, регистрацию показателей системы кровообращения и дыхания, выполнение рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, консультации специалистов и контроль выявленных патологических изменений в динамике на фоне проводимой терапии. Данный клинический случай не только демонстрирует важность тщательного сбора анамнеза и его роли в дифференциальной диагностике заболеваний для постановки истинного диагноза с целью корректной сортировки и своевременного выбора тактики эвакуации для назначения оптимального лечения и уменьшения риска прогноза как нелетальных, так и летальных осложнений. Он также заставляет обратить внимание на то, что отравления аварийно-опасными химическими веществами (АОХВ) встречаются повсеместно, как на крупных предприятиях и объектах, так и в быту, и могут нести не только массовый характер, но и включать единичные случаи поражения, зачастую связанные с нарушением соблюдения правил техники безопасности при работе с опасными химикатами в самых разных отраслях и ситуациях, что требует от врачей высокой настороженности при получении информации о пациенте и его заболевании.

Ключевые слова: хлор, отравление хлором, отек легких, острое ингаляционное отравление, диагностика, клинический случай

DOI: 10.56871/RBR.2025.79.48.011

CLINICAL CASE OF HOUSEHOLD CHLORINE POISONING

© Vitaliy A. Ananenko, Andrey V. Popov, Elena N. Fursova,
Maksim A. Trofimov, Artem A. Vinogradov

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

Contact information: Vitaliy A. Ananenko — student. E-mail: vitaliy.ananenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2289-9123> SPIN: 6150-2399

For citation: Ananenko VA, Popov AV, Fursova EN, Trofimov MA, Vinogradov AA. Clinical case of household chlorine poisoning. Russian Biomedical Research. 2025;10(2):104–113. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.79.48.011>

Received: 28.03.2025

Revised: 15.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. Despite the fact that for most people chlorine, from a historical point of view, is primarily associated with chemical weapons, chlorine and its compounds are widely used in various spheres of human life, from rubber production and metalworking to cleaning products. The last are accessible to every person, which increases the risk of poisoning and makes it relevant to study every such case and also the pathological processes in the human body resulting from poisoning. The following clinical case is presented to highlight this issue: N., a 22-year-old man, was admitted to the Intensive care Unit (ICU) of the Military Field Therapy Clinic of Military Medical Academy named after S.M. Kirov in a state of moderate severity with impaired respiratory functions due to household chlorine poisoning. The patient underwent a comprehensive clinical examination, which included general blood panel, biochemical blood tests, and toxico-chemical analyses, registration of circulatory and respiratory system parameters, X-rays and computed tomography of the chest organs, consultations with specialists, and monitoring of identified pathological changes in dynamic during therapy. The presented clinical case not only demonstrates the importance of careful anamnesis collection and its role in the differential diagnosis of diseases in order to make a true diagnosis in order to correctly sort and timely select evacuation tactics for optimal treatment and reduce the risk of both non-fatal and fatal complications. It also forces us to pay attention to the fact that poisoning with hazardous chemicals (AHS) is found everywhere, both at large enterprises and facilities, and in everyday life, and can be not only widespread, but also include isolated cases, often associated with violations of safety regulations when working with dangerous substances which are used in a wide variety of industries and situations, and that's requires doctors to be very vigilant when receiving information about a patient and his disease.

Keywords: chlorine, chlorine poisoning, pulmonary edema, acute inhalation poisoning, diagnosis, clinical case

ВВЕДЕНИЕ

Хлорсодержащие вещества издавна используются человеком в производстве пластмасс, бумаги, каучука, в металлургии и других отраслях промышленности. В связи с высокой опасностью применение соединений хлора подразумевает соблюдение техники безопасности и мер профилактики отравлений [1]. По своей сути хлор является газом желтовато-зеленого цвета с характерным удушливым запахом, примерно в 2,5 раза тяжелее воздуха. Хлор химически активен, хорошо растворяется в воде и образует хлористоводородную и хлорноватистую кислоты. Хранится и транспортируется в сжиженном виде под повышенным давлением и способен в концентрации $0,01 \text{ г/м}^3$ раздражать дыхательные пути, а действуя в дозе более $0,1 \text{ г/м}^3$ вызывать тяжелые поражения, вплоть до токсического отека легких [2].

Кроме того, хлор и его соединения используются как боевые отравляющие вещества. Хлор был первым химическим веществом, примененным в качестве оружия массового поражения в 1915 году. Немецкие войска предприняли химическую атаку против французских войск на фронте между Биксшутом и Лангемарком. Число погибших составило около 20% личного состава, а летальность среди поступивших в госпитали была около 8% [3]. В последующем были использованы и другие, более токсичные вещества подобного механизма действия, например фосген, дифосген и др. Несмотря на то что в современных реалиях многие считают, что хлор к настоящему времени утратил свое значение как отравляющее вещество, в зарубежных источниках можно найти актуальную информацию о рассмотрении хлора в качестве оружия [4], а также подчеркивается опасность террористической угрозы на предприятиях в различных отраслях производства, в которых он весьма широко используется [5]. Так, на брифинге начальника войск радиационной, химической и биологической защиты ВС РФ генерал-лейтенанта Игоря Кириллова по вопросам нарушения Украиной и США международных договоренностей о запрете химического и биологического оружия были подняты вопросы о случаях применения украинскими бандформированиями 11 августа 2024 года в городе Суджа Курской области 155-мм кассетных боеприпасов DM-105, в результате которых пострадало более 20 человек. Анализ отобранных проб, проведенный в аккредитованной организации по запрещению химического оружия (ОЗХО) в лаборатории 27-го Научного центра Минобороны России, показал, что причиной поражения личного состава стало поступление в организм через дыхательные пути большого количества аэрозоля, содержащего хлор, а также отравляющих веществ удушающего действия. При этом металлохлоридная смесь являлась лишь средством маскировки [2].

Таким образом, актуальность изучения клинических аспектов поражения хлором и его соединениями обусловлена не только сохраняющейся вероятностью применения его в качестве оружия, но и постоянной опасностью воздействия на человека в случаях различных аварий, катастроф и даже в быту [6–8].

В России ежегодно производится более 400 тыс. тонн хлора. При несоблюдении достаточных мер безопасности в воздухе рабочей зоны концентрация хлора может достигать значений раздражающей дозы — 10 мг/м^3 , а при крупных утечках смертельной дозы — $100\text{--}200 \text{ мг/м}^3$. Концентрация 2500 мг/м^3 приводит к гибели пострадавшего уже спустя 5 минут. Несмотря на то что хлор относится к категории нестойких АХОВ, при утечке образуется облако, которое способно сохраняться 10–30 минут. Времени существования подобной зоны достаточно, чтобы спровоцировать у пострадавшего симптомы острого химического поражения [2].

В основе механизма действия пульмонотоксикантов лежит повреждение клеток аэрогематического барьера, в результате чего жидкая часть крови (плазма) поступает в альвеолы и нарушает обмен кислорода. В патогенезе токсического отека легких, вызванного веществами пульмонотоксического действия, лежит повреждение эндотелиоцитов, что приводит к усилению проницаемости барьера и нарушению метаболизма биологически активных веществ в легких [9].

В экспериментальном исследовании, выполненном на кафедре военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА) при изучении микроскопической картины было обнаружено, что уже через 0,1 ч после воздействия хлора легкие крыс были увеличены в размерах, границы между долями сглажены, на поверхности легких видны участки коагуляционного некроза серо-зеленого цвета. Края легких были вздуты, закруглены. Эти макроскопические изменения сохранялись в легких животных после воздействия хлора и через 6 ч. При дальнейшем изучении препаратов легких животных группы «хлор» выявили, что альвеолы были заполнены гомогенным экссудатом, содержащим нейтрофилы, эритроциты и нити фибрина, а межальвеолярные перегородки истончены за счет их сдавления отечной жидкостью [10–12].

Стоит также помнить, что в отличие от истинных пульмонотоксикантов, немалую роль в патогенезе клинической картины пострадавшего отводят способности хлора формировать химические ожоги верхних дыхательных путей [13].

Выделяют несколько стадий поражения: рефлекторную (начальную), скрытый период, развитие токсического отека легких, разрешение отека и стадию отдаленных последствий [13]. Клинические проявления симптомов могут отличаться не только в зависимости от тяжести отравления, но и от времени после воздействия хлора на пострадавшего, а также периода течения отравления, что делает тщательный сбор анамнеза ключевым в диагностике. Данное положение демонстрирует представленный клинический случай.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мужчина Н., 2003 года рождения, находился на стационарном лечении и обследовании в пульмонологическом отделении госпиталя Х с 04.09 по 06.09 с диагнозом: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого

течения. Дыхательная недостаточность (ДН) — 1. (SMART-COP — 2 балла).

Анамнез заболевания: со слов пациента известно, что 02.09 во время выполнения физической нагрузки на утренней тренировке появилась одышка, сопровождающаяся сухим кашлем, а к вечеру того же дня повысилась температура до примерных значений 37,0–37,5 °С, однако за медицинской помощью мужчина Н. решил не обращаться. В течение следующего дня, 03.09, нарастала слабость и одышка, которая усилилась к вечеру, в связи с чем утром следующего дня, 04.09, мужчина Н. обратился в медицинский пункт с жалобами на затруднение вдоха, головокружение, повышение температуры до 38,8 °С, усиление сердцебиения и тошноту, в связи с чем был направлен в госпиталь Х.

При поступлении предъявлял жалобы на сухой кашель, умеренную общую слабость, першение в горле. По данным осмотра: состояние средней степени тяжести, стабильное. На фоне дыхания атмосферным воздухом сатурация (SpO₂) была 91–92%. В легких аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, а в базальных отделах слева выслушивается крепитация. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Частота дыхательных движений (ЧДД) 17–19 в минуту. При дыхании с инсуффляцией увлажненного O₂ через носовые канюли с потоком 3 л/мин SpO₂ была 97–98%. Мокрота активно не отходит. Гемодинамика стабильная. Артериальное давление — 118/70 мм рт.ст. Пульс — 65–70 в минуту, хорошего наполнения. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм. Язык влажный, обложен белым налетом.

По результатам лабораторных исследований были выявлены отклонения от нормы в общем анализе крови (ОАК), биохимическом анализе (БХ) и кислотно-щелочном анализе (КЩС). Данные представлены в таблице 1.

Экспресс-тест на вирусные инфекции, грипп и новую коронавирусную инфекцию — отрицательный.

Были получены также следующие данные обследований: SpO₂ за 04.09 была равна 93%, 05.09 SpO₂ равна 91%, а на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК) от 04.09 были выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с элементами консолидации в верхних и преимущественно в нижних долях обоих легких. Утолщение междольковых перегородок. Поставлено заключение: картина альвеолита обоих легких.

На основании клинической картины (повышения температуры, кашля, слабости), данных осмотра (дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, а в базальных отделах слева выслушивается крепитация), лабораторных данных (табл. 1) и инструментальных данных (КТ-ОГК и SpO₂) врачи госпиталя Х выставили следующий диагноз: внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения. ДН — 1. SMART-COP — 2 балла. Была назначена антибактериальная (амоксиклав 1,2 г 3 раза в день, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день), муколитическая (флуимуцил 300 мг 2 раза в день и амброксол 2 мл через небулайзер 3 раза в сутки) через небулайзер 3 раза в сутки, бронхолитическая (беродуал 2,0 мл 1 раз в день через небулайзер), антикоагулянтная (эпоксапарин 0,4 1 раз подкожно) и противовирусная (умифеновир 200 мг 4 раза в день) терапии с контролем витальных функций и лабораторных показателей.

Таблица 1

Лабораторные данные, полученные из госпиталя Х

Table 1

Laboratory data from hospital X

Показатели / Parameters	04.09	05.09	Референтные значения / Reference values
Гемоглобин / Hemoglobin	169	169	130–160 г/л / g/l
Эритроциты / Erythrocytes	5,79	5,53	4,5–5,5×10 ⁹ /л / 4,5–5,5×10 ⁹ /l
Гематокрит / Hematocrit	56	52,7	36–42%
Лейкоциты / Leukocytes	20,2	26,11	4,5–8,5×10 ⁹ /л / 4,5–8,5×10 ⁹ /l
Скорость оседания эритроцитов / Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	15	12	0–15 мм/ч / mm/h
Фибриноген / Fibrinogen	5,5	6	2,3–5 г/л / g/l
С-реактивный белок / C-reactive protein	97,9	92,9	Менее 10 г/л / Less 10 g/l
pH	7,471	7,456	7,350–7,450
pCO ₂	39,9	47,5	35–45 мм рт.ст. / mmHg
pO ₂	94,4	86,3	83–108 мм рт.ст. / mmHg

Учитывая длительные сроки предполагаемого лечения, необходимость в дообследовании, а также состояние пациента, больной был направлен в клинику военно-полевой терапии ВМедА авиатранспортом в сопровождении реанимационной бригады.

06.09 пациент Н. прибыл в клинику ВПТ ВМедА с жалобами на дискомфорт и боли в верхней трети грудной клетки в области за грудиной при глубоком дыхании, периодический малопродуктивный кашель со скудным количеством слизистой мокроты, одышку при физической нагрузке, распирающую диффузную головную боль при подъеме температуры максимально до 38,8 °С, а также першение в горле.

При осмотре артериальное давление 120/75 мм рт.ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, 80 в минуту, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Верхушечный толчок не определяется. При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Грудная клетка правильной формы, при пальпации безболезненная. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Частота дыхания в покое 20–22 в минуту. SpO₂ 89–91% при дыхании атмосферным воздухом. На фоне респираторной поддержки (инсуффляция кислородом 5 л/мин) 98–99%. При сравнительной перкуссии определяется притупление перкуторного тона в базальных отделах левого легкого. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах обоих легких, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. При осмотре состояние средней степени тяжести обусловлено синдромом эндогенной интоксикации и синдромом острой дыхательной недостаточности.

В ходе уточнения анамнеза заболевания было установлено, что 01.09 пациент Н. после самостоятельного приготовления раствора с веществами, содержащими активный хлор, при дезинфекции непроветриваемого санузла вдыхал небольшое количество паров хлора на протяжении более 30 минут, на фоне чего отмечалась резь в глазах, слезотечение и першение в горле, которые прошли после промывания водой.

На основании жалоб больного (дискомфорт и боли в верхней трети грудной клетки в области за грудиной при глубоком дыхании, периодический малопродуктивный кашель со скудным количеством слизистой мокроты, одышку при физической нагрузке), анамнеза заболевания (01.09 пациент Н. находился в непроветриваемом помещении и вдыхал пары хлора более 30 минут), данных объективного обследования (частота дыхания в покое 20–22 в минуту, SpO₂ 89–91% при дыхании атмосферным воздухом, аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах обоих легких, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы), данных инструментальных методов исследования (КТ-ОГК от 04.09 были выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с элементами консолидации в верхних и преимущественно в нижних долях обоих легких, утолщение междольковых перегородок) был выставлен следующий диагноз: острое ингаляционное отравление парами хлора средней степени тяжести от 01.09, бытовое, случайное, с осложнениями в виде токсического двустороннего пульмо-

нита от 04.09 и дыхательной недостаточности I степени от 04.09.

В связи со значительными нарушениями функции дыхательной системы и состояния пациента Н. он был направлен в ОРИТ для дообследования и дальнейшего лечения с целью стабилизации состояния.

В отделении ОРИТ пациент находился с 06.09 по 11.09, ему было назначено комбинированное многокомпонентное лечение, включающее в себя в первую очередь патогенетическую терапию, главными звеньями которой являются оксигенотерапия путем неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) через пеногаситель, гормональная мембраностабилизирующая терапия дексаметазоном (24 мг и далее с ежедневным снижением дозировки на 4 мг), диуретическая терапия фуросемидом (80 мг 06.09–07.09, 40 мг 08.09–09.09), бронхолитическая терапия будесонидом (500 мг), аминофиллином (2,4% 10 мл 06.09–07.09) и комбинацией ипратропия бромида, фенотерола, амброксола через небулайзер (2,0 мл 2 раза в день), а также симптоматическая терапия ацетилцестеином (600 мг ежедневно), наряду с профилактической терапией разной направленности, включающей противовоспалительную хлоропирамин (2,0 мл внутримышечно 2 дня), антикоагулянтную эноксапарином натрия (0,4 мл ежедневно), нормализацию сердечного ритма поляризующим раствором (400 мл) и профилактику вторичных инфекций совместным приемом левофлоксацина (500 мг 2 раза в день) и амоксициллина с клавулановой кислотой 875/125 мг (1 г 2 раза в день ежедневно).

Для оценки клинической картины и эффективности лечения было назначено повторное КТ-ОГК, бодиплетизмография, спирометрия, а также ОАК, БХ, КЩС и измерение сатурации в динамике.

На фоне проводимой терапии можно увидеть динамику ежедневного улучшения показателей ОАК и БХ (рис. 1), а также улучшения показателей сатурации наряду с КЩС (рис. 2).

Повышенный гемоглобин с гематокритом и эритроцитоз свидетельствуют о гемоконцентрации вследствие перераспределения жидкости в организме, что приводит к повышению вязкости крови и затруднению деятельности системы кровообращения, способствуя развитию циркуляторной гипоксии. В отсутствии терапии данное явление привело бы к развитию «синей» гипоксии и кратному ухудшению состояния пострадавшего, что подтверждается практическими исследованиями, в том числе проводившимися на базе ВМедА.

Сохраняющийся лейкоцитоз без сдвигов формулы и повышение СОЭ объясняется проявлением системного действия дексаметазона.

На рисунке 3 можно отследить положительную динамику сатурации и КЩС, выражающуюся в виде прогрессирующего прироста уровня сатурации и парциального давления кислорода в крови, наряду с постепенным снижением уровня парциального давления углекислого газа.

В связи с необходимостью более подробной и многофакторной оценки всех структур, составляющих объем легких,

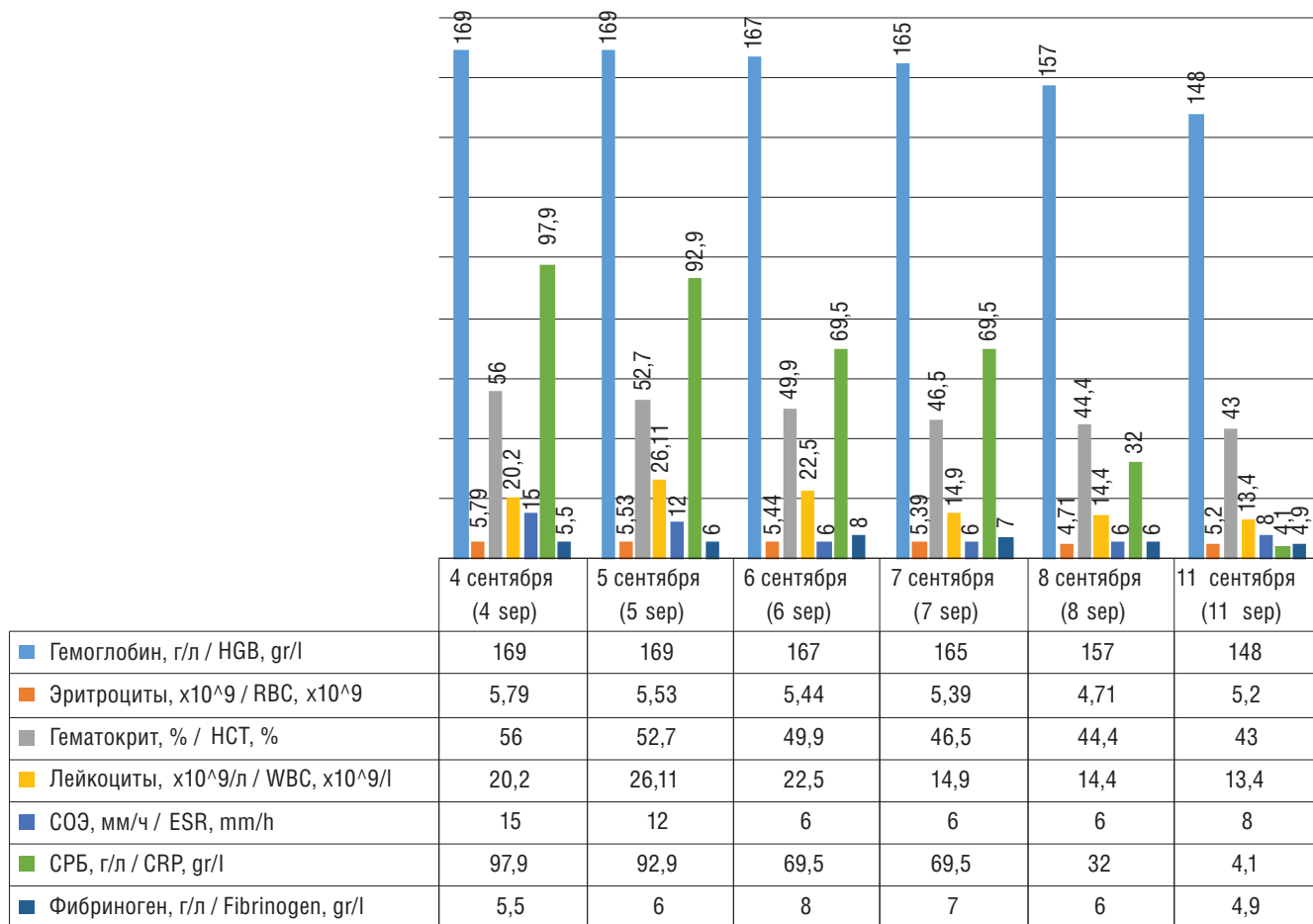


Рис. 1. Динамика общего и биохимического анализа крови

Fig. 1. Dynamic of blood panel and biochemical blood tests

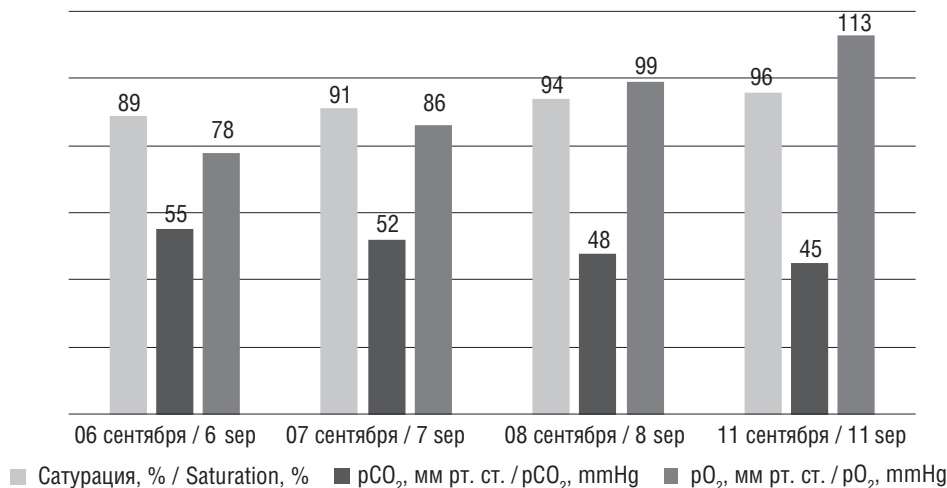


Рис. 2. Динамика сатурации и кислотно-щелочного состояния

Fig. 2. Dynamic of saturation and acid-base balance

включая аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, в качестве первичного метода функциональной диагностики было отдано предпочтение бодиплетизмографии как современному методу, позволяющему дать полную и точную

картину функции легких. Это позволяет выявить нарушения, которые могут быть упущены при рутинной спирометрии, что на первом этапе мониторинга за состоянием пациента крайне важно для корректной диагностики и оценки поражения органов

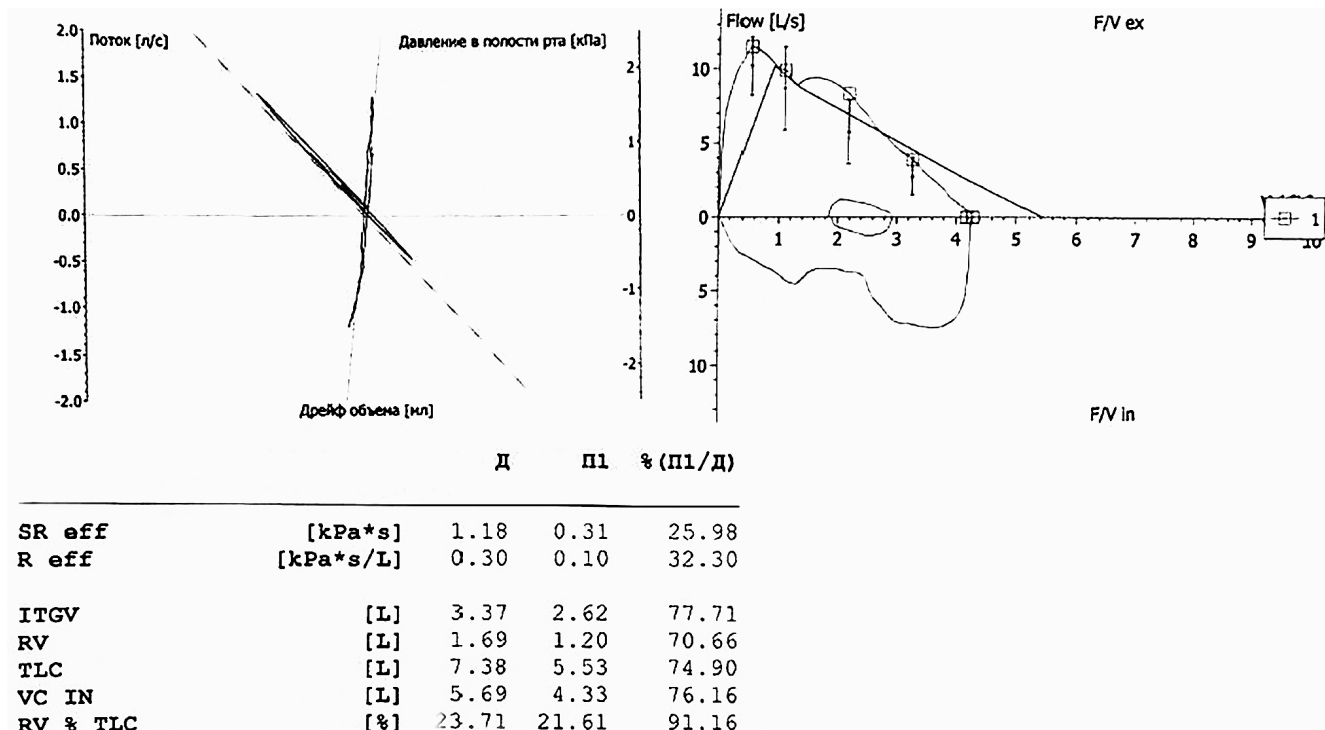


Рис. 3. Бодиплетизмография от 06.09

Fig. 3. Body plethysmography from 06.09

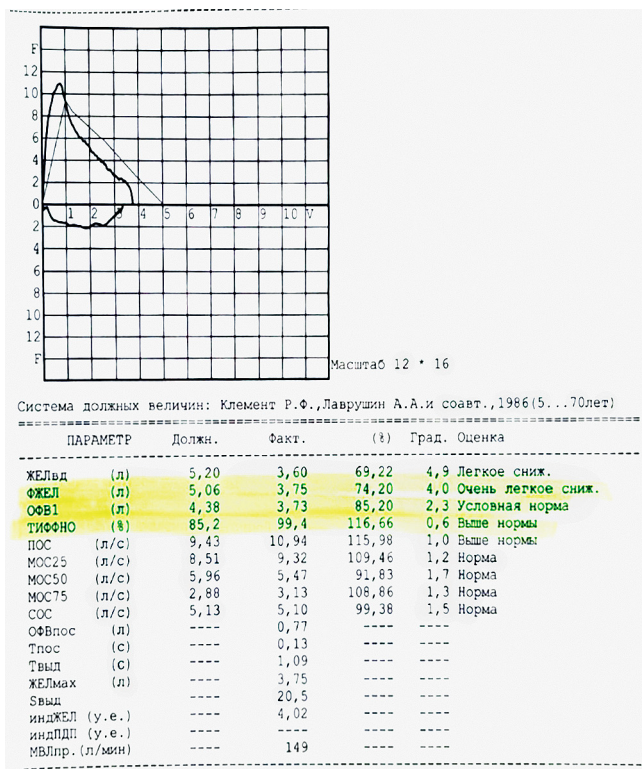


Рис. 4. Спирометрия от 08.09

Fig. 4. Spirometry from 08.09

Scale: 12 * 16
System of Expected Values: Klement R.F., Lavrushin A.A. et al., 1986 (5...70 years old)

PARAMETER	Unit	Expected	Actual	(%)	Grade. Assessment
ЖЕЛв (FVC)	(l)	5.20	3.60	69.22	4.9 Mild reduction
ФЖЕЛ (FEV1)	(l)	5.06	3.75	74.20	4.0 Very mild reduction
ОФВ1 (FEV1)	(l)	4.38	3.73	85.20	2.3 Conditional normal
ТИФФНО (FEV1/FVC)	(%)	85.2	99.4	116.66	0.6 Above normal
ПОС (PEF)	(l/s)	9.43	10.94	115.98	1.0 Above normal
МОС25 (FEF25)	(l/s)	8.51	9.32	109.46	1.2 Normal
МОС50 (FEF50)	(l/s)	5.96	5.47	91.83	1.7 Normal
МОС75 (FEF75)	(l/s)	2.88	3.13	108.86	1.3 Normal
СОС (MMEF)	(l/s)	5.13	5.10	99.38	1.5 Normal
ОФВпос (FEVpos)	(l)	-	0.77	-	-
Тпос (Tpos)	(s)	-	0.13	-	-
Твыд (Texit)	(s)	-	1.09	-	-
ЖЕЛмакс (FVCmax)	(l)	-	3.75	-	-
Свид (SBI)		-	20.5	-	-
индЖЕЛ (relative FVC)		-	4.02	-	-
индПДП (relative PDP)		-	-	-	-
МВЛпр. (MVVpredicted)		-	149	-	-

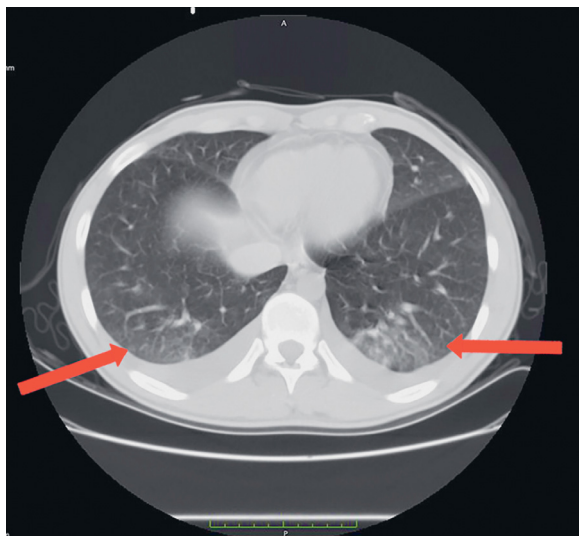


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.09. Стрелки указывают на изменения в легких

Fig. 5. Computed tomography of the organs of the chest cavity from 06.09. The arrows indicate changes in the lungs

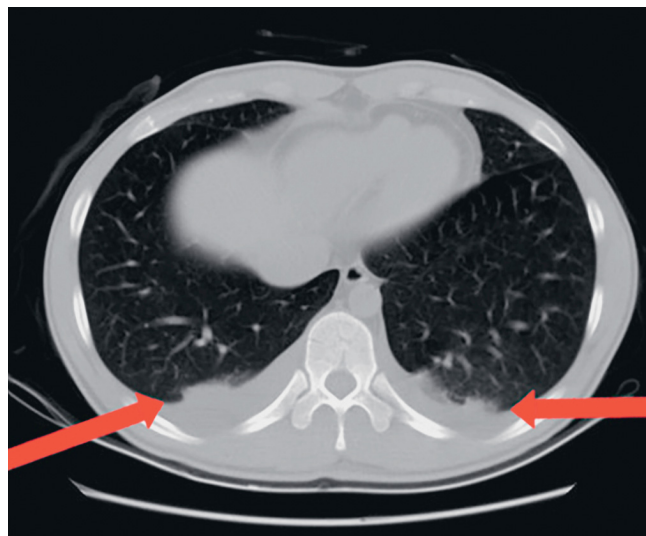


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки от 08.09. Стрелки указывают на остаточные патологические изменения

Fig. 6. Computed tomography of the organs of the chest cavity from 08.09. Arrows indicate residual pathological changes

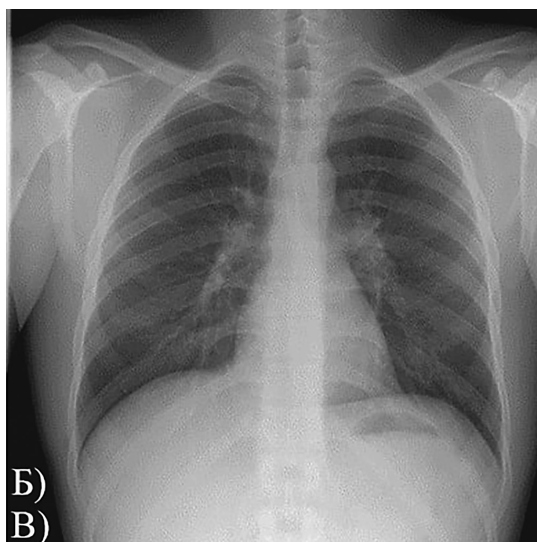
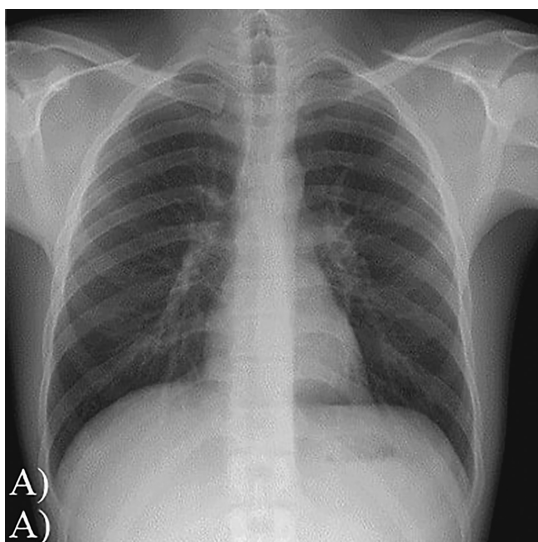


Рис. 7. Рентгенография органов грудной клетки: а — от 18.09; б — от 29.09

Fig. 7. Chest X-ray: a — from 18.09; b — from 29.09

дыхательной системы, а уже для последующего контроля использовать спирометрию.

Таким образом, проведенная спирометрия от 08.09 (рис. 4) показала незначительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), однако проходимость дыхательных путей достигла нижней границы нормы, что указывает на положительную динамику лечения в сравнении с бодиплетизмографией, сделанной ранее от 06.09 (рис. 3).

На КТ-ОГК от 06.09 (рис. 5) визуализируются признаки инфильтративных изменений обоих легких (указано стрелками), как вероятное проявление пульмонита с формированием консолидации в базальных отделах.

При сравнительной оценке КТ-ОГК от 08.09 (рис. 6) с аналогичным исследованием от 06.09 (рис. 5) отмечается следующая положительная динамика: участки уплотнения по типу «матового стекла» уменьшились в объеме (указано стрелками), что свидетельствует о быстрой обратимости патологического процесса на фоне адекватной патогенетической терапии.

Оценка динамики на фоне интенсивной терапии показала, что состояние пациента стабилизировалось, и были полностью купированы явления дыхательной недостаточности от 11.09, что позволило перевести пациента из отделения ОРИТ в общесоматическое отделение для дальнейшего наблюдения и лечения, в ходе которого достигнута положительная динамика

в виде нормализации клинико-лабораторных показателей, а также разрешения инфильтрации в легочной ткани, что наглядно представлено на сравнении контрольных снимков от 18.09 (рис. 7, а), на котором еще сохраняется усиление легочного рисунка, имеющее поствоспалительный характер, и от 29.09 без патологии (рис. 7, б).

Как итог, цели стационарного лечения были успешно достигнуты, и пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для реализации мероприятий на третьем этапе медицинской реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует все трудности, с которыми пришлось столкнуться врачам в области диагностики отравления хлором: длительный скрытый период, особенности течения клинической картины, а также протекание отравления под «маской» других нозологических форм, проявляющихся сходными клиническими признаками и данными объективного осмотра. Важнейшую роль в профилактике возникновения токсического отека легких, вторичных осложнений, а также формирования хронических неспецифических заболеваний легких играют своевременное выявление поражения пульмонотоксикантами и прицельная комплексная всесторонняя патогенетическая терапия, что требует выработки у врачей разных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи бдительности в отношении отравлений токсическими веществами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцов В.В. Отравления хлором как медицинская проблема. М.: Панорама. 2020;4. Доступен по: <https://panor.ru/articles/otravleniya-khlorom-kak-meditsinskaya-problema/39401.html#> (дата обращения: 14.01.2025).
2. Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации личному составу Вооруженных Сил Российской Федерации при поражении пульмонотоксикантами. М.: ГВМУ МО РФ; 2024.
3. Указания по военно-полевой терапии. СПб.: Медиздат-СПб; 2019:88–92.
4. James M. Madsen. Боевые отравляющие вещества удушающего действия 2023. Справочник MSD. Доступен по: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional> (дата обращения: 10.01.2025).
5. Неведомский А.Д., Муллер Н.В. Типовые сценарии возможных аварий с хлором. Региональные аспекты развития науки и образования в области архитектуры, строительства, землеустройства и кадастров в начале III тысячелетия. Материалы X Международной научно-практической конференции в 2 частях. Часть 2. Комсомольск-на-Амуре: Комсомольский-на-Амуре государственный университет; 2023:350–352. Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=53804554> (дата обращения: 16.02.2025).
6. Абдулманапова Д.Н. Отек легких: диагностика и оказание неотложной помощи в терапевтическом стационаре. Актуальные вопросы внутренней медицины. Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала: ДГМУ Минздрава России; 2023:178–180. Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=60031067> (дата обращения: 16.02.2025).
7. Ершов В.И. Отек легких у взрослых в практике фельдшера скорой медицинской помощи. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. Югры: 2020;2(23):24–27. Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43140876> (дата обращения: 16.02.2025).
8. Крюков Е.В., Гайдук С.В., Говердовский Ю.Б. и др. Редкий случай тяжелой асфиксии вследствие утечки бытового газа. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022;24(3):521–528. DOI: 10.17816/brmma107669. EDN: UHYTMQ.
9. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения. 2008;6(2):3–54. Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452636> (дата обращения: 10.02.2025).
10. Потапов П.К. Поражение легких при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов (экспериментальное исследование). СПб.: 2021.



11. Потапов П.К., Кудряшов В.С., Толкач П.Г. и др. Токсический отек легких у лабораторных животных при интоксикации хлором и хлороводородом. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(3-5):117–120.
12. Потапов П.К., Толкач П.Г., Кудряшов В.С. Особенности развития токсического отека легких у лабораторных животных при интоксикации хлором и хлороводородом. *Материалы IV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Медико-биологические аспекты химической безопасности»*. СПб.; 2020:21–23.
13. Военно-полевая терапия: национальное руководство. Под ред. Е.В. Крюкова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. DOI: 10.33029/9704-8023-6-VPT-2023-1-736.
6. Abdulmanapova D.N. Pulmonary edema: diagnostics and emergency care in a therapeutic hospital. *Current issues of internal medicine. Materials of the First All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Makhachkala: DSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation*; 2023:178–180. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=60031067> (accessed: 16.02.2025). (In Russian).
7. Ershov V.I. Pulmonary edema in adults in the practice of an emergency medical assistant. *Healthcare of Yugra: experience and innovations. Yugra*: 2020; 2 (23): 24–27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43140876> (accessed: 16.02.2025). (In Russian).
8. Kryukov E.V., Gaiduk S.V., Goverdovsky Yu. B. et al. A rare case of severe asphyxia due to a household gas leak. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(3):521–528. (In Russian). DOI: 10.17816/brmma107669. EDN: UHYTMQ.
9. Torkunov P.A., Shabanov P.D. Toxic pulmonary edema: pathogenesis, modeling, study methodology. 2008;6(2):3–54. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11452636> (accessed: 10.02.2025). (In Russian).
10. Potapov P.K. Lung damage during intoxication with pyrolysis products of chlorine-containing polymeric materials (experimental study). Saint Petersburg: 2021. (In Russian).
11. Potapov P.K., Kudryashov V.S., Tolkač P.G. et al. Toxic pulmonary edema in laboratory animals intoxicated with chlorine and hydrogen chloride. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;39(3-5):117–120. (In Russian).
12. Potapov P.K., Tolkač P.G., Kudryashov V.S. Features of the development of toxic pulmonary edema in laboratory animals with intoxication with chlorine and hydrogen chloride. *Materialy IV Vserossiyskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem "Mediko-biologicheskiye aspekty khimicheskoy bezopasnosti"*. Saint Petersburg; 2020:21–23. (In Russian).
13. *Military Field Therapy: National Guide*. Ed. by E.V. Kryukov. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. DOI: 10.33029/9704-8023-6-VPT-2023-1-736. (In Russian).

REFERENCES

1. Skvortsov V.V. Chlorine poisoning as a medical problem. *Moscow: Panorama*. 2020;4. Available at: <https://panor.ru/articles/otravleniya-khlorom-kak-meditsinskaya-problema/39401.html#> (accessed: 14.01.2025). (In Russian).
2. *Metodicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi na etapakh meditsinskoj evakuatsii lichnomu sostavu Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii pri porazhenii pul'monotoksikantami*. Moscow: GVMU MO RF; 2024. (In Russian).
3. *Guidelines for Military Field Therapy*. Saint Petersburg: Medizdat-SPb; 2019:88–92. (In Russian).
4. James M. Madsen. *Chemical Warfare Agents of Asphyxiating Effect 2023*. MSD Manual. Available at: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/professional> (accessed: 10.01.2025). (In Russian).
5. Nevedomskiy A.D., Muller N. V. Typical scenarios of possible accidents with chlorine. Regional aspects of the development of science and education in the field of architecture, construction, land management and cadastres at the beginning of the III millennium. *Materialy X Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii v 2-kh chastyakh. Chast' 2. Komsomol'sk-na-Amure: Komsomol'skiy-na-Amure gosudarstvennyy universitet*; 2023:350–352. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=53804554> (accessed: 16.02.2025). (In Russian).

УДК 616-056.527-008.6+616.12-008.331.1+616.1-06

DOI: 10.56871/RBR.2025.20.95.012

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЛЕКЦИЯ)

© Родион Владимирович Кораблев¹, Андрей Глебович Васильев¹,
Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Татьяна Викторовна Брус¹,
Анна Валентиновна Васильева¹, Алефтина Алексеевна Кравцова¹,
Владимир Аркадьевич Евграфов¹

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

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437> SPIN: 4969-6038

Для цитирования: Кораблев Р.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильева А.В., Кравцова А.А., Евграфов В.А. Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии (лекция). Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):114–128.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.20.95.012>

Поступила: 21.03.2025

Одобрена: 14.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Распространенность ожирения и артериальной гипертензии за последние десятилетия достигла масштабов глобальных эпидемий с тревожным трендом роста новых случаев и является огромным бременем современного здравоохранения. Артериальная гипертензия, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, является одним из наиболее значимых факторов риска как инвалидизации, так и смертности, при этом ожирение увеличивает риск развития артериальной гипертензии на 70–80%. Нормализация массы тела, напротив, снижает риск развития артериальной гипертензии или улучшает прогноз у пациентов с данным диагнозом. В настоящей лекции, предназначенной для студентов медицинских вузов и врачей различных специальностей, кратко освещены вопросы этиологии и патогенеза артериальной гипертензии и ожирения, а также механизмы их взаимосвязи, принципы медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые осложнения

DOI: 10.56871/RBR.2025.20.95.012

THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND ARTERIAL HYPERTENSION (LECTURE)

© Rodion V. Korablev¹, Andrei G. Vasiliev¹, Sarng S. Pyurveev^{1, 2},
Tatyana V. Brus¹, Anna V. Vasilieva¹,
Aleftina A. Kravtsova¹, Vladimir A. Evgrafov¹

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

² Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Rodion V. Korablev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437> SPIN: 4969-6038

For citation: Korablev RV, Vasiliev AG, Pyurveev SS, Brus TV, Vasilieva AV, Kravtsova AA, Evgrafov VA. The relationship between obesity and arterial hypertension (lecture). Russian Biomedical Research. 2025;10(2):114–128. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.20.95.012>

Received: 21.03.2025

Revised: 14.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. The prevalence of obesity and arterial hypertension in recent decades has reached the scale of global epidemics with an alarming trend of increasing new cases, representing a huge burden for modern healthcare. According to WHO, arterial hypertension is one of the most significant risk factors for both disability and mortality, while obesity increases the risk of developing arterial hypertension by 70–80%. Weight loss, on the contrary, reduces the risk of arterial hypertension or improves the prognosis in patients with this diagnosis. This lecture, intended for students of medical universities and doctors of various specialties, briefly covers the issues of the etiology and pathogenesis of arterial hypertension and obesity, as well as the mechanisms of their relationship, the principles of drug and non-drug therapy.

Keywords: obesity, overweight, arterial hypertension, cardiovascular disease, insulin resistance, cardiovascular accidents

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОЖИРЕНИЕ (ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ТЕРМИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ)

Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации (РФ), под терминами «артериальная гипертензия», «гипертоническая болезнь» следует понимать следующее:

«Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни и симптоматических АГ выше пороговых значений, определенных в результате эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших связь с повышением сердечно-сосудистого риска (ССР) и целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение АД ниже этих уровней АД (синоним — Артериальная гипертензия) [1].

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ)» [1].

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии представлены в таблице 1.

Согласно клиническим рекомендациям РФ, ожирение является хроническим заболеванием, характеризующимся

избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющимся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2].

Избыточная масса тела и ожирение классифицируются на основании измерения индекса массы тела (ИМТ), предложенного Quetelet еще в середине XIX века, который вычисляется по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост в м})^2.$$

Критерием диагноза «ожирение» является ИМТ $\geq 30,0$ (классификация ВОЗ 1997 г. (табл. 2)) [3].

Стоит учитывать, что ИМТ не всегда объективно отражает количество и распределение жировой ткани в организме. Примером могут быть лица с гипертрофированной скелетной мускулатурой, малым количеством жировой ткани и ИМТ выше нормальных значений.

Согласно этиологическому принципу классификации, ожирение разделяют на *первичное* (алиментарное, экзогенно-конституциональное) и *вторичное* (симптоматическое), которое в свою очередь разделяют на церебральное, с установленным генетическим дефектом, ожирение вследствие эндокринопатий, ятрогенное ожирение.

Таблица 1

Классификация артериального давления, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

Table 1

Classification of blood pressure measured in a medical institution and determination of the degrees of hypertension

Категории артериального давления / Blood pressure categories	Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Systolic blood pressure, mm Hg		Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure, mmHg
Оптимальное / Optimal	<120	и/and	<80
Нормальное / Normal	120–129	и/или / and/or	80–84
Высокое нормальное / High normal	130–139	и/или / and/or	85–89
Артериальная гипертензия I степени / Arterial hypertension stage I	140–159	и/или / and/or	90–99
Артериальная гипертензия II степени / Arterial hypertension stage II	160–179	и/или / and/or	100–109
Артериальная гипертензия III степени / Arterial hypertension stage III	≥ 180	и/или / and/or	≥ 110
Изолированная систолическая артериальная гипертензия / Isolated systolic hypertension	≥ 140	и / and	<90
Изолированная диастолическая артериальная гипертензия / Isolated diastolic hypertension	<140	и / and	≥ 90



Таблица 2

Классификация избыточной массы тела в соответствии с ИМТ [3]

Table 2

Classification of overweight in adults according to BMI [3]

Классификация / Classification	ИМТ, кг/м ² / BMI kg/m ²	Риск сопутствующих заболеваний / Risk of co-morbidities
Дефицит массы тела / Underweight	<18,5	Низкий / Low
Нормальная масса тела / Normal range	18,5–24,9	Обычный / Average
Избыточная масса тела / Pre-obese	25–29,9	Повышенный / Increased
Ожирение I степени / Obese class I	30,0–34,9	Высокий / Moderate
Ожирение II степени / Obese class II	35,0–39,9	Очень высокий / Severe
Ожирение III степени / Obese class III	>40	Чрезвычайно высокий / Very severe

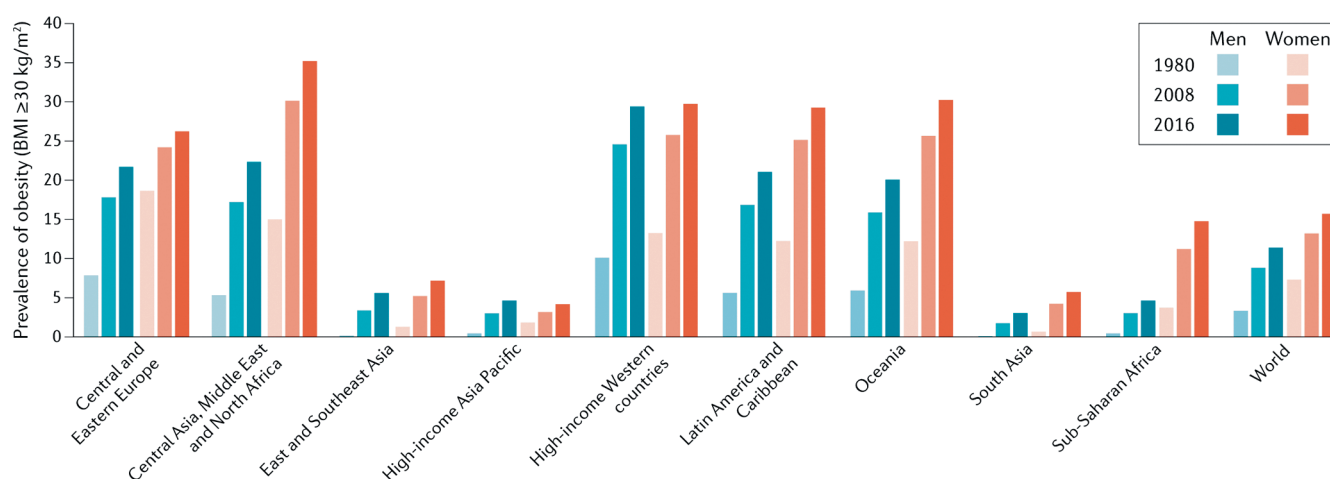


Рис. 1. Распространенность ожирения у мужчин и женщин в 1980, 2008 и 2016 годах в мире [13]

Fig 1. Overall world prevalence of obesity in men and women in 1980, 2008 and 2016 [13]

Характер распределения жировой ткани является важным маркером развития ряда патологических процессов [4].

Основные типы ожирения были выделены J. Vague в 1956 г. [5]

- гиноидный (бедренно-ягодичный) тип, связанный с преобладающим отложением жировой ткани в области бедер и ягодиц, чаще встречающийся у женщин;
- абдоминальный (центральный) тип, связанный с преобладающим отложением жировой ткани в области туловища, главным образом в районе живота, чаще встречающийся у мужчин.

Абдоминальный тип ожирения сопровождается отложением жировой ткани в брюшной полости, которая имеет ряд особенностей, связанных с ее строением, кровоснабжением, метаболическим и гормональным профилем [6]. Именно висцеральный жир ассоциирован с рядом патологий, развивающихся на фоне ожирения. В связи с этим в качестве дополнительного антропометрического показателя используется окружность талии, которая в норме не должна превышать 94 см у мужчин и 80 см у женщин [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Заболеваемость АГ во всех странах имеет тенденцию к неуклонному росту (рис. 1). За период с 1990 по 2019 г. удвоилось число лиц в возрастной категории 30–79 лет, страдающих АГ (с 331 млн женщин и 317 млн мужчин в 1990 г. до 626 млн женщин и 652 млн мужчин в 2019 г.), несмотря на стабильную глобальную распространенность, стандартизованную по возрасту. Самая низкая распространенность АГ наблюдается в Перу и Канаде, как для мужчин, так и для женщин; в Южной Корее, на Тайване, в Японии и некоторых странах Западной Европы, включая Швейцарию, Испанию и Великобританию, для женщин; и в нескольких странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Эфиопия, Бангладеш, Эритрея, Соломоновы Острова, для мужчин. Распространенность АГ превышает 50% среди женщин в двух странах, среди мужчин — в девяти странах Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии, Океании и Латинской Америке [7].

Заболеваемость АГ в РФ составляет 53,9% (мужчины: 56,0%, женщины: 52,1%) [8]. АГ и связанные с ней осложнения

являются причиной ежегодной смертности 8,5 млн людей во всем мире [9].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ

По данным ВОЗ, количество взрослых лиц, страдающих ожирением, в 2022 г. по сравнению с 1990 г. увеличилось в 2 раза, а по сравнению с 1975 г. — в 3 раза. В 2022 г. ожирением страдал каждый 8-й житель в мире, этот показатель составлял в совокупности 890 млн, при этом 2,5 млрд взрослых людей имели избыточную массу тела [10].

Среди детей и подростков по сравнению с 1990 г. наблюдается резкий рост (в 4 раза) распространенности ожирения вне зависимости от пола (с 8 до 20%). Избыточная масса тела была зафиксирована у 390 млн детей и подростков в возрасте 5–19 лет, среди них 160 млн уже страдали ожирением, в связи с чем ВОЗ «признает необходимость безотлагательного решения кризисной ситуации, вызванной распространением ожирения» [10].

Согласно прогнозам, к 2030 г. ожирением будут страдать 1,12 млрд людей, а избыточная масса тела будет у 2,16 млрд людей [11].

В российской популяции в 2016 г. ожирением страдало 26,2% населения, а доля лиц с избыточной массой тела составляла 62,0% [12].

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальное давление зависит от трех гемодинамических параметров: сердечного выброса, объема циркулирующей крови (ОЦК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Увеличение любого из этих параметров будет приводить к повышению АД. В свою очередь, ОЦК определяется балансом поступления и выведения жидкости, концентрацией катионов (Na^+ , Ca^{2+} , K^+), активностью их мембранного транспорта, концентрацией натрийуретических пептидов, антидиуретического гормона (АДГ), работой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ОПСС зависит от длины сосудов, диаметра сосудов и реологических свойств крови. Диаметр сосуда зависит от влияния вазоконстрикторов и дилататоров, как нейрогенных, так и гуморальных, а также от патологических процессов, приводящих к структурным изменениям сосудистой стенки (атеросклероз, утолщение интимы и др.). Сердечный выброс определяется ударным объемом и частотой сердечных сокращений (ЧСС). На него влияют венозный возврат, зависящий от ОЦК, ОПСС и нейрогуморальные факторы.

Патогенез АГ связан с постепенным нарушением динамического равновесия между депрессорными и прессорными механизмами регуляции АД в сторону последних. Основными факторами патогенеза АГ будут являться: активация РААС, гиперреактивность симпатoadrenalовой системы, недостаточность дилататоров (оксид азота, кининов, простагланди-

нов), низкая чувствительность барорецепторов аорты и сонных артерий.

Вероятно, постепенно развивающиеся нарушения регуляции АД обуславливают взаимосвязь прогрессирования АГ с возрастом (около 60% населения старше 60 лет страдают АГ) [14]. При этом закономерности ее прогрессирования будут различаться в зависимости от популяции [15].

Пульсовое и систолическое артериальное давление (САД) имеют тенденции к росту на протяжении всей жизни. Увеличение диастолического артериального давления (ДАД) подобно САД с максимальными значениями наблюдается в промежутке 50–60 лет, после чего ДАД, как правило, снижается [16].

Тенденции прогрессирования АД схожи у обоих полов.

Этиология АГ остается неизвестной.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

Признание факта, что ожирение является хроническим заболеванием, а не следствием недостаточного самоконтроля массы тела или же слабой силой воли в вопросах пищевого поведения, стало возможным благодаря исследованиям последних 70 лет, в ходе которых удалось глубже понять физиологические механизмы регуляции массы тела: увеличения массы тела за счет жировой ткани, ее адаптации к изменению метаболизма, ее секреторной активности и связанных с этими явлениями сопутствующих заболеваний (дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени, обструктивного апноэ во время сна и многих других хронических заболеваний) [17].

Ожирение — сложное заболевание, на развитие которого влияют как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы.

К основным причинам развития ожирения относят:

I. Энергетический дисбаланс, т.е. постоянное превышение калорийности суточного рациона над энергозатратами организма и/или низкий уровень физической активности индивида (важнейшие факторы, с которыми связывают стремительное распространение ожирения во всех странах) [18].

II. Влияние социальных факторов.

Исследования последних 30 лет свидетельствуют, что биопсихосоциальные факторы определяют увеличение массы тела значительнее, чем личные психические качества индивида [18].

Согласно отчету по борьбе с ожирением Foresight, именно социальная среда изменяет пищевое поведение человека, приводя к ожирению [19].

За последние десятилетия выросла доступность высококалорийной пищи для населения всех социально-экономических слоев: наблюдается расширение сетей быстрого питания, увеличение количества торговых автоматов, служб доставки приготовленной еды. Активный маркетинг напитков и продуктов с высоким содержанием быстроусвояемых угле-

водов и/или жиров усугубляет эпидемию ожирения, поскольку их употребление стимулирует те же центры вознаграждения в головном мозге, что и наркотические вещества, вызывая зависимость [20].

Изменились условия труда человека: все больше профессий предполагают низкую физическую активность. Для широких масс населения стало доступно владение личным автотранспортом. Наличие множества технологических достижений привело к малоподвижному образу жизни лиц разных возрастных групп.

III. Генетическая предрасположенность и влияние эпигенетических факторов.

Генетические причины ожирения можно классифицировать следующим образом.

- 1) Моногенные — мутация одного гена, в основном связанного с регуляцией по оси лептин–меланокортин. Примерами являются гены, кодирующие AgRP (пептид, связанный с агути), PYY (орексигенный), MC4R (рецептор меланокортина-4), которые были идентифицированы для моногенного ожирения, нарушающего систему регуляции аппетита и массы тела [21].
- 2) Синдромальное ожирение — редкая форма ожирения, являющаяся результатом аномалий развития нервной системы и других пороков развития органов и систем, что может быть вызвано изменениями в одном или нескольких генах [22]. Примерами синдромов, связанных с ожирением, являются синдромы Прадера–Вилли (мутации в генах *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *NPAP1*) и Барде–Бидля (мутации в генах *BBS 1–26*).
- 3) Полигенные — ожирение связано с мутациями в ряде генов (*FTO*, *INSIG2*, *MC4R*, *BDNF* и др.), при этом доказан накопительный эффект. Основными отличиями полигенных форм ожирения от моногенных являются высокая распространенность в популяции, относительно невысокий вклад каждого гена в развитие ожирения, высокая степень влияния окружающей среды индивида на развитие у него ожирения. Ребенок, у которого один из родителей страдает ожирением, имеет трехкратный риск избыточной массы тела во взрослом возрасте, в то время как наличие у ребенка обоих родителей, страдающих ожирением, повышает риск развития ожирения в 10 раз [20]. Обсервационное исследование 260 детей (139 девочек, 121 мальчик в возрасте от 2,4 до 17,2 лет) показало, что семейный анамнез кардиометаболических нарушений является критическим фактором риска тяжести ожирения в детстве [23].

IV. Изменение нейроэндокринной регуляции пищевого поведения. Пищевое поведение зависит от баланса факторов, оказывающих орексиогенный эффект, т.е. увеличивающий потребление пищи (соматолиберин, соматостатин, грелин, В-эндорфин, галанин), и анорексиогенный эффект, т.е. уменьшающий потребление пищи (лептин, серотонин, глюкагоноподобный пептид-1, кортиколиберин, холецистокинин). Лептин, являющийся одним из основных регуляторов аппетита, секре-

тируется адипоцитами в концентрациях, пропорциональных массе жировой ткани [24]. При ожирении наблюдается избыточная секреция лептина, что со временем приводит к резистентности к этому гормону. Таким образом, в гипоталамусе формируется ложное представление о голоде, приводящее к повышению аппетита. Гипоталамус реагирует также на концентрацию холецистокинина, грелина, глюкагоноподобного пептида-1, выделяемых кишечником в ответ на поступление пищи. Гипокретины, секретируемые из латеральной гипоталамической области, действуют на медиальный гипоталамус и влияют на области мозга, связанные с вознаграждением, мотивационным поведением и аддикцией. Дисрегуляция этой сложной системы смещает баланс в сторону получения удовольствия при удовлетворенных метаболических потребностях, что может являться препятствием для контроля аппетита и массы тела индивида.

V. Формирование инсулинорезистентности и хронического воспаления. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и ожирения доказана в ходе многочисленных исследований. Риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа возрастает по мере увеличения количества жировой ткани. Являясь эндокринным органом, жировая ткань секретирует лептин, адипонектин, свободные жирные кислоты. Увеличение массы жировой ткани приводит к гипертрофии адипоцитов, что сопровождается усиленной секрецией вышеперечисленных соединений, а также секрецией активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др.). Результатом этих процессов является развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, хронического медленно прогрессирующего воспаления, что, вероятно, обуславливает достоверную связь ожирения и атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преобладание потребления нутриентов (преимущественно за счет углеводов) на фоне их недостаточной утилизации, т.е. преобладание энергопотребления над энергозатратами, формирует компенсаторную гиперинсулинемию, которая до определенного времени способна поддерживать уровень глюкозы в физиологических значениях.

Основное действие инсулина осуществляется в постпрандиальный период (повышение уровня глюкозы приводит к повышению секреции инсулина). Инсулин оказывает ряд анаболических эффектов: глюкоза поглощается миоцитами скелетных мышц, где образуется гликоген, а также адипоцитами с образованием триглицеридов (липогенез), при этом подавляется протеолиз, гликогенолиз, кетогенез, глюконеогенез. Эффекты инсулина реализуются за счет активации двух сигнальных путей: митогенактивированной протеинкиназы MAPK/RAS и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) / Akt. Таким образом, нарушения любой составляющей этих сложных

биологических каскадов — от инсулинового рецептора до экспрессии соответствующих генов — могут приводить к инсулинорезистентности, которая выражается в постепенном снижении ответа клетки на действие инсулина. Чаще всего нарушения регистрируются на пострецепторном уровне.

Механизм инсулинорезистентности при ожирении связан со снижением транспорта глюкозы в инсулинзависимые ткани (жировую, скелетные мышцы, печень) вследствие ингибирования транслокации и/или регуляции действия GLUT4, снижения аутофосфорилирования инсулиновых рецепторов, уменьшения их количества в адипоцитах и миоцитах, что сокращает внутриклеточный сигналинг.

Таким образом, нарастающая гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности приводит к увеличению массы жировой ткани. По мере ее роста увеличивается и суточная энергетическая потребность, формируя изменение пищевого поведения, тем самым замыкая порочный круг.

Гиперинсулинемия на фоне ожирения приводит к усилению клеточной пролиферации, в том числе миоцитов мышечного слоя артерий, что было продемонстрировано на культурах гладкомышечных клеток человека и приматов [25]. Гипертрофия гладких миоцитов артерий, усиленная пролиферация фибробластов, секретирующих коллаген, постепенно приводят к формированию ригидной сосудистой стенки. Результатом этих процессов является повышение ОПСС, одного из факторов патогенеза АГ.

Помимо влияния на миоциты сосудов, ожирение сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Механизмы данной взаимосвязи сложны, но одним из ключевых факторов является потеря биодоступности оксида азота (NO) из-за изменения синтеза или активности NO-синтазы (eNOS), что потенцирует нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [26]. Ожирение также ассоциировано с окислительным стрессом эндотелия [27], стрессом эндоплазматического ретикулума [28], нарушением процесса аутофагии [29], развитием хронического воспаления [30].

Кроме того, во время ожирения снижается экспрессия НАД⁺-зависимой деацетилазы сиртуина-1 (SIRT1). Сиртуины удаляют ацетильные группы из остатков лизина в белках в присутствии НАД⁺. Снижение их активности сопряжено с уменьшением продолжительности жизни, клеточным стрессом и в частности с развитием эндотелиальной дисфункции [31].

Несмотря на то что инсулин обладает вазодилатирующим действием, он способен приводить к активации симпатoadrenalовой системы, оказывая противоположный и более выраженный вазоконстрикторный эффект.

При гиперинсулинемии и ожирении наблюдается усиление активности симпатической нервной системы на фоне уменьшения активности парасимпатической, поскольку инсулин способен проникать в перивентрикулярную область гипоталамуса, приводя к увеличению скорости передачи нервных импульсов на симпатические ядра спинного мозга [32]. Одним из объяснений активации симпатической нервной системы

при ожирении может быть увеличение расходов энергии в целях восстановления энергетического баланса.

У пациентов с ожирением наблюдаются повышенные уровни норадреналина и его метаболитов в моче по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [33], а также регистрируется увеличение симпатической активности в скелетных мышцах в покое [34].

Усиление симпатических влияний может приводить к различным последствиям. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается увеличение ЧСС, ударного объема, а также вазоконстрикции, приводящей к увеличению ОПСС и АД.

Взаимосвязь уровня АД, активности РААС и чувствительности тканей к инсулину доказана в ряде исследований [35, 36]. Активация симпатической нервной системы на фоне гиперинсулинемии сопровождается констрикцией почечных артерий, что приводит к активации РААС. Помимо этого, инсулин приводит к накоплению Na⁺ и Ca⁺⁺ внутри клетки путем снижения активности Na/K- и Ca/Mg-АТФазы клеточных мембран, что может усиливать чувствительность рецепторов к действию вазоконстрикторов.

Ренин метаболизирует ангиотензиноген до ангиотензина I. Затем ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, основной пептид РААС, действие которого напрямую связано со многими аспектами кардиометаболических нарушений. Активация ангиотензином II соответствующих рецепторов приводит к вазоконстрикции, задержке Na⁺ в проксимальных канальцах почек и высвобождению альдостерона из надпочечниковой зоны, что увеличивает ОЦК и сердечный выброс [37].

Компоненты РААС (ангиотензиноген, АПФ, ангиотензин II) были обнаружены в поджелудочной железе, скелетных мышцах и жировой ткани [38]. Ангиотензин II способен увеличивать размер адипоцитов и влиять на их дифференцировку [39].

Таким образом, локальная РААС способствует увеличению массы жировой ткани и резистентности к инсулину. Показано, что терапия АГ ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПА) по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов сопровождается значительным улучшением чувствительности ткани к инсулину [40–43].

Локальный ангиотензин II в скелетных мышцах влияет на гемодинамику и метаболизм: снижает кровоснабжение в микроциркуляторном русле, отрицательно влияет на транслокацию глюкозного транспортера (glut-4), инсулин-стимулированное поглощение глюкозы и внутриклеточный сигналинг [43].

Помимо метаболических нарушений, жировая ткань, окружающая почку, вызывает ее механическое сдавление и потенцирует структурные изменения в почечной ткани. В результате снижается экскреция Na⁺ с мочой и увеличивается реабсорбция Na⁺ в почечных канальцах, что приводит к повышению АД [44].

Ожирение увеличивает скорость клубочковой фильтрации и эффективный поток плазмы в почках, но в конечном итоге приводит к повреждению клубочков и повышению АД, замыкая порочный круг.

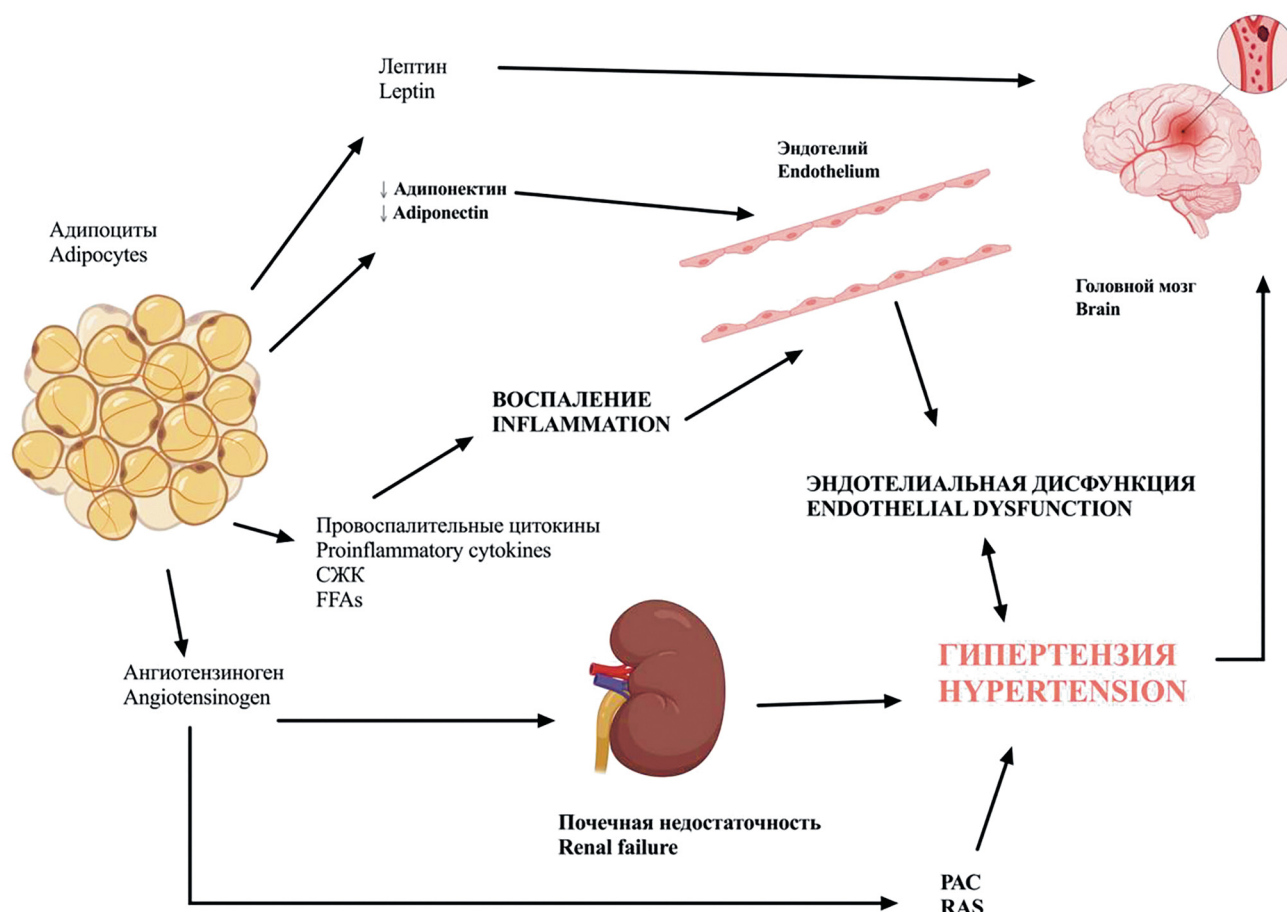


Рис. 2. Взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии
 Fig. 2. The relationship between obesity and arterial hypertension

Таким образом, последствиями избыточной массы тела или ожирения могут быть АГ и каскад связанных кардиоренальных и метаболических расстройств (рис. 2).

Исследования в различных популяциях по всему миру показывают, что связь между ИМТ и САД является почти линейной [45]. Согласно исследованию Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study, САД увеличивается на 2,0 мм рт.ст. для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки и на 3,3 мм рт.ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани [46]. Таким образом, 78% случаев АГ у мужчин и 65% у женщин можно отнести к связанным с избыточной массой тела или ожирением [45]. При этом поддержание ИМТ <25 кг/м² эффективно для первичной профилактики АГ, а нормализация ИМТ у лиц с АГ сопровождается снижением АД и ассоциированных с ним рисков [47, 48].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В терапии АГ используются медикаментозные и немедикаментозные подходы.

Основные подходы медикаментозной терапии

Терапия АГ должна быть направлена не только на достижение целевых показателей АД, но и на снижение рисков развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Целевым показателем АД является 140/90 мм рт.ст., но при условии хорошей переносимости — 130/80 мм рт.ст. или ниже. Медикаментозная терапия назначается всем пациентам с АГ, кроме пациентов из группы низкого риска и с АД менее 150/90 мм рт.ст. Стартовая терапия, как правило, включает комбинацию из разных групп антигипертензивных препаратов, так как необходимый ответ на монотерапию АГ наблюдается только у части пациентов.

Выделяют 5 ключевых групп препаратов, применяемых в терапии АГ. К ним относят:

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) являются наиболее часто назначаемой группой препаратов в терапии АГ. Действие иАПФ основано на препятствии образования ангиотензина II, что в конечном итоге приводит к снижению ОПСС. Помимо этого, иАПФ замедляют деградацию брадикинина, субстанции Р, калликреина, что способствует улучшению функции эндотелия, антипролиферативному

действию, снижению синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 и подавления агрегации тромбоцитов. Нефропротективные иАПФ-эффекты реализуются через гемодинамические и негемодинамические факторы. К гемодинамическим относят: снижение внутривенного давления, повышение натрийуреза, антипротеинурическое действие; к негемодинамическим: снижение проницаемости клубочковой мембраны, улучшение функции почечного эндотелия. В результате терапии иАПФ снижается преднагрузка и постнагрузка на сердце, давление в легочной артерии, замедляется ремоделирование левого желудочка, а фракция выброса повышается.

2. *Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)* препятствуют соединению ангиотензина II с рецепторами I типа, что приводит к снижению сосудистого тонуса и противодействует патологическому ремоделированию сосудистой стенки и миокарда. По сравнению с иАПФ, АРА обладают рядом преимуществ, среди которых высокий профиль безопасности, полная блокада РААС, низкая частота нежелательных явлений, сравнимая с плацебо.

3. *Бета-адреноблокаторы.* Действие бета-адреноблокаторов основано на способности к блокаде β_1 - и β_2 -адренорецепторов, что приводит к снижению ЧСС, силы сердечных сокращений, ОПСС (β_2 -адренорецепторы), снижению секреции ренина (β_1 -адренорецепторы). Бета-адреноблокаторы показаны пациентам, у которых АГ сочетается с определенными клиническими ситуациями: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения.

4. *Диуретики* представлены следующими классами: петлевые, тиазидные, тиазидоподобные и калийсберегающие. В терапии АГ наиболее часто применяются тиазидные и тиазидоподобные диуретики, блокирующие транспортный белок, ответственный за перенос ионов Na^+ и Cl^- в клетки канальцевого эпителия, приводя к натрийуретическому эффекту, уменьшая ОЦК, снижая ОПСС. Стоит отметить, что применение тиазидных диуретиков приводит к потере K^+ , что может сопровождаться желудочковыми аритмиями. Механизм действия петлевых диуретиков связан с блокированием ионных переносчиков, что приводит к повышенной экскреции Na^+ , Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} , Cl^- с мочой. Гипотензивный эффект данных препаратов линейно зависит от дозы. Петлевые диуретики обладают более сильным диуретическим эффектом по сравнению с тиазидными, даже при сниженной функции почек.

5. *Антагонисты кальциевых каналов (блокаторы кальциевых каналов).* Общим механизмом данной гетерогенной группы препаратов является способность снижать поступление Ca^{++} из межклеточного пространства в миоциты сосудов, что приводит к их вазодилатации. Некоторые препараты этой группы снижают сократимость миокарда, улучшают коронарное кровообращение и проводимость атриовентрикулярного узла, снижая ЧСС.

Основные подходы немедикаментозной терапии

Немедикаментозная терапия показана всем пациентам с АГ и включает в себя ряд мероприятий, направленных на

коррекцию образа жизни пациентов с целью снижения риска ССО. К ним относят:

1. Диетические мероприятия.

Поиск эффективных диетических подходов начался после наблюдений, показывающих, что вегетарианские диеты, а также диеты с пониженным содержанием насыщенных жиров и большой долей овощей и фруктов в рационе, эффективны в снижении АД, а также контроле АД у пациентов с АГ.

С 1996 года в клиническую практику была внедрена DASH-диета. DASH — аббревиатура от английского Dietary Approaches to Stop Hypertension — диетические подходы для борьбы с гипертонией. Основу DASH-диеты составляют: овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, обезжиренные молочные продукты, птица, рыба, орехи. При этом потребление поваренной соли, красного мяса, продуктов из переработанного мяса, сладостей сокращается. Различают стандартную DASH-диету (потребление поваренной соли до 2300 мг в сутки и DASH-диету с пониженным потреблением поваренной соли (до 1500 мг в сутки)). Приверженность пациентов стандартной DASH-диете способна приводить к снижению систолического АД на 5–6 мм рт.ст., DASH-диете с пониженным потреблением поваренной соли — дополнительного снижения АД на 6–8 мм рт.ст. [49].

Стоит отметить, что потребление соли жителями разных стран, как правило, всегда избыточно. Большой объем соли приходится на так называемую скрытую соль, в связи с чем ее подсчет в суточном рационе представляет значительную сложность. При этом чувствительность к соли может сильно варьировать в человеческой популяции как у лиц с нормальными значениями АД, так и у пациентов с АГ. Около 1/4 взрослого населения чувствительны к соли, т.е. не знают, что реагируют на увеличение потребления пищевой соли повышением АД [50].

Расчет рациона должен учитывать пол, возраст, профессиональную деятельность, физическую активность пациента. Необходимо учитывать не только количество потребляемых килокалорий, но и соотношение белков, жиров и углеводов в пересчете на 1 кг массы тела (белок 1,0–1,5 г; жиры (растительные и животные) — 0,9–1,0 г; углеводы — 1,5–4,0 г). Расчет суточного количества углеводов требует постоянной коррекции, так как именно сокращение потребления углеводов приводит к снижению массы жировой ткани за счет ее утилизации на фоне энергодифицита.

2. *Умеренные аэробные физические нагрузки.* Рекомендованная продолжительность умеренных физических нагрузок составляет не менее 30 минут 5–7 дней в неделю. За счет них достигается усиление кровоснабжения органов, доставка в них кислорода и питательных веществ, активация различных метаболических процессов (усиление утилизации глюкозы скелетными мышцами, создание энергодифицита), снижение секреции кортизола, усиление функциональной активности некоторых иммунокомпетентных клеток.

3. *Ограничение потребления алкоголя.* Метаболиты этилового спирта вызывают кратковременную вазодилатацию



и снижение АД, но вскоре наступает противоположный эффект. Систематическое употребление алкоголя, особенно в больших дозах, приводит к развитию АГ. Основным механизмом является активация РААС, что приводит к увеличению ОЦК и ОПСС. Этиловый спирт приводит к усилению секреции кортизола, вазопрессина, снижению чувствительности барорецепторов.

Пациенты с АГ не должны превышать дозу алкоголя в 14 единиц в неделю — для мужчин, 8 единиц — для женщин, при этом 1 единицей считается 10 мл или 8 г чистого этилового спирта, что соответствует 125 мл вина или 250 мл пива.

4. *Отказ от курения.* Сочетание АГ и курения — широко распространенное явление среди населения большинства стран. Риск развития АГ находится в линейной зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения. Одна выкуриваемая сигарета способна привести к транзиторному повышению АД в течение 15 минут [51]. Риск преждевременной смерти от всех причин у курящих пациентов с АГ в 2 раза выше, а от ССО — в 5 раз выше, чем у некурящих пациентов с АГ [51, 52].

Эндотелиоциты — одна из мишеней как метаболитов табачного дыма, так и повышенного АД. Курение приводит к хроническому воспалению эндотелия, вызывая снижение биодоступности эндогенного NO, прогрессированию атеросклероза, повышенному риску тромбообразования и широкому спектру других патологических состояний. Курение активирует симпатoadреналовую систему, приводя к хронической вазоконстрикции. Постепенно в сосудистой стенке меняется соотношение эластиновых и коллагеновых волокон, и она становится ригидной. Таким образом, курение и АГ являются состояниями, при которых появляется сочетанный риск осложнений.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Основной целью терапии ожирения является снижение риска ассоциированных осложнений (АГ, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, обструктивного апноэ сна), а также улучшение качества жизни.

Поддержание целевого ИМТ после терапии является основной проблемой пациентов с ожирением. Как и все хронические заболевания, ожирение требует долгосрочного, междисциплинарного подхода, учитывающего цели терапии каждого пациента, а также соотношение пользы и риска различных методов лечения.

К основным подходам терапии ожирения относят:

- 1) немедикаментозную терапию;
- 2) медикаментозную терапию;
- 3) хирургическое лечение.

Немедикаментозная терапия является первым и обязательным этапом терапии ожирения, который включает в себя коррекцию рациона питания и объема физических нагрузок. Рекомендуемое ограничение суточной калорийности составляет 500–700 ккал от физиологической нормы, при этом рацион должен быть сбалансирован в соответствии с возрастом и полом. Ожидаемая потеря массы тела должна составлять примерно

500–1000 г в неделю. При этом голодание не является методом терапии ожирения в связи с недостаточными данными об эффективности и безопасности. Рекомендуемое время регулярных аэробных физических нагрузок — не менее 150 минут в неделю.

Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также тем, кто не смог достичь целевого эффекта немедикаментозными способами или не смог поддерживать достигнутый ИМТ. На данный момент в РФ зарегистрированы три препарата: сибутрамин, орлистат, лираглутид. Стоит отметить, что терапия сибутрамином была связана с повышенным риском развития аритмий и остановкой сердца, в связи с чем в январе 2010 г. Европейское агентство по лекарственным средствам приостановило разрешение на продажу сибутрамина в Европейском Союзе из-за повышенного риска нефатальных инфарктов миокарда и инсультов, а в октябре 2010 г. организация Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) потребовала изъять сибутрамин с рынка США из-за повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [53].

Хирургическое лечение (бариатрическая хирургия) показано пациентам с ИМТ >40 кг/м² на фоне отсутствия эффективности проводимой ранее консервативной терапии. Основными хирургическими вмешательствами являются: гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, резекция желудка, бандажирование желудка. Долгосрочные исследования показали, что бариатрические хирургические процедуры обычно приводят к стойкому снижению массы тела на 25% и быстрому, устойчивому снижению рисков осложнений, ассоциированных с ожирением [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и АГ имеют общие механизмы развития и требуют междисциплинарного подхода в терапии. Учитывая широкую распространенность ожирения и АГ и связанных с ними осложнений, понимание патофизиологии этих заболеваний необходимо врачам любых специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Иртыга Щ.Б., Кисляк О.А., Козилова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк Ф.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова Е.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Вольникова А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рукаткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021;23(4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1997 (WHO/NUT/NCD/98.1) n.d. Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/277925691_Obesity_preventing_and_managing_the_global_epidemic_Report_of_a_WHO_Consultation_on_Obesity_Geneva_1997_WHONUTNCD981 (дата обращения: 24.03.2025).
- Lim S., Meigs J.B. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1820–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303035.
- Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34. DOI: 10.1093/ajcn/4.1.20.
- Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11:11–8. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Капанова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.М., Шагров А.Л., Самоутруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Ю.Н., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева В.А., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Каштанова Д.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3785. EDN: YRUNUX.
- Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., Boutouyrie P., Burger D., Chirinos J.A., Damasceno A., Delles C., Gimenez-Roqueplo A-P., Hering D., López-Jaramillo P., Martinez F., Perkovic V., Rietzschel E.R., Schillaci G., Schutte A.E., Scuteri A., Sharman J.E., Wachtell K., Wang J.G. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388:2665–712. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
- Ожирение и избыточная масса тела. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 29.03.2025).
- Kelly T., Yang W., Chen C-S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431–7. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.
- Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А., Кононенко А.В., Саргалиев А.Ф., Давлетшин А.Р., Андреева П.А., Зарбева К.Р., Торшхоева Д.А., Рахмонкулов У.А., Афанасьев А.А. Семаглутид — эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP. Проблемы Эндокринологии. 2023;69(3):68–82. DOI: 10.14341/probl13197.
- Malik V.S., Willet W.C., Hu F.B. Nearly a decade on — trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):615–616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунцова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фур-



- менко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкас Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-1115.
15. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., Giampaoli S., Hense H-W., Joffres M., Katarinen M., Poulter N., Primatesta P., Rodríguez-Artalejo F., Stegmayr B., Thamm M., Tuomilehto J., Vanuzzo D., Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363–9. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.
16. Nuotio J., Suvila K., Cheng S., Langén V., Niiranen T. Longitudinal blood pressure patterns and cardiovascular disease risk. *Ann Med n.d.*; 2020;52(3-4):43–54. DOI: 10.1080/07853890.2020.1733648.
17. Purnell J.Q. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. *Endotext [Internet]*, MDText.com, Inc.; 2023.
18. Masood B., Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)* 2023;23:284–91. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0168.
19. Kopelman P., Jebb S.A., Butland B. Executive summary: Foresight “Tackling Obesities: Future Choices” project. *Obes Rev*. 2007;8(Suppl 1):vi–ix. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00344.x.
20. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
21. Thaker V.V. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28:379–405.
22. Huvenne H., Dubern B., Clément K., Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9:158–73. DOI: 10.1159/000445061.
23. Corica D., Aversa T., Valenzise M., Messina M.F., Alibrandi A., De Luca F., Wasniewska M. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:187. DOI: 10.3389/fendo.2018.00187.
24. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763–70. DOI: 10.1038/27376.
25. Cersosimo E., Xu X., Musi N. Potential role of insulin signaling on vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammation pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:652–657. DOI: 10.1152/ajpcell.00022.2011.
26. Ait-Aissa K., Nguyen Q.M., Gabani M., Kassan A., Kumar S., Choi S-K., Gonzalez A.A., Khataei T., Sahyoun A.M., Chen C., Kassan M. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:136. DOI: 10.1186/s12933-020-01107-3.
27. Gamez-Mendez A.M., Vargas-Robles H., Ríos A., Escalante B. Oxidative Stress-Dependent Coronary Endothelial Dysfunction in Obese Mice. *PLoS One* 2015;10:e0138609. DOI: 10.1371/journal.pone.0138609.
28. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl 1):S56–64. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401451.
29. Bharath L.P., Cho J.M., Park S-K., Ruan T., Li Y., Mueller R., Bean T., Reese V., Richardson R.S., Cai J., Sargsyan A., Pires K., Anandh Babu P.V., Boudina S., Graham T.E., Symons J.D. Endothelial Cell Autophagy Maintains Shear Stress-Induced Nitric Oxide Generation via Glycolysis-Dependent Purinergic Signaling to Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1646–56. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309510.
30. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N., Nistico S., Forleo G.B., Cardillo C., Tesaro M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28:169–76.
31. Vikram A., Kim Y-R., Kumar S., Li Q., Kassan M., Jacobs J.S., Irani K. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by down-regulating Sirtuin1. *Nat Commun*. 2016;7:12565. DOI: 10.1038/ncomms12565.
32. Жернакова Ю.В. Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadrenalовой системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28:5681. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5681.
33. Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96:3423–9. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3423.
34. Конради А.О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии. *Ожирение и метаболизм*. 2007;4(3):9–15. DOI: 10.14341/2071-8713-5016.
35. Underwood P.C., Adler G.K. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:59–70. DOI: 10.1007/s11906-012-0323-2.
36. Vaidya A., Forman J.P., Underwood P.C., Hopkins P.N., Williams G.H., Pojoga L.H., Williams J.S. The influence of body mass index and renin-angiotensin-aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:995–1002. DOI: 10.1530/EJE-11-0025.
37. Kopf D., Mühlen I., Kröning G., Sendzik I., Huschke B., Lehnert H. Insulin sensitivity and sodium excretion in normotensive offspring and hypertensive patients. *Metabolism*. 2001;50:929–35. DOI: 10.1053/meta.2001.24928.
38. Karlsson C., Lindell K., Ottosson M., Sjöström L., Carlsson B., Carlsson L.M. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3925–9. DOI: 10.1210/jcem.83.11.5276.
39. Sarzani R., Marcucci P., Salvi F., Bordinchia M., Espinosa E., Mucci L., Lorenzetti B., Minardi D., Muzzonigro G., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. Angiotensin II stimulates and atrial natriuretic peptide inhibits human visceral adipocyte growth. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:259–67. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803724.

40. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., Trevano F.Q., Bombelli M., Scopelliti F., Facchini A., Mancia G., CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21:1761–9. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00027.
41. Анисимова К.А., Василевский Д.И., Баландов С.Г., Хамид З.М. Морбидное ожирение в клинической практике: современные концепции лечения. *Педиатр*. 2020;11(6):63–69. DOI: 10.17816/PED11663-69.
42. Колтунцева И.В., Баирова С.В., Сахно Л.В. Ожирение у детей. Как избежать избыточных проблем. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(3):90–91.
43. Briet M., Schiffrin E.L. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:163–72. DOI: 10.1007/s11906-011-0182-2.
44. Hall J.E., Brands M.W., Dixon W.N., Smith M.J. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension*. 1993;22:292–9. DOI: 10.1161/01.hyp.22.3.292.
45. Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78.
46. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., Pou K.M., Maurovich-Horvat P., Liu C.-Y., Vasan R.S., Murabito J.M., Meigs J.B., Cupples L.A., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
47. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman M., Belden L., Bragg C., Millstone M., Raczynski J., Brewer A., Singh B., Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1–11. DOI: 10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007.
48. Александрова Г.А., Бачманов А.А., Булкина И.А. и др. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. EDN: UKMFFR.
49. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R., Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101.
50. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P.W. Mechanisms and Consequences of Salt Sensitivity and Dietary Salt Intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:37–43. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834122f1.
51. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Артериальная гипертензия, курение, почки — что общего? Результаты исследования ИРИС. Системные гипертензии. 2008;5(2):60–63. DOI: 10.26442/SG33067.
52. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина; 2006. EDN: QLMGUT.
53. DeLaet D., Schauer D. Obesity in adults. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0604.
54. Perdomo C.M., Cohen R.V., Sumithran P., Clément K., Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet*. 2023;401:1116–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.

REFERENCES

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Irtyuga O.B., Kisljak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu. V., Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Nikulina SYu., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Salasiuk A.S., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Troitskaya E.A., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
2. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Biriukova E.V., Bordan N.S., Vagapova G.R., Volkova A.R., Volkova N.I., Volynkina A.P., Dzgoeva F.Kh., Kiseleva T.P., Neimark A.E., Romantsova T.I., Ruiatkina L.A., Suplotova L.A., Khalimov Iu.Sh., Yashkov Iu.I. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russian). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1997 (WHO/NUT/NCD/98.1) n.d. Available at: https://www.researchgate.net/publication/277925691_Obesity_preventing_and_managing_the_global_epidemic_Report_of_a_WHO_Consultation_on_Obesity_Geneva_1997_WHONUTNCD981 (accessed: March 24, 2025).
4. Lim S., Meigs J.B. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1820–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303035.
5. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4:20–34. DOI: 10.1093/ajcn/4.1.20.
6. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11:11–8. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
7. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
8. Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yaro-



- vaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyeva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Kashtanova D.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Shalnova S.A. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3785. EDN: YRUNUX.
9. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., Boutouyrie P., Burger D., Chirinos J.A., Damasceno A., Delles C., Gimenez-Roqueplo A.P., Hering D., López-Jaramillo P., Martínez F., Perkovic V., Rietzschel E.R., Schillaci G., Schutte A.E., Scuteri A., Sharman J.E., Wachtell K., Wang J.G. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388:2665–712. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.
 10. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: March 29, 2025). (In Russian).
 11. Kelly T., Yang W., Chen C.-S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1431–7. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.
 12. Shabutdinova O.R., Dautov A.R., Samkov A.A., Kononenko A.V., Sargaliev A.F., Davletshin A.R., Andresova P.A., Zarbeeveva K.R., Torshkheeva D.A., Rakhmonkulov U.A., Afanasyev A.A. Semaglutide — effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by Sustain, pioneer, step. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):68–82. (In Russian). DOI: 10.14341/probl13197.
 13. Malik V.S., Willet W.C., Hu F.B. Nearly a decade on — trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):615–616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
 14. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shalnova S.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Gomyranova N.V., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metelskaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Khudyakov M.B., Baranova E.I., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondartsov L.V., Furmenko G.I., Khvostikova A.E., Belova O.A., Nazarova O.A., Shuteleva E.A., Barbarash O.L., Danilchenko Ya.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V., Gutnova S.K., Tolparov G.V. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
 15. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., Giampaoli S., Hense H-W., Joffres M., Kastarinen M., Poulter N., Primatesta P., Rodríguez-Artalejo F., Stegmayr B., Thamm M., Tuomilehto J., Vanuzzo D., Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363–9. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.
 16. Nuotio J., Suvisa K., Cheng S., Langén V., Niiranen T. Longitudinal blood pressure patterns and cardiovascular disease risk. *Ann Med* n.d.; 2020;52(3-4):43–54. DOI: 10.1080/07853890.2020.1733648.
 17. Purnell J.Q. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. *Endotext* [Internet], MDText.com, Inc.; 2023.
 18. Masood B., Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)*. 2023;23:284–91. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0168.
 19. Kopelman P., Jebb S.A., Butland B. Executive summary: Foresight “Tackling Obesities: Future Choices” project. *Obes Rev*. 2007;8(Suppl 1):vi–ix. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00344.x.
 20. Lin X., Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
 21. Thaker V.V. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28:379–405.
 22. Huvenne H., Dubern B., Clément K., Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9:158–73. DOI: 10.1159/000445061.
 23. Corica D., Aversa T., Valenzise M., Messina M.F., Alibrandi A., De Luca F., Wasniewska M. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:187. DOI: 10.3389/fendo.2018.00187.
 24. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763–70. DOI: 10.1038/27376.
 25. Cersosimo E., Xu X., Musi N. Potential role of insulin signaling on vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammation pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302:652–657. DOI: 10.1152/ajpcell.00022.2011.
 26. Ait-Aissa K., Nguyen Q.M., Gabani M., Kassar A., Kumar S., Choi S.-K., Gonzalez A.A., Khataei T., Sahyoun A.M., Chen C., Kassar M. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:136. DOI: 10.1186/s12933-020-01107-3.
 27. Gamez-Mendez A.M., Vargas-Robles H., Ríos A., Escalante B. Oxidative Stress-Dependent Coronary Endothelial Dysfunction in Obese Mice. *PLoS One*. 2015;10:e0138609. DOI: 10.1371/journal.pone.0138609.
 28. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl 1):S56–64. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401451.

29. Bharath L.P., Cho J.M., Park S-K., Ruan T., Li Y., Mueller R., Bean T., Reese V., Richardson R.S., Cai J., Sargsyan A., Pires K., Anandh Babu P.V., Boudina S., Graham T.E., Symons J.D. Endothelial Cell Autophagy Maintains Shear Stress-Induced Nitric Oxide Generation via Glycolysis-Dependent Purinergic Signaling to Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1646–56. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309510.
30. Iantorno M., Campia U., Di Daniele N., Nistico S., Forleo G.B., Cardillo C., Tesaro M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28:169–76.
31. Vikram A., Kim Y-R., Kumar S., Li Q., Kassan M., Jacobs J.S., Irani K. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by down-regulating Sirtuin1. *Nat Commun.* 2016;7:12565. DOI: 10.1038/ncomms12565.
32. Zhernakova Yu.V. Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(12):5681. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5681.
33. Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation.* 1997;96:3423–9. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3423.
34. Konradi A.O. Simpaticheskaya nervnaya sistema, ozhirenie i arterial'naya gipertenziya. Vozmozhnosti terapii. *Obesity and metabolism.* 2007;4(3):9–15. DOI: 10.14341/2071-8713-5016. (In Russian).
35. Underwood P.C., Adler G.K. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:59–70. DOI: 10.1007/s11906-012-0323-2.
36. Vaidya A., Forman J.P., Underwood P.C., Hopkins P.N., Williams G.H., Pojoga L.H., Williams J.S. The influence of body mass index and renin-angiotensin-aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:995–1002. DOI: 10.1530/EJE-11-0025.
37. Kopf D., Mühlen I., Kröning G., Sendzik I., Huschke B., Lehnert H. Insulin sensitivity and sodium excretion in normotensive offspring and hypertensive patients. *Metabolism.* 2001;50:929–35. DOI: 10.1053/meta.2001.24928.
38. Karlsson C., Lindell K., Ottosson M., Sjöström L., Carlsson B., Carlsson L.M. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3925–9. DOI: 10.1210/jcem.83.11.5276.
39. Sarzani R., Marcucci P., Salvi F., Bordicchia M., Espinosa E., Mucci L., Lorenzetti B., Minardi D., Muzzonigro G., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. Angiotensin II stimulates and atrial natriuretic peptide inhibits human visceral adipocyte growth. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:259–67. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803724.
40. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., Trevano F.Q., Bombelli M., Scopelliti F., Facchini A., Mancina G., CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens.* 2003;21:1761–9. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00027.
41. Anisimova K.A., Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Hamid Z.M. Morbid obesity in clinical practice: modern treatment concepts. *Pediatr.* 2020;11(6):63–69. DOI: 10.17816/PED11663-69. (In Russian).
42. Koltuncheva I.V., Bairova S.V., Sahn L.V. Ozhirenie u detej. Obesity in children. How to avoid unnecessary problems. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(3):90–91. (In Russian).
43. Briet M., Schiffrin E.L. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:163–72. DOI: 10.1007/s11906-011-0182-2.
44. Hall J.E., Brands M.W., Dixon W.N., Smith M.J. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension.* 1993;22:292–9. DOI: 10.1161/01.hyp.22.3.292.
45. Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78.
46. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., Pou K.M., Maurovich-Horvat P., Liu C-Y., Vasan R.S., Murabito J.M., Meigs J.B., Cupples L.A., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
47. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman M., Belden L., Bragg C., Millstone M., Raczynski J., Brewer A., Singh B., Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134:1–11. DOI: 10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007.
48. Aleksandrova G.A., Bachmanov A.A., Bulkina I.A. i dr. The health of the region's population and health priorities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russian). EDN: UKMFFR.
49. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R., Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3–10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101.
50. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P.W. Mechanisms and Consequences of Salt Sensitivity and Dietary Salt Intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20:37–43. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834122f1.
51. Chazova I.E., Ratova L.G. Arterial'naya gipertoniya, kurenie, pochki — chto obshchego? Rezul'taty issledovaniya IRIS. Systemic Hypertension. 2008;5(2):60–63. (In Russian). DOI: 10.26442/SG33067.
52. Medik V.A., Tokmachev M.S. Rukovodstvo po statistike zdorov'ya i zdravoohraneniya. Moscow: Medicina; 2006. (In Russian). EDN: QLMGUT.
53. DeLaet D., Schauer D. Obesity in adults. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:0604.
54. Perdomo C.M., Cohen R.V., Sumithran P., Clément K., Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet.* 2023;401:1116–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.



ЮРИЙ НИКОЛАЕВИЧ ДАРКШЕВИЧ — ТАЛАНТЛИВЫЙ РОССИЙСКИЙ УЧЕНЫЙ-ПАТОЛОГ

© Александр Николаевич Зубрицкий

Европейское общество патологии. Москва, Российская Федерация

Контактная информация: Александр Николаевич Зубрицкий — профессор. E-mail: zubr.alex2012@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6984-2343> SPIN: 6242-8839

Для цитирования: Зубрицкий А.Н. Юрий Николаевич Даркшевич — талантливый российский ученый-патолог. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(2):129–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.59.001>

Поступила: 17.04.2025

Одобрена: 27.05.2025

Принята к печати: 24.06.2025

Резюме. Статья посвящена жизни и профессиональной деятельности талантливого российского ученого-патолога и педагога, представителя ленинградской школы патологоанатомов, кандидата медицинских наук Юрия Николаевича Даркшевича (06.10.1915–17.10.1990), родившегося в семье беспартийного, земского врача, из дворян с польскими корнями и из семьи потомственных врачей Николая Николаевича Даркшевича и учительницы Евстолии Федоровны Буданцевой. В 1938 году его отец был репрессирован и расстрелян по ложному обвинению. Несмотря на это, в 16 лет Юрий поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт и успешно окончил его в 1938 году. В 1939 году после одного года работы врачом в Вологде он поступил в очную аспирантуру при кафедре патологической анатомии одноименного института, после завершения которой был оставлен на кафедре ассистентом, а в 1950 году состоялась защита его кандидатской диссертации на тему «Воспалительные разрастания эпителия печени». В период Великой Отечественной войны Ю.Н. Даркшевич призван на военную службу, которая проходила в патологоанатомической лаборатории Ленинградского фронта и в Военно-медицинском музее в воинском звании капитана медицинской службы. В 1953 году он был вынужден оставить кафедру как «сын врага народа» и до конца жизни работал в Клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина в должности заведующего патологоанатомическим отделением, где наиболее полно проявился его талант замечательного ученого, практического патологоанатома и выдающегося морфолога-инфекциониста. Его научными интересами были преимущественно морфология вирусных гепатитов и циррозов печени. Работая в прозектуре больницы, он собрал более 5000 наблюдений этой патологии. Скрупулезное изучение гистотопограмм позволило ему выявить характер и варианты распространения воспалительного процесса в печени и сделать оригинальные соответствующие выводы, которые он обобщил в своей практически завершенной докторской диссертации на тему «Вирусный гепатит — морфологические изменения в печени». Но большая часть его работ осталась неопубликованной, а сама диссертационная работа осталась незащищенной. Причиной последних двух фактов является, вероятнее всего, царивший в нашей стране коммунистический режим. Ю.Н. Даркшевич скончался в г. Ленинграде в возрасте 75 лет. Похоронен на кладбище «Комплекс Степной» г. Оренбурга.

Ключевые слова: Юрий Николаевич Даркшевич, ученый патолог-инфекционист, педагог

DOI: 10.56871/RBR.2025.30.59.001

YURI NIKOLAEVICH DARKSHEVICH — TALENTED RUSSIAN SCIENTIST-PATHOLOGIST

© Alexander N. Zubritsky

European Society of Pathology. Moscow, Russian Federation

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

For citation: Zubritsky AN. Yuri Nikolaevich Darkshevich — talented Russian scientist-pathologist. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(2):129–138.
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.59.001>

Received: 17.04.2025

Revised: 27.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Abstract. The article is devoted to the life and professional activities of a talented Russian scientist-pathologist and educator, a representative of the Leningrad School of Pathologists, Candidate of Medical Sciences Yuri Nikolaevich Darkshevich (06.10.1915–17.10.1990), who was born into the family of a non-party, zemstvo doctor, from the nobility with Polish roots and from the family of hereditary doctors Nikolai Nikolaevich Darkshevich and teacher Evstolia Fyodorovna Budantseva. In 1938, his father was repressed and executed on false charges. Despite this, at the age of 16, Yuri entered the 1st Leningrad Medical Institute and successfully graduated in 1938. In 1939, after one year of working as a doctor in Vologda, he entered full-time postgraduate study at the Pathology Department of the Institute of the same name, after completing which he remained at the department as an assistant, and in 1950 defended his candidate's dissertation on the topic of "Inflammatory growths of the liver epithelium". During the Great Patriotic War, Yu.N. Darkshevich was called up for military service, which took place in the pathology laboratory of the Leningrad Front and in the military medical museum with the military rank of captain of the medical service. In 1953, he was forced to leave the department as the "son of an enemy of the people" and until the end of his life worked at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital as the head of the Pathology Department, where his talent as a remarkable scientist, practical pathologist and outstanding infectious disease morphologist was most fully manifested. His scientific interests were mainly the morphology of viral hepatitis and cirrhosis of the liver. While working in the hospital's dissection department, he collected more than 5,000 observations of this pathology. A meticulous study of histotopograms allowed him to identify the nature and variants of the spread of the inflammatory process in the liver and to make original corresponding conclusions, which he summarized in his almost completed doctoral dissertation on the topic of "Viral hepatitis — morphological changes in the liver". But most of his own work remained unpublished, and the dissertation itself remained unprotected. The reason for the last two facts is most likely the communist regime that reigned in our country. Yu.N. Darkshevich died in Leningrad at the age of 75. He was buried in the "Stepnoy Complex" cemetery in Orenburg.

Keywords: Yuri Nikolaevich Darkshevich, scientist pathologist-infectious disease specialist, educator





Рис. 1. Юрий Николаевич Даркшевич в молодости
Fig. 1. Yuri Nikolaevich Darkshevich in his youth



Рис. 2. Даркшевич Юрий Николаевич (06.10.1915–17.10.1990)
Fig. 2. Darkshevich Yuri Nikolaevich (06.10.1915–17.10.1990)

October 6th, 2025, marks the 110th anniversary of birth and October 17th — 35th anniversary of the death of the talented Russian pathologist, representative of the Leningrad School of Pathology, faithful to its ideals and traditions [1], scientist and educator, Candidate of Medical Sciences Yuri Nikolaevich Darkshevich (Fig. 1, 2) [2].

He was born on October 6, 1915 in Orenburg into the family of a non-party member, zemstvo doctor, a native of the city of Mologa in the Yaroslavl province (now the Yaroslavl region), located at the confluence of the Mologa River and the Volga and flooded by the Rybinsk reservoir, from nobles with Polish roots and from the family of hereditary doctors Nikolai Nikolaevich Darkshevich (18.05.1875–12.02.1938) and teacher Evstolia Fedorovna Darkshevich (née Budantseva).

His father N.N. Darkshevich graduated from the Tula Gymnasium. Since 1897, he has been a student of the Medical Faculty of the Kazan Imperial University. In April 1899 he was expelled for

participating in student unrest, subjected to secret police surveillance, reinstated in the fall. In 1903 he graduated from the university with the title of physician. After graduating from the university, he worked as a doctor in various provinces.

Father of Nikolai Nikolaevich, Nikolai Osipovich, is a zemstvo doctor, and his uncle Liveryi Osipovich Darkshevich (29.07.1858–28.03.1925) is a famous neuropathologist and neurohistologist, doctor of medicine, professor, who studied the anterior colliculus, pineal body, nuclei of the brainstem and other formations of the brain; first described the arc of the pupillary reflex and the nucleus of the posterior commissure of the brain under the anterior quadrigemina — the “Darkshevich nucleus”, discovered the so-called “Darkshevich corpuscles”, created a diagram of the pupillary fibers of the optic nerve, was one of the first to point out the syphilitic nature of tabes dorsalis, was among the first researchers of epidemic encephalitis, one of the first to study muscle atrophy in joint diseases, identified the cause of neuroses and is considered one of the founders of neurosurgery in Russia: the first surgical interventions in the country to extirpate cortical centers in epilepsy (Gorsley operation), brain tumors, and lesions of the nervous system. In 1893, together with V.M. Bekhterev, he founded the Society of Neuropathologists and Psychiatrists in Kazan. He treated V.I. Lenin [3].

In 1905, after the defeat of the first Russian revolution and unrest among the Poles for the separation of Poland from Russia, his father was arrested and administratively exiled to Siberia, presumably to the village of Verkholsk in the Kachugsky district of the Irkutsk province.

It should be noted that in the history of Russia's punitive policy, according to the legislation at that time, by decree of April 5, 1879, the governors-general of some cities were granted the right to “expel by administrative order, from the areas entrusted to their management, all those persons whose further presence in those areas they consider harmful”. This practice was applied to persons considered politically unreliable, or for activities that, according to judicial decisions, were not obvious crimes, but in essence contributed to the struggle against the existing socio-political foundations in the empire. Administrative exile was legislatively enshrined as a form of punishment for political cases [4].

While in exile, N.N. Darkshevich worked as a doctor and married a local teacher, Evstolia Fedorovna Budantseva. In 1907, their first son Rostislav was born (Fig. 3), in 1909, looking ahead, — Yaropolk, in 1913 — Yaroslav, in 1915 — Yuri and in 1916 — Vyacheslav (Fig. 4).

The Darkshevich family lived in exile until 1909. At that time, Lev Davidovich Trotsky was exiled to Verkholsk, as well as Felix Edmundovich Dzerzhinsky, who was exiled to a permanent settlement, with whom Nikolai Nikolaevich met and became acquainted for the first time on the way to Yakutsk, and communication with him, apparently, greatly influenced Darkshevich's future life and worldview. After the end of the exile, it was not allowed to leave Siberia for the central provinces, and therefore the Darkshevich

family, arrived in the city of Orenburg, where Nikolai Nikolaevich lived and worked from 1909 to 1938 (Fig. 5, 6) [5].

The first mention of him dates back to November 3, 1909: the Orenburg Gazette reported on his election as librarian of the Physico-Medical Society of Doctors. Members of the Physico-Medical Society prepared reports on observations of diseases and epidemics, and were engaged in the processing of meteorological phenomena for medical purposes.

Documents from the Orenburg City Council fund indicate that N.N. Darkshevich in 1909 and until May 1910 held the position of Duma doctor of the outpatient clinic of the 3rd part of Orenburg and doctor of the city almshouses. In October 1910, the doctor was elected secretary of the Physical-Medical Society. In the same year, the society created a commission for the survey and further preservation of lands suitable for kumiss production and kumiss treatment. At the general meeting on January 8, 1912, N.N. Darkshevich was elected Chairman of the organization's Board. In the same year, he became the first Chairman of the Orenburg Department of the All-Russian League for the Fight against Tuberculosis, while holding the position of Head of the Tuberculosis and Pulmonary Hospital organized by this League. In addition, he was a member of a special commission of doctors at the tuberculosis dispensary for selecting patients for the kumiss treatment center and was the editor of the one-day (one-off) newspaper "Belaya Romashka" published by the Orenburg branch of the League for the Fight against Tuberculosis. Under his leadership, in April 1912, the League opened the first tuberculosis dispensary in Orenburg, as well as a kumiss treatment center near Orenburg. In 1912, a special outpatient clinic was also opened, the tasks of which were limited not only to the treatment of tuberculosis patients, but also to the improvement and prevention of the spread of tuberculosis. Then Nikolai Nikolaevich continued his work as a doctor in private practice. In 1914, he was registered in the



Рис. 3. Фото из семейного архива времен ссылки в Сибири 1907 года: Даркшевичи Николай Николаевич с женой Евстолией Федоровной, первый сын Ростислав

Fig. 3. Photo from the family archive from the time of exile in Siberia in 1907: Nikolai Nikolaevich with his wife Evstolia Fedorovna, first son is Rostislav



Рис. 4. Дети Николая Николаевича и Евстолии Федоровны Даркшевичей: слева направо Вячеслав, Ярополк, Ярослав, Ростислав, Юрий
Fig. 4. Children of Nikolai Nikolaevich and Evstolia Fedorovna Darkshevich: from left to right Vyacheslav, Yaropolk, Yaroslav, Rostislav, Yuri

reference book "RUSSIAN MEDICAL LIST" as a freelance doctor in Orenburg.

In March 1917, his exiled acquaintance F.E. Dzerzhinsky, who needed extensive, thorough treatment and long-term rehabilitation, came to N.N. Darkshevich in the Orenburg province with severely damaged health. It is possible that this trip and a long rest from spring to the end of July 1917 were able to prolong his life and he forever believed in the healing power of koumiss and preferred this treatment to all others in Soviet times.

From 1919 to 1937 N.N. Darkshevich was the Chairman of the Scientific Medical Society of Physicians.



Рис. 5. Врач Н.Н. Даркшевич (слева) с больным на приеме в своем доме в г. Оренбурге

Fig. 5. Doctor N.N. Darkshevich (left) with a patient at a reception at his house in Orenburg

In 1920, by personal order of the People's Commissariat of Health N.A. Semashko, N.N. Darkshevich was summoned to Moscow, where he was entrusted with the management of the Orenburg Kumys Treatment District, as an authorized representative of the People's Commissariat of Health. All kumiss treatment centers in the region were transferred to Nikolai Nikolaevich's jurisdiction and he took on this work of creating free anti-tuberculosis sanatoriums with great responsibility. In 1930, he was a doctor at the Orenburg Therapeutic Hospital. In addition to his medical studies, N.N. Darkshevich was a member of the "Imperial Russian Geographical Society Orenburg Department", but after the revolution, in connection with the collapse of this society, he became a member of the "Society for the Study of the Kirghiz Region" formed in 1920. In 1926–1928, due to structural changes, he was elected a member of the newly created "Orenburg Department of the Russian Geographical Society" [4]. Thus, N.N. Darkshevich served the Fatherland faithfully and truly, creating true progress in the field of medicine in the Orenburg region.

On July 20, 1937, after a search by the NKVD that did not reveal anything reprehensible in his home, N.N. Darkshevich was arrested on the obviously false charge of "organizing and leading a counter-revolutionary fascist organization, organizing and conducting a bacteriological war against the USSR, conducting active sabotage work, and having ties with German and Japanese intelligence...". At this time, the 64-year-old prisoner, who already had health problems, was placed in custody in the Orenburg prison, where he was subjected to systematic "incriminating interrogations", while his name was included in Stalin's first-category lists, which meant that Stalin or the party members close to him were not against the execution of the people included in these lists. Despite the fact that N.N. Darkshevich did not plead guilty in court,



Рис. 6. Дом в г. Оренбурге, в котором жил и работал Н.Н. Даркшевич

Fig. 6. The house in Orenburg where N.N. Darkshevich lived and worked

stating that he was not a member of a counter-revolutionary organization, nevertheless, the actions of the accused at that time were incriminated under the following articles of the Criminal Code of the RSFSR: 58-1a — treason, 58-8 — terrorism, 58-9 — sabotage and 58-11 — organizational counter-revolutionary activity, on the basis of which a harsh verdict of capital punishment was issued and on February 12, 1938, the sentence came into force. And only on July 4, 1956, after an additional investigation into the case of N.N. Darkshevich, a fair verdict was issued on his rehabilitation [6, 7].

Yu.N. Darkshevich's father was a typical Russian intellectual, distinguished by his high professionalism, exceptional diligence, responsiveness, kindness, and under his influence, the foundations of his son's worldview and character were formed, which in many ways repeated his father's, and it was not for nothing that Yuri began to prepare for medical practice early. It so happened that his son's fate that in terms of family relations, he was never married and had no children. Perhaps the reason for this was his fanatical dedication to science, which consumed his energy without a trace.

At the age of 16, Yuri entered the 1st Leningrad Medical Institute (1st LMI), from which he successfully graduated in 1938. From 1938 to 1939, he worked as a doctor in Vologda, then returned to his Alma mater and immediately entered full-time postgraduate study at the Department of Pathological Anatomy (the head of the department at that time was Academician V.G. Garshin), and after its completion (his labor-intensive and the painstaking work, the experimental model of which were rabbits, was completed in 1949) and the defense on April 6, 1950 on the topic of "Inflammatory growths of the liver epithelium", he remained at the department as an assistant, where until 1953 he lovingly taught students pathological anatomy, covering the subject comprehensively, delving into all the details and patterns of the pathological process, taught future doctors to think, while simultaneously working as a doctor at the Erisman Petropavlovsk Hospital, which on January 1, 1935, was transferred to 1st LMI, as a clinical hospital of the institute, where he developed and as a brilliant teacher. His teachers were professors G.V. Shor, V.G. Garshin, M.A. Zakharyevskaya, who nurtured in him the ability to subtly analyze sectional observations and to fundamentally generalize them [8, 9]. Yuri Nikolaevich received additional clinical training from Professor M.D. Tushinsky, and mastered clinical diagnostics as professionally as pathoanatomical.

During the Great Patriotic War, Yu.N. Darkshevich was called up to the active army by the Kalinin District Military Commissariat on February 29, 1943. The service took place in the pathological anatomy laboratory of the Leningrad Front (48 LenF[EG 1012) under the command of V.D. Tsinzerling and in the Military Medical Museum with the military rank of captain of the medical service. The end of the service took place on April 30, 1947.

In 1953, Yu.N. Darkshevich was forced to leave the department as "the son of an enemy of the people." From 1953 to 1958, he worked at the Institute of Oncology of the USSR Academy of

Medical Sciences (now the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology), and from 1958 until the end of his life, he served at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (this was the name of the Botkin Hospital under the chief physician Stefan Valerianovich Viskovsky in 1933–1941, then in 2001 it was renamed as the St. Petersburg Main Healthcare Administration "City Infectious Diseases Hospital No. 30 named after S.P. Botkin", in 2007 — the St. Petersburg Main Healthcare Administration "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin", now — the St. Petersburg Main Healthcare Administration "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin") as the Head of the Pathological Anatomy Department, where his talent as a remarkable scientist, practical pathologist and outstanding infectious disease morphologist was most fully manifested (Fig.7).

In 1995, on the initiative of the city's chief infectious disease specialist, Professor A.G. Rakhmanova, the Center for Infectious Pathology was created on the basis of the St. Petersburg Main Healthcare Administration "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin", which successfully carries out a variety of scientific and practical tasks, and the unique experience it has is worthy of dissemination [10].

Yuri Nikolaevich's scientific interests were primarily the morphology of viral hepatitis, liver cirrhosis, etc.

He was distinguished by such traits as a highly talented morphologist, a brilliant teacher, an experienced prosecutor, he was never vain, he always shared his thoughts widely and selflessly, he did not tolerate deals with his conscience, both in what concerned pathological anatomy and in life. Making the highest demands on himself, he strictly exacted them from others. In addition, Yu.N. Darkshevich was famous as an incomparable connoisseur of art, classical ballet, music, and painting were close

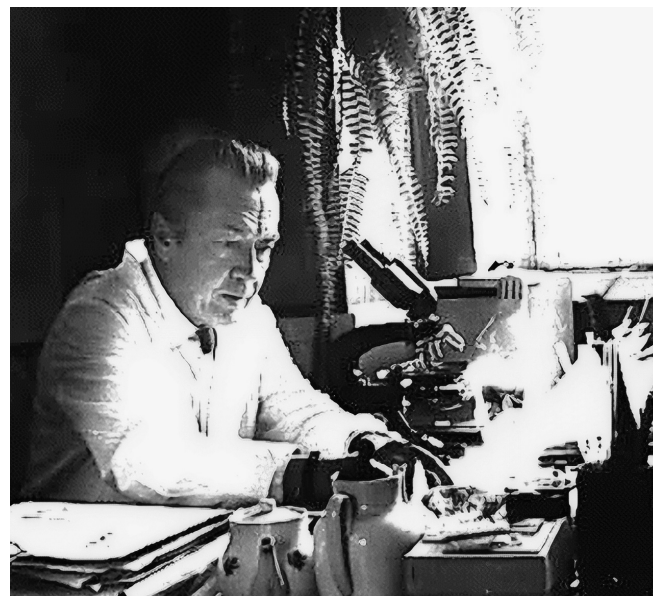


Рис. 7. Юрий Николаевич Даркшевич за работой
Fig. 7. Yuri Nikolaevich Darkshevich at work

to him, he himself sang beautifully [11], took photographs, and painted.

While working in the hospital's autopsy department, Yu.N. Darkshevich was very enthusiastically engaged in the problem of viral hepatitis and liver cirrhosis, initially on sectional, and from the end of the 70s on biopsy material, and having collected more than 5,000 observations of this pathology and processed them with his characteristic scrupulousness, the research was conducted on the basis of the principles developed by him back in the 60s. For the first time, he used the method of histotopographic sections to study changes in the liver. The study of histotopograms made it possible to identify the nature and variants of the spread of the inflammatory process in the liver, to conduct clinical, biochemical and morphological comparisons and to establish the sequence of development of structural changes.

Later, Yu.N. Darkshevich expressed the following main features of his own views: 1) Viral hepatitis is caused by various viruses; 2) The nature of inflammatory reactions is determined by the biological characteristics of different viruses and the state of the macroorganism; 3) Regardless of the route of infection, the

virus enters the liver through the vessels and spreads through the portal system, and then the hepatic veins with the development of phlebitis; 4) Primary inflammatory changes occur in the area of the liver gate and are accompanied by lesions of the regional lymph nodes. As the process progresses, they spread in different directions; 5) He identified a number of variants of acute viral hepatitis, which, as he believed, were caused by different viruses. Acute yellow liver atrophy (also called to in the literature as "toxic liver dystrophy") is not an independent and polyetiological nosological unit; 6) Liver cirrhosis is a stage of chronic hepatitis, often initially proceeding latently. In this case, macroscopic changes in the liver also depend on the duration of the process. His views on the need to consider any liver cirrhosis as a potentially infectious process are positively assessed by many epidemiologists and clinicians of the city on the Neva and are used by them in practical work; 7) In the microscopic characteristics of viral liver damage, he identified changes characteristic of viral hepatitis. Particular attention was paid to phlebitis of the hepatic and portal veins, as well as changes in the nuclei and cytoplasm of hepatocytes. With the chronization of the process, fibrosis of the vein walls begins, leading to the formation of sclerosing phlebitis; 8) He proposed to distinguish subacute viral hepatitis. The duration of the process is usually from 3 to 6 months; 9) As a special form, Yu.N. Darkshevich identified chronic viral-bacterial hepatitis, developing against the background of alcoholic liver steatosis [12–14].

Yu.N. Darkshevich summarized all his observations in his practically completed doctoral dissertation on the topic of "Viral hepatitis — morphological changes in the liver", but few people know that the scientist's ideas were made 10–15 years ago, thus ahead of foreign authors. The dissertation work included appendices in the form of a three-volume atlas of color histotopograms and photographs of histological preparations of the liver produced by him according to the original method, but most of his own work remained unpublished, and the dissertation work itself remained unprotected. The reason for the last two facts is most likely the communist regime that prevailed in our country.

A similar story happened to his equally talented older brother Yaroslav (1913–1993), who, based on many years of research, developed a project to organize protected areas in the pine forest, proposed creating the Buzuluksky Pine Forest National Park, wrote a number of popular science books about the development of scientific forest management in the pine forest, the study of wildlife, and the protection of this reserve, and prepared a PhD thesis on forest ecology, but was not allowed to defend his dissertation for political reasons (his father was repressed) [15]. No comments are needed here.

Yu.N. Darkshevich had the highest qualification category of a pathologist, was the chief consultant on infectious pathology in Leningrad, proposed to create a card index in the pathological anatomy department of the hospital, which would allow for the most complete analysis of all accumulating material without much difficulty and with a minimum investment of time [16], was



Рис. 8. Надгробный памятник Юрию Николаевичу Даркшевичу на кладбище «Комплекс Степной» в г. Оренбурге. Фото Николая Даркшевича (14.12.2024)

Fig. 8. Tombstone monument to Yuri Nikolaevich Darkshevich at the cemetery "Stepnoy Complex" in Orenburg. Photo by Nikolai Darkshevich (14.12.2024)

awarded the medals "For the Defense of Leningrad" for active servicing of surgical beds (series and certificate number F-07014 from 29.06.1943) and "For the Victory over Germany in the Great Patriotic War of 1941–1945", and his unique atlas of self-prepared illustrations for his doctoral dissertation was awarded a bronze medal of the USSR Exhibition of Achievements of the National Economy.

Yu.N. Darkshevich died in Leningrad on October 17, 1990 at the age of 75. He was buried at the cemetery "Stepnoy Complex" in Orenburg (Fig. 8).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕКОТОРЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ Ю.Н. ДАРКШЕВИЧА

1. Даркшевич Ю.Н. Воспалительные разрастания эпителия печени. Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1949. Т.1: 212 с., Т. 2: 65 с. Защита 06.04.1950.
2. Даркшевич Ю.Н. Перинуклеарный базофильный глыбчатый распад, как своеобразный вариант острого некроза сердечной мышцы. Сборник научных работ сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959. (18): 24–29.
3. Даркшевич Ю.Н. К характеристике состояния миокарда при операционном шоке. Сборник научных работ сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959. (18): 139–142.
4. Даркшевич Ю.Н. Изменения печени при механической травме. Сборник научных трудов сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959. (18): 143–148.
5. Даркшевич Ю.Н. Восстановительные процессы печени при ее термическом повреждении. Сборник научных работ сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959. (18): 149–152.
6. Даркшевич Ю.Н. Острая недостаточность печени как посттрансфузионное осложнение вследствие несовместимости крови по резус-фактору. Сборник научных работ сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959. (18): 284–286.
7. Даркшевич Ю.Н. К методике вскрытия артерий сердца. Судебно-медицинская экспертиза. 1963 (1): 57.
8. Даркшевич Ю.Н. О медицинской документации в патологоанатомическом отделении больницы. Архив патологии. 1963. 25 (7): 86–89.
9. Даркшевич Ю.Н. Особенности морфологических изменений печени при остром и хроническом течении болезни Боткина. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Диагностика, лечение и профилактика эпидемического гепатита и некоторых кишечных инфекций. Под ред. проф. В.В. Космечевского. М.: Медгиз, 1963. Т. 77: 84–92.
10. Даркшевич Ю.Н. Варианты разрастания ткани при хроническом вирусном гепатите. Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов (Протоколы научных заседаний за 1980 год). Л.: Медицина, 1981. (22): 129–134.

11. Даркшевич Ю.Н., Шварц Э.Г. Гипертоническая болезнь и атеросклероз как причина скоропостижной смерти. Сборник научных работ сотрудников кафедры и судебных медиков г. Ленинграда. Л., 1959 (18):17–23.

12. Даркшевич Ю.Н., Калетанови К.Г. Трансаминазы при болезни Боткина с клинико-морфологических позиций. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Диагностика, лечение и профилактика эпидемического гепатита и некоторых кишечных инфекций. Под ред. проф. В.В. Космечевского. М.: Медгиз, 1963. Т.77: 78–83.

LIST OF SOME SCIENTIFIC WORKS OF Y.N.DARKSHEVICH

1. Darkshevich Yu.N. Inflammatory growths of the liver epithelium. Diss. ... cand. med. nauk. Leningrad, 1949. Vol. 1: 212 p., Vol. 2: 65 p. Defense 06.04.1950.
2. Darkshevich Yu.N. Perinuclear basophilic lumpy disintegration as a specific variant of acute necrosis of the cardiac muscle. Collection of scientific papers of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 24–29.
3. Darkshevich Yu.N. On the characterization of the state of the myocardium in surgical shock. Collection of scientific papers of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 139–142.
4. Darkshevich Yu.N. Liver changes in mechanical trauma. Collection of scientific papers of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 143–148.
5. Darkshevich Yu.N. Restorative processes of the liver during its thermal damage. Collection of scientific works of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 149–152.
6. Darkshevich Yu.N. Acute liver failure as a post-transfusion complication due to blood incompatibility according to the Rh factor. Collection of scientific papers of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 284–286.
7. Darkshevich Yu.N. On the technique of opening cardiac arteries. Forensic medical examination. 1963. (1): 57.
8. Darkshevich Yu.N. On medical documentation in the pathological anatomy department of the hospital. Arkhiv Patologii. 1963. Vol. 25 (7): 86–89.
9. Darkshevich Yu.N. Peculiarities of morphological changes in the liver in acute and chronic Botkin's disease. Proceedings of the Leningrad Sanitary and Hygienic Medical Institute. Diagnostics, treatment and prevention of epidemic hepatitis and some intestinal infections. Edited by Prof. V.V. Kosmechevsky. Moscow: Medgiz, 1963. Vol. 77: 84–92.
10. Darkshevich Yu.N. Variants of tissue proliferation in chronic viral hepatitis. Proceedings of the Leningrad Scientific Society of Pathologists (Protocols of scientific meetings for 1980). Leningrad: Medicine, 1981. (22): 129–134.
11. Darkshevich Yu.N., Schwartz E.G. Hypertension and atherosclerosis as a cause of sudden death. Collection of scientific



papers of the department staff and forensic physicians of Leningrad. Leningrad, 1959. (18): 17–23.

12. Darkshevich Yu.N., Kaletanoki K.G. Transaminases in Botkin's disease from clinical and morphological positions. Proceedings of the Leningrad Sanitary and Hygienic Medical Institute. Diagnostics, treatment and prevention of epidemic hepatitis and some intestinal infections. Edited by Prof. V.V. Kosmechevsky. Moscow: Medgiz, 1963. Vol. 77: 78–83.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Д.В., Ариэль Б.М. Памяти Ю.Н. Даркшевича. Труды Ленинградского общества патологоанатомов. Л.: 1991;33:211–213.
2. Зубрицкий А.Н. Памяти Юрия Николаевича Даркшевича (06.10.1915–17.10.1990). Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. Смоленск: Смоленский государственный медицинский университет. 2025;24(1):1–12. Доступно по: <http://mbiomorph67.ru/N-85-html/zubritsky-1/zubritsky-1.pdf> (дата обращения: 27.01.2025).
3. Даркшевич Ливерий Осипович. Википедия. Доступно по: https://ru.wikipedia.org/wiki/Даркшевич,_Ливерий_Осипович (дата обращения: 12.01.2025).
4. Синицын А.Н., Тен М.Б., Лабути И.В. Оренбургский отдел лиги по борьбе с туберкулезом (история председателя Н.Н. Даркшевича). Под ред. А.М. Михайловского. Оренбургская фтизиатрия и пульмонология. Оренбург: Ассоциация фтизиатров и пульмонологов. 2019;2:23–33.
5. Верховленск. Википедия. Доступно по: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Верховленск> (дата обращения: 07.02.2025).
6. Книга памяти жертв политических репрессий в Оренбургской области. Под общей редакцией А.А. Рождествина. Оренбург: Оренбургский печатный двор; 2017.
7. Жертвы политического террора в СССР. НИПЦ «Мемориал»; 2022. Доступно по: <https://base.memo.ru/person/show/1706259?yclid=m5gzlg6qxe6163195> (дата обращения 29.12.2024).
8. Даркшевич Ю.Н. Воспалительные разрастания эпителия печени. Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1949.
9. Памяти Юрия Николаевича Даркшевича. Архив патологии. 1991;53(10):79.
10. Гусев Д.А., Мусатов В.Б., Бузунова С.А. Центр инфекционной патологии клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и его роль в диагностической, образовательной и научной работе. Архив патологии. 2024;86(5):65–67.
11. Базан О.И. Патологоанатомическая служба в блокадном Ленинграде. Научный анализ и личные воспоминания специалиста. Под ред. В.А. Цинзерлинга, Е.П. Киселевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2021.
12. Даркшевич Ю.Н. Варианты разрастания ткани при хроническом вирусном гепатите. Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов (Протоколы научных заседаний за 1980 год). Л.: Медицина. 1981;22:129–134.
13. Цинзерлинг В.А., Барам Д.В. 136 славных лет патологоанатомическому отделению инфекционной больницы имени С.П. Боткина. Клиническая патофизиология. 2018;3:83–89.
14. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени. Практич. рук. СПб.: СОТИС; 1999.
15. Сальников Д.Е. Отец и сын Даркшевичи в истории Оренбургского края. Генеалогия и архивы: Материалы пятой Всероссийской научно-практической конференции, Челябинск, 20 мая 2023 года. Составитель, научный редактор Н.А. Антипин. Челябинск: Объединенный государственный архив Челябинской области; 2023:448–456. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_54010654_49459817.pdf (дата обращения: 29.12.2024).
16. Даркшевич Ю.Н. О медицинской документации в патологоанатомическом отделении больницы. Архив патологии. 1963;25(7):86–89.

REFERENCES

1. Komarova D.V., Ariel B.M. In memory of Yu.N. Darkshevich. Proceedings of the Leningrad Society of Pathologists. Leningrad: 1991;33:211–213. (In Russian).
2. Zubritsky A.N. In memory of Yuri Nikolaevich Darkshevich (06.10.1915–17.10.1990). Mathematical morphology. Electronic mathematical and biomedical journal. Smolensk: Smolensk State Medical University. 2025;24(1):1–12. Available at: <http://mbiomorph67.ru/N-85-html/zubritsky-1/zubritsky-1.pdf> (accessed: 27.01.2025). (In Russian).
3. Darkshevich Liveryy Osipovich. Wikipedia. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Darkshevich,_Liveryy_Osipovich (accessed: 12.01.2025). (In Russian).
4. Sinitsyn A.N., Ten M.B., Labutin I.V. Orenburg department of the league to combat tuberculosis (history of the chairman N.N. Darkshevich). Under the editorship of A.M. Mikhailovsky. Orenburg

- phtisiology and pulmonology. Orenburg: Association of phtisiologists and pulmonologists. 2019;2:23–33. (In Russian).
5. Verkholsensk. Wikipedia. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Verkholsensk> (accessed: 07.02.2025). (In Russian).
 6. Book of Memory of Victims of Political Repressions in the Orenburg Region. Under the general editorship of A.A. Rozhdestvin. Orenburg: Orenburg: Orenburg Printing House; 2017. (In Russian).
 7. Victims of political terror in the USSR. Research and Information Center «Memorial»; 2022. Available at: <https://base.memo.ru/person/show/1706259?ysclid=m5gzlg6qxe6163195> (accessed: 29.12.2024). (In Russian).
 8. Darkshevich Yu.N. Inflammatory growths of the liver epithelium. PhD thesis. Leningrad; 1949. (In Russian).
 9. In memory of Yuri Nikolaevich Darkshevich. *Arkhiv Patologii*. 1991;53(10):79. (In Russian).
 10. Gusev D.A., Musatov V.B., Buzunova S.A. Center of Infectious Pathology of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin and its role in diagnostic, educational and scientific work. *Arkhiv Patologii*. 2024;86(5):65–67. (In Russian).
 11. Bazan O.I. Pathological anatomical service in besieged Leningrad. Scientific analysis and personal memories of a specialist. Edited by V.A. Tsinzerling, E.P. Kiseleva. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Practical Medicine; 2021. (In Russian).
 12. Darkshevich Yu.N. Variants of tissue proliferation in chronic viral hepatitis. Proceedings of the Leningrad Scientific Society of Pathologists (Protocols of scientific meetings for 1980). Leningrad: Medicine. 1981;22:129–134. (In Russian).
 13. Tsinzerling V.A., Baram D.V. 136 glorious years of the pathological anatomy department of the Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin. *Clinical Pathophysiology*. 2018;3:83–89. (In Russian).
 14. Komarova D.V., Tsinzerling V.A. Morphological diagnostics of infectious liver diseases. Practical manual. Saint Petersburg: SOTIS; 1999. (In Russian).
 15. Salnikov D.E. Father and son Darkshevich in the history of the Orenburg region. Genealogy and archives: Proceedings of the fifth All-Russian scientific and practical conference, Chelyabinsk, May 20, 2023. Compiler, scientific editor N.A. Antipin. Chelyabinsk: Chelyabinsk: United State Archives of the Chelyabinsk Region; 2023:448–456. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_54010654_49459817.pdf (accessed 29.12.2024). (In Russian).
 16. Darkshevich Yu.N. On medical documentation in the pathological anatomy department of the hospital. *Arkhiv Patologii*. 1963;25(7):86–89. (In Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 05.04.24

**НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ
ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом**

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

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

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

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках.

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с прописных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — Имя Отчество Фамилия (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, ORCID, SPIN-код, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки. Резюме, ключевые слова и название статьи также заполняются онлайн.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» бланк ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно скачать (https://gpmu.org/science/pediatricmagazine/Russian_Biomedical_Research, Бланк экспертного заключения).

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный

адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID, SPIN-код. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения

более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. **Объем текста авторского резюме** определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний из 2–4 слов, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки, все надписи, а также текст таблиц должны иметь перевод). В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте).
- Список литературы обязательно приводится в порядке упоминания.

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов, переводов заголовков таблиц, подрисуночных подписей, надписей на рисунках,

текста таблиц и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Редакция оставляет за собой право осуществления литературного и технического редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в порядке упоминания (1, 2, 3 и т.д.) список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И.О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы. (Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в переведенном на английский язык (References).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в порядке упоминания.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор, вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт, оформляется подстрочное примечание (сноска), с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения: 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Примеры оформления литературы

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глушенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996;106(2,pt 1):174–80.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(5):574–580.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОПИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839_eng.pdf (accessed: 11.04.2024)

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinerstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой Вами работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует

указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «M.», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи*Книга:*

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women’s accounts in Victoria,

Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных редак-

цией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

e-mail: scrcenter@mail.ru

Сайты журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



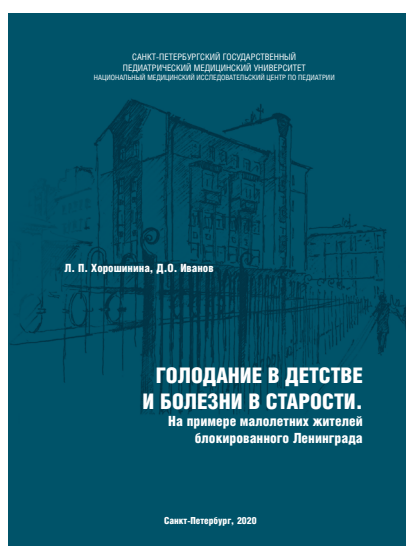
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокованном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>
