ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2021. Том 18, № 3

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2021. Том 18, № 3

Журнал основан в 2004 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в международную базу данных Scopus и в базу данных Российского индекса
научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор

Николай Сергеевич Сердюченко –
Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

О. О. Руммо (*заместитель главного редактора*) – Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
В. Г. Колосовская (*ведущий редактор журнала*)
Ф. И. Висмонт – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
М. А. Герасименко – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
С. В. Губкин – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Г. Л. Гуревич – Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь
Ю. Е. Еременко – Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь
С. Л. Кабак – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Н. П. Канунникова – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь
С. А. Красный – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
Н. П. Митьковская – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
А. Г. Мойсеёнок – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
С. П. Рубникович – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
И. Н. Семененя – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Р. Р. Сидорович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
А. В. Строцкий – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
А. В. Сукало – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Редакционный совет

Эдуардас Алекнавичиус – Национальный институт рака, Вильнюс, Литовская Республика
Ю. В. Вороненко – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвена, Лёвен, Королевство Бельгия
Драган Дьюрич – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Республика Сербия
Т. П. Клюшник – Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Марк-Антуан Кусто – Анжерский университет, Анже, Французская Республика
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
В. И. Стародубов – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Адрес редакции:
ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия медицинских наук. 2021. Том 18, № 3
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Ю. А. Агейчик*

Подписано в печать 02.08.2021. Выход в свет 26.08.2021. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 46 экз. Заказ 172.
Цена номера: индивидуальная подписка – 12,51 руб., ведомственная подписка – 29,60 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:
Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2021

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2021, vol. 18, no. 3

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus
The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus, in the Scopus international database and in the Russian Science Citation Index (RSCI) database

E d i t o r - i n - C h i e f

Nikolai S. Serdiuchenko – Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

E d i t o r i a l B o a r d

Oleg O. Rummo (*Associate Editor-in-Chief*) – Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)
Yulia E. Eremenko – Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Republic of Belarus
Mikhail A. Gerasimenko – Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus
Gennady L. Gurevich – Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus
Siarhei V. Hubkin – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Nina P. Kanunnikova – Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus
Siarhei A. Krasny – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus
Natalya P. Mitkovskaya – Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus
Andrey G. Moiseenok – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
Sergey P. Rubnikovich – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Igor N. Semenenya – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
Ryszard R. Sidorovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

Alexander Strotsky – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Alexander Sukalo – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
Frantishek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E d i t o r i a l C o u n c i l

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, French Republic
Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium
Tatiana P. Klyushnik – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Nadezhda D. Savenkova – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
Vladimir I. Starodubov – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Yuri V. Voronenko – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik, Kyiv, Ukraine

Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: +375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series, 2021, vol. 18, no. 3.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *Y. A. Aheichyk*

It is sent of the press 02.08.2021. Appearance 26.08.2021. Format 60×84 $^{1}/_{8}$. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14.88. Publisher's signatures 16.4. Circulation 46 copies. Order 172.
Number price: individual subscription – 12.51 byn., departmental subscription – 29.60 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013. Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220141, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2021

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Сукало А. В., Прилуцкая В. А., Иванова Е. В., Деркач Т. А. Оценка функционального состояния сердца у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа 263

Титко О. В., Лукиенко Е. П., Радута Е. Ф., Семенович Д. С., Василевич А. А., Полешук А. И., Мойсеенок А. Г., Канунникова Н. П. Энергетический метаболизм и редокс-статус системы глутатиона при экспериментальной ишемии головного мозга и ее коррекции метаболическими нейропротекторами 274

Науменко Л. В., Жиляева Е. П., Евмененко А. А., Жерко И. Ю., Красный С. А. 18-летние результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием брахитерапии С ^{106}RU + ^{106}RH (*на англ. яз.*) 284

Жерко О. М., Михайлов А. Н., Шкребнева Э. И., Олиферко Н. П. Диагностическая эффективность нового метода определения диастолической дисфункции левого желудочка при сердечной недостаточности 292

Яременко А. И., Рубникович С. П., Нейзберг Д. М., Ерохин А. И., Орехова Л. Ю., Атрушкевич В. Г., Денисова Ю. Л., Лобода Е. С. Оценка регенераторного потенциала альвеолярно-периодонтальных дефектов 304

Гутич Е. А., Левин Л. Ф. Эпидемиологические особенности злокачественной мезотелиомы в Республике Беларусь 315

Можейко Л. Ф., Тихонович Е. В. Прогнозирование плацентарных нарушений при варикозном расширении вен нижних конечностей 327

Бакуновіч А. А., Ярашэнка Ю. У., Радута А. Ф., Конанаў Е. В., Буко В. У., Астроўскі А. А. Эксперыментальная мадэль для ацэнкі гатоўнасці ранавай паверхні да прыняцця скурных трансплантатаў 340

Довнар Р. И., Васильков А. Ю., Соколова Т. Н., Наумкин А. В., Будников А. В., Довнар И. С., Иоскевич Н. Н. Наночастицы серебра: экологичный метод синтеза, свойства и использование против антибиотикорезистентной микрофлоры 351

Могилевец Э. В., Божко Е. Н., Могилевец О. Н. Использование лапароцентеза при лечении асцита у пациентов с циррозом печени 362

Прудников Д. В., Кирсанова Н. П., Марейко Ю. Е., Минаковская Н. В., Алейникова О. В. Факторы риска рецидива при аллогенной трансплантации у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом 375

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Sukalo A. V., Prylutskaya V. A., Ivanova E. V., Dzerkach T. A. Assessment of the functional state of the heart in children born to mothers with type I diabetes mellitus 263

Titko O. V., Lukiyenko E. P., Raduta E. F., Semenovich D. S., Vasilevich A. A., Poleshuk A. I., Moiseenok A. G., Kanunnikova N. P. Energy metabolism and redox status of the glutathione system in experimental brain ischemia and its correction by metabolic neuroprotectors 274

Naumenko L. V., Zhyliayeva K. P., Evmenenko A. A., Zherka I. Yu., Krasny S. A. Eighteen-year results of treatment of uveal melanoma using Ruthenium-106 + Rhodium-106 brachytherapy 284

Zherko O. M., Mikhailov A. N., Shkrebneva E. I., Oliferko N. P. Diagnostic efficiency of a new method for determining the left ventricular diastolic dysfunction in heart failure 292

Yaremenko A. I., Rubnikovich S. P., Neyzberg D. M., Erokhin A. I., Orekhova L. Yu., Atruchkevich V. G., Denisova Yu. L., Loboda E. S. A regenerative approach to the classification of the defects in the periodontal and alveolar ridge 304

Hutsich K. A., Levin L. F. Epidemiological features of malignant mesothelioma in the Republic of Belarus 315

Mozhejko L. F., Tsikhanovich Ya. V. Developing a model of placental lesions prediction in varicose veins patients 327

Bakunovich A. A., Yarashenka Y. V., Raduta E. F., Kononov E. V., Buko V. U., Astrowski A. A. Experimental model for assessing the readiness of the wound surface to accept skin grafts 340

Dovnar R. I., Vasil'kov A. Yu., Sakalova T. M., Naumkin A. V., Budnikov A. V., Dovnar I. S., Iaskevich N. N. Silver nanoparticles: an ecological method of synthesis, properties and use against antibiotic resistant microflora 351

Mahiliavets E. V., Bozhko Ye. N., Mahiliavets O. N. Use of laparocentesis in the treatment of ascites in patients with liver cirrhosis 362

Prudnikau D. V., Kirsanava N. P., Mareika Yu. E., Minakovskaya N. V., Aleinikova O. V. Relapse risk factors during allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia 375

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.12-053.3:618.3-06:616.379-008.64
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-263-273

Поступила в редакцию 15.05.2021
Received 15.05.2021

А. В. Сукало[1], В. А. Прилуцкая[1], Е. В. Иванова[2], Т. А. Деркач[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Аннотация. Сахарный диабет (СД) матери – хроническое заболевание, которое несет существенные риски для плода и новорожденного. Гипергликемия во время беременности способствует развитию структурных дефектов сердца, гипертрофии миокарда и нарушению сердечной функции у новорожденных.

Цель работы – оценить эхокардиографические параметры сердечной функции у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа (СД1).

Проведено проспективное исследование 163 новорожденных на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Дети были разделены на две группы. Основную группу составили 107 детей, рожденных матерями с СД1 (Гр1), группу контроля – 56 здоровых младенцев, рожденных женщинами с нормогликемией во время беременности (Гр2).

Установлено, что в Гр1 больше толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p < 0{,}001$), толщина задней стенки левого желудочка ($p < 0{,}001$) и размер правого желудочка ($p < 0{,}001$). Частота гипертрофии миокарда с толщиной МЖП 5 мм и более – 30,8 %, что статистически значимо выше, чем в Гр2 (1,8 %, $F = 0{,}115$, $p < 0{,}001$). При оценке кровотока с помощью импульсного допплера обнаружены проявления диастолической дисфункции в Гр1. Соотношение *E*/*A* для диастолического потока через митральный клапан в Гр1 составило 0,9 (0,8–1,1), в Гр2 – 1,2 (1,0–1,4), $p = 0{,}043$. В ходе исследования подтверждена более низкая частота регистрации гипертрофии миокарда при хорошем гликемическом контроле во время беременности ($p < 0{,}05$). У младенцев Гр1 прослежены прямые корреляционные связи между средним уровнем гликированного гемоглобина у матерей и толщиной МЖП ($r = 0{,}374$, $p < 0{,}05$) и задней стенки левого желудочка ($r = 0{,}293$, $p < 0{,}05$) их новорожденных детей.

Использование помповой инсулинотерапии у беременных с СД1 позволило статистически значимо снизить частоту гипертрофии МЖП у младенцев в неонатальном периоде.

Наличие СД1 у матери повышает риск врожденных пороков сердца, вызывает гипертрофические изменения в миокарде и способствует диастолической дисфункции у детей данной группы. Достижение целевых уровней гликированного гемоглобина в период гестации, использование помповой инсулинотерапии обеспечивает меньшую частоту регистрации гипертрофии МЖП. Выявленные статистически значимые различия толщины МЖП и толщины задней стенки левого желудочка у младенцев, рожденных матерями с СД1, должны учитываться врачами при организации оказания медицинской помощи в условиях стационара и на этапе диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: новорожденные, беременность, сахарный диабет первого типа, гликированный гемоглобин, помповая инсулинотерапия, эхокардиография, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка

Для цитирования: Оценка функционального состояния сердца у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа / А. В. Сукало [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 263–273. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-263-273

Alexander V. Sukalo[1], Veranika A. Prylutskaya[1], Elena V. Ivanova[2], Tatsiana A. Dzerkach[1]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Abstract. Maternal diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that carries significant risks for the fetus and newborn. Hyperglycemia during pregnancy contributes to the development of structural heart defects, myocardial hypertrophy, and impaired cardiac function in newborns.

The objective of the study was to evaluate the echocardiographic parameters of the cardiac function in children born to mothers with type 1 diabetes mellitus (DM1).

A prospective study of 163 newborns was conducted on the basis of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". The children were divided into 2 groups. The main group consisted of 107 children born to mothers with DM1 (Gr1), the control group – 56 healthy infants born to women with normoglycemia during pregnancy (Gr2).

It was found that a newborn in Gr1 has a larger thickness of the interventricular septum (IVS) ($p < 0.001$), the posterior wall of the left ventricle ($p < 0.001$), and the size of the right ventricle ($p < 0.001$). It was revealed that in Gr1 the frequency of myocardial hypertrophy with an interventricular septum thickness of 5 mm or more is 30.8 %, which is statistically significantly higher in comparison with Gr2 (1.8 %, $F = 0.115$, $p < 0.001$). When assessing the blood flow using a pulse-wave Doppler study, the manifestations of the diastolic dysfunction in Gr1 were revealed. The E/A ratio for the diastolic flow through the mitral valve in Gr1 was 0.9 (0.8–1.1), in Gr2 – 1.2 (1.0–1.4), $p = 0.043$. The study confirmed a lower frequency of registration of myocardial hypertrophy with good glycemic control during pregnancy ($p < 0.05$). Direct correlations between the average level of glycated hemoglobin in mothers and the IVS thickness ($r = 0.374$, $p < 0.05$) and the posterior wall of the left ventricle ($r = 0.293$, $p < 0.05$) of their newborns were observed in infants in Gr1.

The use of pump insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes allowed a statistically significant reduction in the frequency of hypertrophy of the left ventricle in infants in the neonatal period.

Diabetes mellitus type 1 in the mother determines not only the risk of congenital heart defects, but also hypertrophic changes in the myocardium, contributes to the diastolic dysfunction in this group of children. The achievement of target levels of glycated hemoglobin during pregnancy, using pump insulin therapy, provides a lower frequency of registration of ventricular septal hypertrophy. The revealed statistically significant differences in the IVS thickness and the posterior wall of the left ventricle in infants born to mothers with type 1 diabetes should be taken into account by doctors in the system of organizing medical care in inpatient settings and at the stage of dispensary observation.

Keywords: newborns, pregnancy, type I diabetes mellitus, glycated hemoglobin, pump insulin therapy, echocardiography, interventricular septum thickness, left ventricular posterior wall thickness

For citation: Sukalo A. V., Prylutskaya V. A., Ivanova E. V., Dzerkach T. A. Assessment of the functional state of the heart in children born to mothers with type I diabetes mellitus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 263–273 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-263-273

Введение. Одной из важных проблем современной медицины является оказание своевременной медицинской помощи детям, рожденным женщинами с врожденными пороками сердца (ВПС), патологией почек, онкологическими заболеваниями, эндокринопатиями и др. Сахарный диабет (СД) матери во время беременности сопровождается повышенным риском преждевременных родов, преэклампсии, антенатальной гибели плода, врожденных пороков развития, высокой неонатальной заболеваемости [1]. Согласно данным литературы, распространенность СД за последние десятилетия увеличилась от 4,7 до 8,5 %, что отражает тенденцию к росту числа людей с избыточным весом и ожирением [2]. По данным международной федерации диабета (IDF), примерно 16 % беременностей осложняются гипергликемией [3]. Использование современных акушерских и неонатальных технологий, способов мониторинга инсулинотерапии значительно снизило частоту тяжелых патологических исходов у женщин и детей, однако у рожденных от матерей с СД I типа (СД1) отмечаются нарушения периода адаптации, описаны частые метаболические и кардиореспираторные нарушения [4, 5].

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) по-прежнему является специфичным для диабетической эмбрио- и фетопатии. При наличии у матери СД увеличивается частота ВПС, отмечаются гипертрофия миокарда, а также различного рода функциональные нарушения [6]. Согласно исследованиям, частота ВПС в группе детей, рожденных матерями с СД, в 4 раза выше, чем у здоровых детей, что свидетельствует о тесной связи с гликемией у матери [7]. При воздействии гипергликемии во 2-м и 3-м триместрах беременности на первый план выступает гиперинсулинизм плода [8]. Инсулин действует как важный гормон роста, вызывая структурные и функциональные изменения, затрагивающие в первую очередь печень и сердце плода. Следствием этого является развитие асимметричной гипертрофии сердца, особенно в области межжелудочковой перегородки (МЖП) [9].

Частота отклонений в развитии сердца плода прямо пропорциональна уровню гликированного гемоглобина у их матерей как показателя степени компенсации СД1 [10]. В литературе приводятся различные данные о целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) [11–15]. Так, по мнению большинства исследователей, уровень HbA1c менее 6,5 % на этапе планирования беременности ассоциируется с самым низким риском преэклампсии, преждевременных родов,

врожденных пороков развития [11, 12]. В идеале целевой уровень HbA1c во время беременности составляет менее 6,0 %, если это может быть достигнуто без значительной гипогликемии, но целевой показатель может быть повышен до 7,0 %, если это необходимо для предотвращения гипогликемических состояний [13]. Во 2-м и 3-м триместрах гестации при HbA1c < 6,0 % вероятность преэклампсии, преждевременных родов и рождения макросомных младенцев самая низкая [14, 16].

Гемодинамическая перестройка функционирования ССС при переходе от внутриутробного развития к внеутробной жизни и в ранний неонатальный период во многом определяет работу сердца в последующие возрастные периоды. Золотым стандартом для оценки функции ССС у новорожденных признана эхокардиография (Эхо-КГ) как безопасный, неинвазивный и доступный метод диагностики. Среди наиболее часто встречающихся ВПС у детей от матерей с СД1 описаны дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных артерий, общий артериальный ствол, синдром гипоплазии левых отделов сердца, атрезия трехстворчатого клапана [8]. Эхокардиографические изменения у детей без ВПС включают увеличение толщины МЖП, задней и боковой стенок левого желудочка, реже – гипертрофию правого желудочка [17]. Эта гипертрофия в большинстве случаев является доброкачественной и протекает бессимптомно. Данные изменения подвергаются быстрому обратному развитию в течение первых месяцев после рождения, после прекращения воздействия гипергликемической среды. Несмотря на доброкачественное течение гипертрофических изменений в сердце плода и новорожденного, данная группа детей требует динамического наблюдения и контроля Эхо-КГ, так как существует риск нарушения оттока выводного тракта левого желудочка вследствие выраженной гипертрофии прежде всего МЖП и развития диастолической дисфункции миокарда [18].

Помимо гипертрофических изменений сердечной мышцы при диабетической беременности описаны различные функциональные нарушения сердечной деятельности, которые предшествуют развитию гипертрофии. В большинстве исследований значимых нарушений систолической функции миокарда не обнаружено. В то же время оценка диастолической дисфункции миокарда при беременности на фоне СД представляет значительный интерес для исследователей. С этой целью применяется импульсно-волновая допплеровская визуализация. Оценивается пиковая скорость волны *E*, пиковая скорость волны *A* и соотношение *E*/*A* для диастолического потока через митральный и трикуспидальный клапаны. Волна *E* возникает при раннем или пассивном наполнении желудочков, которое совпадает с расслаблением стенки желудочков. Волна *A* возникает при позднем или активном наполнении желудочков, которое совпадает с сокращением предсердий. В норме скорость раннего наполнения желудочков (*E*) больше, следовательно, соотношение *E*/*A* больше 1. В исследовании A. A. Sobeih с соавт. (2020) у детей, рожденных матерями с СД, зарегистрировано снижение волны *E* и увеличение волны *A*, что приводит к снижению соотношения *E*/*A* (менее 1) и отражает нарушения диастолического наполнения желудочков сердца [19].

Цель исследования – оценить эхокардиографические показатели сердечной функции у новорожденных детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа.

Задачи исследования:

1. Проанализировать структурно-морфологические характеристики сердца и магистральных сосудов, внутрисердечную гемодинамику, систолическую и диастолическую функции миокарда у детей, рожденных матерями с СД1, при ультразвуковом исследовании в неонатальном периоде.

2. Оценить влияние степени компенсации СД1 у женщин в период беременности на эхокардиографические проявления гипертрофической кардиомиопатии у новорожденных.

3. Провести сравнительную оценку эхокардиографических показателей в группе детей, рожденных матерями с СД1, с учетом способа инсулинотерапии матерей.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» в период с 2019 по 2021 г. Обследовано 163 ребенка периода новорожденности. Все новорожденные были распределены на две группы. Основную группу (группа 1, Гр1) составили 107 детей, рожденных матерями

с прегравидарным СД1 (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – Р70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом), группу сравнения (группа 2, Гр2) – 56 новорожденных детей, рожденных женщинами с нормогликемией во время беременности. Тип исследования – «случай – контроль». Медицинское вмешательство не проводилось.

Критерии включения в исследование: прегестационный СД1 у матери, письменное информированное согласие матери ребенка.

Критерии исключения из исследования: срок гестации менее 37 недель; новорожденные от матерей с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями; хромосомная патология, генетические заболевания и болезни обмена у новорожденного, а также пороки сердца у новорожденного в стадии суб- и декомпенсации, выявленные пренатально или в раннем неонатальном периоде.

Программа исследования, карты обследования новорожденных детей и форма информированного согласия одобрена и утверждена на заседании комитета по этике при ГУ РПНЦ «Мать и дитя», протокол № 1 от 14.02.2019.

Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Проведено комплексное обследование и проанализирована медицинская документация пациентов групп наблюдения (форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента»). Возраст матерей, паритет беременности, родов, способ родоразрешения в группах наблюдения не различались. Женщин младше 18 и старше 45 лет не было. С целью оценки влияния степени компенсации СД1 в период беременности на показатели сердечной функции у новорожденных группа детей от матерей с СД1 была разделена на две подгруппы в зависимости от среднего уровня HbA1c сыворотки крови матери за время беременности. Гр1а составили младенцы, матери которых имели средний уровень HbA1c 6,5 % и более, Гр1б – менее 6,5 %.

Комплексное эхокардиографическое и ультразвуковое допплерографическое исследование выполнено врачами функциональной диагностики, специализирующимися на проведении Эхо-КГ, с помощью ультразвуковой системы Philips EPIQ (США). Для анализа структуры и функции сердца использовались 2D, М-режим, отображение цветового потока, импульсный допплер по общепринятой методике в парастернальной, апикальной, супрастернальной и субкостальной, при необходимости – в промежуточных позициях. Все новорожденные во время исследования находились в спокойном состоянии. Средний возраст детей на момент проведения Эхо-КГ составил в Гр1 7,2 ± 4,0 сут жизни, в Гр2 – 6,9 ± 3,2 сут ($p > 0,05$).

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 с предварительной проверкой рассматриваемых переменных на соответствие распределению Гаусса. Для переменных с нормальным распределением оценивали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение (M ± SD) с указанием доверительного интервала (95 %-ный доверительный интервал (±ДИ)). Параметры, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Стьюдента (t) или Манна–Уитни (U). Количественную оценку степени связанности номинальных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (F). Для описания взаимосвязи двух количественных признаков применяли коэффициенты корреляции Пирсона при нормальном распределении и Спирмена при распределении, отличном от нормального. Достоверность различий определялась при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При анализе анамнестических данных установлено, что наблюдавшиеся дети группы 1, как правило, рождались у женщин с разнообразной коморбидной экстрагенитальной патологией: с нарушениями ССС (у 22,4 %), болезнями органов пищеварения (у 17,8 %), патологией щитовидной железы (у 28,0 %). Течение беременности у матерей детей Гр1 осложнялось угрозой невынашивания беременности (у 61,7 %), преэклампсией различной степени

тяжести (у 29,0 %), многоводием (у 31,8 %). Характеристика анамнестических данных матерей новорожденных детей основной группы в зависимости от среднего уровня HbA1c во время беременности представлена в табл. 1. Стаж СД у матерей в Гр1а (n = 64) составил 12,5 (7,0–17,0) года, в Гр1б (n = 43) – 13,0 (6,0–18,0) года (p = 0,969). Возраст женщин в подгруппах – 27,0 (25,0–31,0) и 28,5 (26,0–32,0) года соответственно (p = 0,055). Группы были сопоставимы с учетом класса СД1 у матерей (p > 0,05). Помповая инсулинотерапия в Гр1а проводилась 5 (7,8 %) пациенткам, в Гр1б – 11 (25,6 %) беременным женщинам. Достоверных различий в прегравидарном ИМТ, гестационной прибавке массы тела и потребности в инсулине накануне родов не выявлено.

Таблица 1. **Характеристика матерей с СД1 в зависимости от уровня гликированного гемоглобина во время беременности**

Table 1. **Characteristics of the mothers with type I diabetes mellitus depending on the glycated hemoglobin level during pregnancy**

Показатель	Гр1а (n = 64)	Гр1б (n = 43)	Статистическая значимость
Возраст матери, лет, Me (25 %–75 %)	27,0 (25,0–31,0)	28,5 (26,0–32,0)	U = 1073,5; p = 0,055
Прегравидарный ИМТ, кг/м^2, Me (25 %–75 %)	25,2 (22,4–27,6)	23,5 (22,5–25,5)	U = 1188,5; p = 0,235
Прибавка массы тела за беременность, кг, Me (25 %–75 %)	12,0 (8,0–15,5)	12,0 (8,7–15,0)	U = 1300,5; p = 0,634
Стаж СД, лет, Me (25 %–75 %)	12,5 (7,0–17,0)	13,0 (6,0–18,0)	U = 1369,5; p = 0,969
Класс СД1:			
B, абс. (%)	24 (37,5)	15 (34,9)	χ^2 = 0,08; p = 0,783
C, абс. (%)	15 (23,4)	10 (23,3)	χ^2 = 0,00; p = 0,983
D, абс. (%)	18 (28,1)	8 (18,6)	χ^2 = 1,27; p = 0,260
R, абс. (%)	4 (6,3)	5 (11,6)	F = 0,009; p = 0,480
F, абс. (%)	3 (4,7)	5 (11,6)	F = 0,017; p = 0,263
Доза инсулина накануне родов, МЕ/кг, Me (25 %–75 %)	0,80 (0,66–0,93)	0,80 (0,69–0,90)	U = 1343,0; p = 0,836

Все пациенты основной группы и группы сравнения были доношенными. Достоверных различий по полу и способу родоразрешения в исследуемых группах не обнаружено. Средний срок гестации младенцев в Гр1 составил 37,9 ± 1,10 недели, в Гр2 – 39,0 ± 0,74 недели (p < 0,05). Масса тела при рождении в группе детей, рожденных матерями с СД1, составила 3809 ± 584 г, в группе контроля – 3318 ± 674 г (p < 0,01). Длина тела в Гр1 была равна 53,2 ± 2,8 см, в Гр2 – 52,0 ± 3,7 см (p < 0,05). Уровень физического развития рожденных от матерей с СД1 был статистически значимо выше, несмотря на более ранний срок родоразрешения матерей этих младенцев, что указывает на влияние гипергликемической метаболической среды в период беременности на антропометрические показатели новорожденных. При клиническом обследовании детей отмечались следующие нарушения ССС: мраморность кожного покрова, периоральный и акроцианоз, приглушенность сердечных тонов, акцент II тона над легочной артерией, функциональный систолический шум, в ряде случаев расширение границ относительной сердечной тупости. Одним из показателей, отражающих адаптацию ССС, является частота сердечных сокращений. Достоверных различий по частоте сердечных сокращений у детей групп наблюдения не найдено (p = 0,849). Результаты структурно-морфологической характеристики сердца при эхокардиографическом исследовании в группах детей матерей с СД1 и здоровых новорожденных представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, в целом размеры сердца детей, рожденных матерями с СД1, статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Так, в Гр1 толщина МЖП составила 4,5 ± 1,2 мм, в Гр2 – 3,8 ± 0,5 мм, p < 0,001. Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) также была статистически значимо больше в Гр1, чем в группе контроля (3,1 ± 0,6 и 2,7 ± 0,5 мм соответственно, p < 0,001). Значительные изменения обнаружены и в размерах правого желудочка сердца. В Гр1 величина правого желудочка сердца в среднем на 0,9 см больше аналогичного показателя в Гр2 (9,2 ± 1,5 и 8,3 ± 1,1 мм соответственно, p < 0,001).

Таблица 2. **Сравнительная характеристика показателей Эхо-КГ в группе детей, рожденных матерями с СД1, и в контрольной группе здоровых новорожденных**

Table 2. **Comparative characteristics of the echocardiography indicators in the group of children born to mothers with type I diabetes mellitus**

Показатель	Группа 1 (n = 107)	Группа 2 (n = 56)	Статистическая значимость
Частота сердечных сокращений, уд/мин, M ± SD (± 95 % ДИ)	135,8 ± 18,9 (132,1–139,4)	135,2 ± 20,1 (129,7–140,6)	t = 0,2; p = 0,849
Диаметр корня аорты, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	10,2 ± 1,1 (10,0–10,4)	10,0 ± 1,7 (9,6–10,5)	t = 0,8; p = 0,433
Размер левого предсердия, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	12,2 ± 1,7 (11,9–12,6)	11,9 ± 1,6 (11,5–12,3)	t = 1,2; p = 0,232
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	18,5 ± 1,6 (18,2–18,8)	18,1 ± 1,6 (17,6–18,5)	t = 1,7; p = 0,095
Размер правого предсердия, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	15,3 ± 2,8 (14,5–16,0)	14,2 ± 1,6 (13,5–14,8)	t = 1,8; p = 0,080
Размер правого желудочка, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	9,2 ± 1,5 (9,0–9,5)	8,3 ± 1,1 (8,0–8,6)	t = 4,1; p < 0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	4,5 ± 1,2 (4,3–4,7)	3,8 ± 0,5 (3,7–3,9)	t = 4,5; p < 0,001
Толщина задней стенки левого желудочка, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	3,1 ± 0,6 (3,0–3,2)	2,7 ± 0,5 (2,6–2,9)	t = 3,6; p < 0,001
Транстрикуспидальный кровоток *E*, см/с, Me (25 %–75 %)	53,0 (49,0–58,0)	58,5 (47,0–76,0)	U = 59,5; p = 0,211
Транстрикуспидальный кровоток *A*, см/с, Me ((25 %–75 %)	57,5 (39,5–66,5)	56,0 (48,0–61,0)	U = 76,5; p = 0,936
E/*A* для трикуспидального клапана, Me (25 %–75 %)	0,85 (0,7–1,4)	1,0 (0,9–1,3)	U = 65,5; p = 0,503
Трансмитральный кровоток *E*, см/с, Me (25 %–75 %)	52,0 (50,0–68,0)	66,0 (55,0–72,0)	U = 64,5; p = 0,202
Трансмитральный кровоток *A*, см/с, Me (25 %–75 %)	61,0 (58,0–69,0)	56,0 (50,0–62,0)	U = 53,5; p = 0,068
E/*A* для митрального клапана, Me (25 %–75 %)	0,9 (0,8–1,1)	1,2 (1,0–1,4)	U = 49,5; p = 0,043
Фракция укорочения, %, M ± SD (± 95 % ДИ)	35,4 ± 4,7 (34,6–36,3)	35,5 ± 3,4 (34,6–36,4)	t = 0,1; p = 0,891
Фракция выброса, %, M ± SD (± 95 % ДИ)	68,0 ± 4,3 (66,8–69,2)	68,2 ± 6,3 (67,1–69,4)	t = 0,2; p = 0,844
Минутный объем кровообращения, л/мин, M ± SD (± 95 % ДИ)	0,9 ± 0,2 (0,9–1,0)	0,9 ± 0,3 (0,8–1,0)	t = 1,0; p = 0,315
Ударный объем, мл, M ± SD (± 95 % ДИ)	7,1 ± 1,5 (6,8–7,5)	6,8 ± 1,7 (6,3–7,2)	t = 1,3; p = 0,186
Конечно-диастолический объем, мм, M ± SD (± 95 % ДИ)	10,3 ± 2,4 (9,7–10,9)	10,1 ± 2,5 (9,3–10,8)	t = 0,5; p = 0,627

Функциональная оценка сердца новорожденного наряду с измерением основных размеров камер сердца является важным инструментом в распознавании ранних, бессимптомных изменений ССС. С этой целью анализируется систолическая и диастолическая функция желудочков сердца. Для оценки систолической функции желудочков сердца стандартно используются фракция выброса и фракция укорочения. Различий в данных показателях в исследуемых группах не обнаружено. Фракция выброса в Гр1 составила 68,0 ± 4,3 %, в Гр2 – 68,2 ± 6,3 %, p = 0,844; фракция укорочения – 35,4 ± 4,7 и 35,5 ± 3,4 % соответственно, p = 0,891. Для оценки диастолической функции желудочков с помощью импульсно-волнового допплера проведено измерение пиковой скорости волны *E* и волны *A* и соотношения *E*/*A* для диастолического потока через митральный и трикуспидальный клапаны. Случаи, когда отмечалось диастолическое слияние волн *E* и *A* и (или) было плохое качество изображения, были исключены из исследования (Гр1 – 13 младенцев, Гр2 – 14 детей). При оценке кровотока на митральном клапане обнаружены признаки диастолической дисфункции в группе детей от матерей с СД1. Отношение *E*/*A* в Гр1 составило

0,9 (0,8–1,1), в Гр2 – 1,2 (1,0–1,4), $p = 0{,}043$. При исследовании кровотока на трикуспидальном клапане достоверных различий в скорости волн *E*, *A* и соотношении *E*/*A* не выявлено. Следует, однако, отметить тенденцию к снижению скорости волны *E* в группе младенцев, рожденных матерями с СД1. Так, медиана скорости в Гр1 – $E < A$ (E = 53,0 см/с, A = 57,5 см/с), в то время как в Гр2 – $E > A$ (E = 58,5 см/с, A = 56,0 см/с), что может отражать начинающуюся диастолическую дисфункцию на трикуспидальном клапане в группе детей от матерей с СД1.

Во многих исследованиях описана диастолическая дисфункция у новорожденных при беременности на фоне гипергликемии, в отдельных работах подчеркивается, что эта дисфункция может предшествовать гипертрофическим изменениям в миокарде [17]. Наше исследование было ограничено небольшой выборкой детей, которым проводилась допплерометрия кровотока. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Учитывая, что параметры физического развития в группе детей, внутриутробный рост и развитие которых протекали на фоне гипергликемии, достоверно выше, чем в группе здоровых новорожденных, рационально предположить, что изменения в размерах отдельных структур сердца могут быть связаны с их массой тела, а не с влиянием внутриутробной гипергликемической среды. В связи с этим состав анализируемых групп был скорректирован таким образом, чтобы исключить из исследования младенцев с массой тела менее 3000 г. После исключения маловесных к сроку гестации новорожденных младенцы исследуемых групп были сопоставимы по показателям физического развития при рождении. Масса тела в Гр1 составила 3898 ± 515 г, в Гр2 – 3761 ± 470 г, $p = 0{,}131$; длина тела – 53,5 ± 2,6 и 53,8 ± 2,4 см соответственно, $p = 0{,}467$. Результаты основных морфометрических показателей Эхо-КГ младенцев после стандартизации групп по антропометрическим показателям представлены в табл. 3. Из данных табл. 3 видно, что в Гр1 статистически значимо больше толщина МЖП ($p = 0{,}003$), тощина ЗСЛЖ ($p = 0{,}019$) и размер правого желудочка ($p = 0{,}012$).

Таблица 3. **Сравнительная характеристика основных морфометрических показателей Эхо-КГ детей, рожденных матерями с СД1, и здоровых новорожденных контрольной группы после стандартизации пациентов по антропометрическим показателям, M ± SD (± 95 % ДИ)**

Table 3. **Comparative characteristics of the echocardiography indicators in children born to mothers with type I diabetes mellitus and healthy newborns of the control group after standardization of patients by anthropometric indicators, M ± SD (± 95 % CI)**

Показатель	Группа 1 (n = 97)	Группа 2 (n = 46)	Статистическая значимость
Частота сердечных сокращений, уд/мин	136,0 ± 19,3 (132,1–139,9)	135,7 ± 19,6 (129,9–141,5)	$t = 0{,}1$; $p = 0{,}931$
Диаметр корня аорты, мм	10,3 ± 1,0 (10,1–10,5)	10,3 ± 1,1 (9,9–10,6)	$t = 0{,}1$; $p = 0{,}916$
Размер левого предсердия, мм	12,5 ± 1,4 (12,2–12,7)	12,5 ± 1,6 (12,0–13,0)	$t = 0{,}2$; $p = 0{,}885$
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	18,6 ± 1,6 (18,3–18,9)	18,8 ± 1,4 (18,4–19,2)	$t = 0{,}7$; $p = 0{,}489$
Размер правого предсердия, мм	15,2 ± 2,8 (14,4–16,0)	14,3 ± 1,8 (13,4–15,3)	$t = 1{,}2$; $p = 0{,}232$
Размер правого желудочка, мм,	9,3 ± 1,5 (9,0–9,6)	8,7 ± 1,2 (8,3–9,1)	$t = 2{,}6$; $p = 0{,}012$
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	4,6 ± 1,2 (4,3–4,8)	4,0 ± 0,4 (3,9–4,1)	$t = 3{,}0$; $p = 0{,}003$
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	3,1 ± 0,6 (3,0–3,3)	2,9 ± 0,5 (2,8–3,0)	$t = 2{,}4$; $p = 0{,}019$

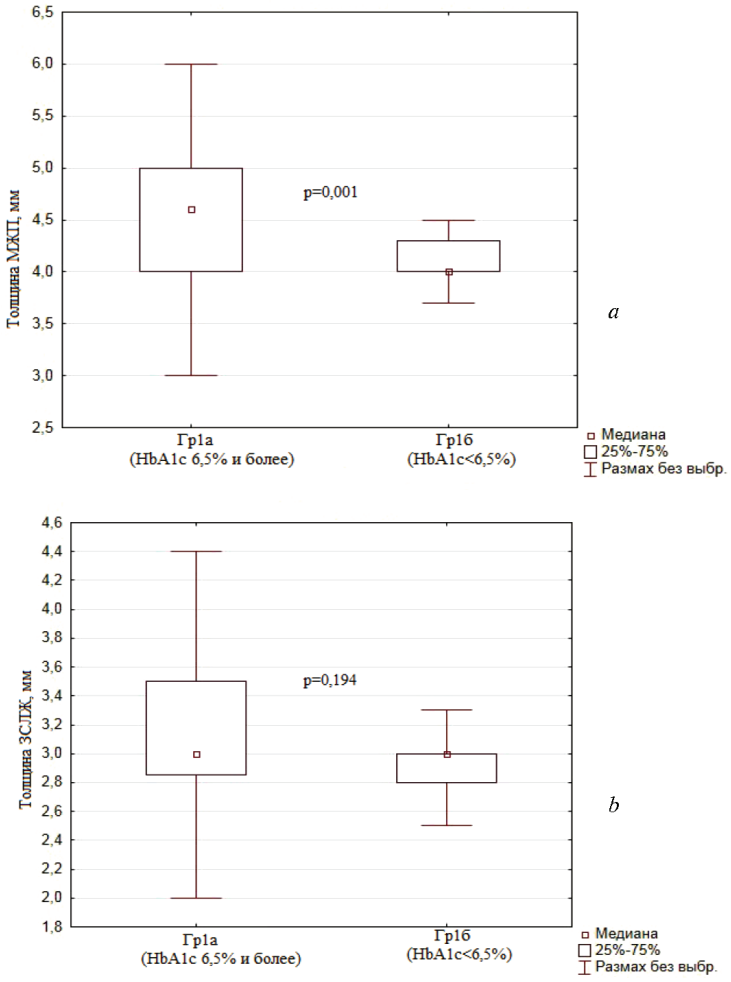
Таким образом, данные параметры Эхо-КГ наиболее чувствительны к гиперинсулинемии плода и в меньшей степени зависят от массы тела при рождении. Считается, что утолщение МЖП и стенок левого и правого желудочков происходит за счет увеличения синтеза белков миокарда, отложения гликогена и жира в сердце на фоне гиперинсулинизма плода [20]. Наиболее богата рецепторами к инсулину МЖП, вследствие чего она подвергается гипертрофическим изменениям в первую очередь.

В ходе исследования проанализирована частота встречаемости гипертрофии МЖП в исследуемых группах детей. Получены следующие результаты: в Гр1 гипертрофия МЖП наблюдалась в 51 (47,7 %) случае, в Гр 2 – более чем в 2,4 раза реже (11 (19,6 %) случаев, χ^2 = 11,09, p = 0,001). Отдельно производился учет данных при толщине МЖП у младенцев 5 мм и более. В Гр1 таких пациентов было 33 (30,8 % от всех детей данной группы). В Гр2 гипертрофию МЖП 5 мм имел только 1 (1,8 %) ребенок, что было статистически ниже аналогичного показателя в Гр1 (F = 0,115, p < 0,001). Важно отметить, что гипертрофия МЖП не имела клинической симптоматики в 97,2 % случаев, не вызывала обструкции выходного тракта левого желудочка либо нарушения контрактильности миокарда у новорожденных.

При оценке влияния уровней HbA1c матерей на эхокардиографические показатели их детей были установлены следующие закономерности. Выявлена положительная корреляционная зависимость между средним уровнем HbA1c на протяжении беременности и толщиной МЖП (r = 0,374, p < 0,05) и задней стенки левого желудочка (r = 0,293, p < 0,05) у детей от матерей с СД1.

Значения толщины МЖП и ЗСЛЖ в зависимости от среднего уровня HbA1c в период беременности представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, толщина МЖП в группе детей, матери которых имели средний уровень HbA1c во время беременности 6,5 % и более, составила 4,6 (4,0–5,0) мм и была статистически значимо больше, чем у младенцев, матери которых имели HbA1c менее 6,5 % (4,0 (4,0–4,3) мм, U = 849,5, p = 0,001). Толщина ЗСЛЖ в Гр1а составила 3,0 (2,9–3,5) мм, в Гр1б – 3,0 (2,8–3,0) мм,



Толщина межжелудочковой перегородки (*a*) и толщина задней стенки левого желудочка (*b*) у детей, рожденных матерями с СД1, в зависимости от среднего уровня HbA1c в период беременности

The thickness of the interventricular septum (*a*) and the thickness of the posterior wall of the left ventricle (*b*) in children born to mothers with DM1 depending on the average HbA1c level during pregnancy

$U = 1125{,}0$, $p = 0{,}194$. При оценке диастолической функции на митральном клапане в зависимости от среднего уровня HbA1c в период беременности установлено, что соотношение *E*/*A* в Гр1а составило 0,9 (0,7–1,3), в Гр1б – 1,0 (0,8–1,2), $U = 18{,}0$, $p = 0{,}938$.

При внутригрупповом анализе с учетом способа инсулинотерапии матери выявлены следующие особенности. Подгруппа детей, рожденных матерями с СД1, получавшими непрерывные подкожные инфузии инсулина (НПИИ), составила 16 человек. Подгруппа младенцев, рожденных от матерей с множественными инъекциями инсулина (МИИ), включала 91 ребенка. Среди детей, рожденных пациентками с установленной инсулиновой помпой, 6 (37,5 %) младенцев имели гипертрофию МЖП, при этом у 5 пациентов толщина МЖП составляла менее 5,0 мм, у 1 (6,3 %) новорожденного – 10 мм. Среди детей от матерей с СД1, получавших многократные инъекции инсулина, у 46 (50,5 %) младенцев диагностирована гипертрофия МЖП, что выше в 1,3 раза, чем в группе детей, матери которых получали НПИИ ($\chi^2 = 0{,}93$, $p = 0{,}336$). Толщина МЖП 5 мм и более в данной подгруппе была выявлена у 31 (34,1 %) ребенка, что значимо превышало аналогичный показатель в первой подгруппе ($F = 0{,}111$, $p = 0{,}026$). Полученные нами данные о том, что у детей от матерей, получавших НПИИ, меньше частота развития гипертрофии миокарда вследствие меньших колебаний уровней глюкозы, согласуются с результатами ранее проведенных исследований [21]. По данным других авторов, такой способ инсулинотерапии обеспечивает более строгий и точный контроль за уровнем гликемии. Помповая инсулинотерапия обладает рядом существенных преимуществ, таких как возможность применять наиболее физиологические схемы путем коррекции скорости введения инсулина (снижение риска гипогликемических состояний), повышение качества жизни пациентов.

Заключение. Прегестационный СД1 влияет на раннее эмбриональное развитие, которое может изменять морфогенез сердца во время беременности и распространяться на неонатальный период, обусловливая различную степень нарушений сердечной функции. У детей от матерей с СД1 в неонатальном периоде статистически значимо бóльшие значения толщины МЖП, задней стенки левого желудочка и размера правого желудочка, которые не зависят от массы тела младенцев при рождении. Нарушений систолической функции в ходе исследования не обнаружено. С помощью импульсно-волнового допплеровского исследования выявлены нарушения диастолического наполнения желудочков сердца в группе детей, рожденных матерями с СД1.

Анализ связи эхокардиографических изменений у рожденных от матерей с СД1 детей с маркерами метаболизма глюкозы у их матерей показал, что для предотвращения развития гипертрофических изменений в МЖП прежде всего необходим строгий контроль гипергликемии в период беременности. Обеспечение целевых значений HbA1c у женщин на протяжении беременности статистически значимо снижает частоту регистрации гипертрофии миокарда у их новорожденных детей.

Использование помповой инсулинотерапии у беременных с СД1 позволяет статистически значимо снизить частоту гипертрофии МЖП у младенцев в неонатальном периоде.

У рожденных от матерей с СД детей важно определить функциональное состояние сердца. В нашем исследовании толщина МЖП и толщина ЗСЛЖ у младенцев, рожденных матерями с СД1, имеют статистически значимые различия, что должно учитываться врачами при организации оказания медицинской помощи в условиях стационара и на этапе диспансерного наблюдения. Даже при отсутствии врожденного порока сердца эти пациенты нуждаются в динамическом электро- и эхокардиографическом исследовании с оценкой состояния кровотока и в консультации врача-кардиолога на первом месяце жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить методы медицинской профилактики перинатальных осложнений и обменных нарушений у беременных с сахарным диабетом I типа, избыточной массой тела и детей в неонатальном периоде» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» (номер госрегистрации 20181431).

Acknowledgements. The work was carried out as part of the task “To develop and implement the methods of medical prevention of perinatal complications and metabolic disorders in pregnant women with type I diabetes mellitus, overweight and children in the neonatal period” of the branch scientific and technical program “Mother and child health is the basis of the nation’s health” (state registration number 20181431).

Список использованных источников

1. Jones, L. V. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes [Electronic resource] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2019. – Mode of access: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4/. – Date of access: 05.04.2021.

2. Roglic, G. WHO Global report on diabetes: a summary [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: https://www.ijncd.org/text.asp?2016/1/1/3/184853/. – Date of access: 05.04.2020.

3. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: the short term and long-term impact. What is new? / J. B. Armengaud [et al.] // Diab. Res. Clin. Practice. – 2018. – Vol. 145. – P. 155–166. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.039

4. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up / Yu. Yongfu [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 367. – Art. I6398. https://doi.org/10.1136/bmj.l6398

5. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies / N. A. Sallam [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N 11. – Art. 3665. https://doi.org/10.3390/ijms19113665

6. Прилуцкая, В. А. Адаптация сердечно-сосудистой системы младенцев, рожденных матерями с сахарным диабетом / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Т. А. Деркач // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 94–108.

7. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study/ M. C. M. Macintosh M. [et al.] // BMJ. – 2006. – Vol. 333, N 7560. – Art. 177. https://doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE

8. Corrigan, N. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy / N. Corrigan, D. P. Brazil, F. McAuliffe // Birth Defects Res. Pt. A: Clin. Mol. Terat. – 2009. – Vol. 85, N 6. – P. 523–530. https://doi.org/10.1002/bdra.20567

9. Farrar, D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges / D. Farrar // Int. J. Women's Health. – 2016. – Vol. 8. – P. 519–527. https://doi.org/10.2147/IJWH.S102117

10. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease / M. Basu [et al.] // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2, N 20. Art. e95085. https://doi.org/10.1172/jci.insight.95085

11. Guerin, A. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes / A. Guerin, R. Nisenbaum, J. G. Ray // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, N 7. – P. 1920–19250. https://doi.org/10.2337/dc07-0278

12. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes / D. M. Jensen [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, N 6. – P. 1046–1048. https://doi.org/10.2337/dc08-2061

13. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes / M. J. Maresh [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, N 1. – P. 34–42. https://doi.org/10.2337/dc14-1755

14. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes / R. C. Temple [et al.] // BJOG. Int. J. Obst. Gyn. – 2006. – Vol. 113, N 11. – P. 1329–1332. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01071.x

15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1–144.

16. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 44, suppl. 1. – P. S200–S210. https://doi.org/10.2337/dc21-S014

17. Ивашкевич, А. Б. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с сахарным диабетом: автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.08 / А. Б. Ивашкевич ; Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2012. – 20 с.

18. Narchi, H. Heart disease in infants of diabetic mothers / H. Narchi, N. Kulaylat // Images Paediatr. Cardiol. – 2000. – Vol. 2, N 2. – P. 17–23.

19. Sobeih, A. A. Assessment of cardiac diastolic function in infants of diabetic mothers using tissue Doppler echocardiography / A. A. Sobeih, M. A. Sakr, R. K. Abolmaaty // Egypt. Pediatr. Assoc. Gaz. – 2020. – Vol. 68, N 1. – Art. 10. https://doi.org/10.1186/s43054-020-00021-3

20. Dervisoglu, P. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study / P. Dervisoglu, M. Kosecik, S. Kumbasar // J. Obstetrics Gynaecol. – 2018. – Vol. 38, N 3. – P. 408–412. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1410536

21. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies / D. S. Feig [et al.] // Diab. Med. – 2018. – Vol. 35, N 4. – P. 430–435. https://doi.org/10.1111/dme.13585

References

1. Jones L. V. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2019.* Available at: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4/ (accessed 05.04.2021).

2. Roglic G. WHO Global report on diabetes: a summary. *World Health Organization.* Available at: https://www.ijncd.org/text.asp?2016/1/1/3/184853/ (accessed 05.04.2021).

3. Armengaud J.-B., Ma R. C. W., Siddeek B., Visser G. H. A., Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: the short term and long-term impact. What is new? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, vol. 145, pp. 155–166. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.039

4. Yu Yongfu, Arah O. A., Liew Z., Cnattingius S., Olsen J., Sørensen H. T., Qin G., Li J. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ*, 2019, vol. 367, art. I6398. https://doi.org/10.1136/bmj.l6398

5. Sallam N. A., Palmgren V. A. C., Singh R. D., John C. M., Thompson J. A. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 11, art. 3665. https://doi.org/10.3390/ijms19113665

6. Prylutskaya V. A., Sukalo A. V., Derkach T. A. Adaptation of the cardiovascular system of infants born to mothers with diabetes. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 94–108 (in Russian).

7. Macintosh M. C. M., Fleming K. M., Bailey J. A., Doyle P., Modder J., Acolet D., Golightly S., Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*, 2006, vol. 333, no. 7560, art. 177. https://doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE

8. Corrigan N., Brazil D. P., McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2009, vol. 85, no. 6, pp. 523–530. https://doi.org/10.1002/bdra.20567

9. Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *International Journal Women's Health*, 2016, vol. 8, pp. 519–527. https://doi.org/10.2147/IJWH.S102117

10. Basu M., Zhu Jun-Yi, LaHaye S., Majumdar U., Jiao K., Han Z., Garg V. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. *JCI Insight*, 2017, vol. 2, no. 20, art. e95085. https://doi.org/10.1172/jci.insight.95085

11. Guerin A., Nisenbaum R., Ray J. G. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, no. 7, pp. 1920–1925. https://doi.org/10.2337/dc07-0278

12. Jensen D. M., Korsholm L., Ovesen P., Beck-Nielsen H., Moelsted-Pedersen L., Westergaard J. G., Moeller M., Damm P. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 6, pp. 1046–1048. https://doi.org/10.2337/dc08-2061

13. Maresh M. J., Holmes V. A., Patterson C. C., Young I. S., Pearson D. W. M., Walker J. D., McCance D. R. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. 34–42. https://doi.org/10.2337/dc14-1755

14. Temple R. C., Aldridge V., Stanley K., Murphy H. R. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2006, vol. 113, no. 11, pp. 1329–1332. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01071.x

15. Dedov I. I., Shestakova M. V., Maiorov A. Yu., Vikulova O. K., Galstyan G. R., Kuraeva T. L. [et al.]. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyi diabet* [Diabetes], 2019, vol. 22, no. S1-1, pp. 1–144 (in Russian).

16. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2021, vol. 44, suppl. 1, pp. S200–S210. https://doi.org/10.2337/dc21-S014

17. Ivashkevich A. B. *Characteristics of the state of the cardiovascular system in newborns from mothers with diabetes mellitus.* Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 2012. 20 p. (in Russian).

18. Narchi H., Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images in Paediatric Cardiology*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 17–23.

19. Sobeih A. A., Sakr M. A., Abolmaaty R. K. Assessment of cardiac diastolic function in infants of diabetic mothers using tissue Doppler echocardiography. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 2020, vol. 68, no. 1, art. 10. https://doi.org/10.1186/s43054-020-00021-3

20. Dervisoglu P., Kosecik M., Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018, vol. 38, no. 3, pp. 408–412. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1410536

21. Feig D. S., Murphy H. R. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabetic Medicine*, 2018, vol. 35, no. 4, pp. 430–435. https://doi.org/10.1111/dme.13585

Информация об авторах

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill1@bsmu.by

Прилуцкая Вероника Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2489861@rambler.ru

Иванова Елена Владимировна – врач функциональной диагностики. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alenaivanova-doc@yandex.ru

Деркач Татьяна Александровна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dr.tatyanaderkach@gmail.com

Information about the authors

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by

Veranika A. Prylutskaya – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2489861@rambler.ru

Elena V. Ivanova – Doctor of functional diagnostics. Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alenaivanova-doc@yandex.ru

Tatsiana A. Dzerkach – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dr.tatyanaderkach@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 577.171.55:616.831-005.4
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-274-283

Поступила в редакцию 22.02.2021
Received 22.02.2021

О. В. Титко[1], Е. П. Лукиенко[1], Е. Ф. Радута[1], Д. С. Семенович[1], А. А. Василевич[2], А. И. Полешук[2], А. Г. Мойсеёнок[1], Н. П. Канунникова[2]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
[2]Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ И РЕДОКС-СТАТУС СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕЕ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НЕЙРОПРОТЕКТОРАМИ

Аннотация. Изучена способность комбинации пантенола, ацетилцистеина и наноселена восстанавливать баланс метаболических процессов при ишемии головного мозга у крыс. Для коррекции нарушений метаболизма применяли производные пантотеновой кислоты в комбинации с предшественниками биосинтеза глутатиона и препараты селена.

Моделирование ишемии головного мозга осуществляли путем перевязывания обеих общих сонных артерий у крыс на 2 ч. Препараты вводили трижды (за 1 ч до перевязки сонных артерий, в момент перевязки и через 1 ч после перевязки) в следующих дозах: пантенол – 400 мг/кг (в/б), N-ацетилцистеин – 150 (в/б), наноселен – 1 мг/кг (в/б). Установлено, что развитие окислительного стресса при ишемии сопровождается изменением показателей энергетического обмена и пентозофосфатного пути в больших полушариях мозга. На этом фоне отмечаются снижение уровня GSH, повышение содержания GSSG и снижение соотношения GSH/GSSG, активация ферментов окислительно-восстановительных превращений глутатиона. Редокс-потенциал системы глутатиона снижается и сдвигается в сторону окисления, а уровень S-глутатионилированных белков повышается.

Величина соотношения GSH/GSSG и интенсивность глутатионилирования белков являются чувствительными показателями редокс-потенциала в ткани мозга и могут использоваться в качестве маркеров степени изменения окислительно-восстановительного баланса. Введение животным пантенола приводит к снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления, уменьшению нарушений окислительного фосфорилирования и восстановлению тиол-дисульфидного баланса в мозге. При совместном введении пантенола с N-ацетилцистеином и наноселеном корригирующее действие пантенола усиливается.

Ключевые слова: ишемия мозга, редокс-баланс, энергетический метаболизм, пентозофосфатный путь, система глутатиона, метаболические корректоры

Для цитирования: Энергетический метаболизм и редокс-статус системы глутатиона при экспериментальной ишемии головного мозга и ее коррекции метаболическими нейропротекторами / О. В. Титко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 274–283. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-274-283

Oksana V. Titko[1], Elena P. Lukiyenko[1], Elena F. Raduta[1], Dmitry S. Semenovich[1], Anna A. Vasilevich[2], Anna I. Poleshuk[2], Andrey G. Moiseenok[1], Nina P. Kanunnikova[2]

[1]Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
[2]Yanka Kupala Grodno State University, Grodno, Republic of Belarus

ENERGY METABOLISM AND REDOX STATUS OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA AND ITS CORRECTION BY METABOLIC NEUROPROTECTORS

Abstract. The changes in the parameters of oxidative stress, energy metabolism, and redox potential of the glutathione system in the rat brain following cerebral ischemia were studied. To correct metabolic disorders, the pantothenic acid derivatives were used in combination with precursors of glutathione biosynthesis and selenium substances.

Cerebral ischemia was modeled by ligating the both common carotid arteries in rats for 2 h. Drugs were administered i.p. in the following doses: panthenol – 400 mg/kg, N-acetylcysteine – 150, nanoselen – 1 mg/kg, three times: 1 h before ligation of the carotid arteries, at the time of ligation and 1 hour after ligation. We showed that the development of oxidative stress caused by ischemia is accompanied by the changes in the parameters of energy metabolism and the pentose phosphate pathway in the cerebral hemispheres. Simultaneously, there are a decrease in the GSH level, an increase in the GSSG content, a decrease in the GSH/GSSG ratio, and the activation of enzymes of redox transformations of glutathione.

The redox potential of the glutathione system decreases and shifts towards oxidation, while the level of S-glutathionylated proteins increases. Thus, the value of the GSH/GSSG ratio and the protein glutathionylation intensity are the sensitive indicators of the redox potential in the brain tissue and can be used as markers of the extent of changes in the redox balance. The panthenol injection to animals leads to a decrease in the content of free radical oxidation products, violations of oxidative

phosphorylation and restoration of thiol-disulfide balance in the brain. When panthenol is administered together with N-acetylcysteine and nanoselen, the corrective effect of panthenol is enhanced.

Keywords: cerebral ischemia, redox balance, energy metabolism, pentose phosphate pathway, glutathione system, metabolic correctors

For citation: Titko O. V., Lukiyenko E. P., Raduta E. F., Semenovich D. S., Vasilevich A. A., Poleshuk A. I., Moiseenok A. G., Kanunnikova N. P. Energy metabolism and redox status of the glutathione system in experimental brain ischemia and its correction by metabolic neuroprotectors. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 274–283 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-274-283

Введение. В профилактике и лечении заболеваний, связанных с нарушениями кровоснабжения ткани мозга, значительное место отводится средствам метаболической терапии, так как масштаб повреждений нервной ткани, переход от апоптоза к некрозу клеток после ишемии, ишемии-реперфузии во многом определяются нарушениями энергетических функций митохондрий и сдвигами окислительно-восстановительного баланса в ткани мозга [1–4]. При этом наиболее важным в терапии инсульта представляется в первую очередь поддержание редокс-баланса, а не устранение избытка продуктов свободнорадикального окисления [5–8]. Восстановительный потенциал в мозге определяется в основном системой глутатиона, активностью ферментов его окислительно-восстановительных превращений [8], а также интенсивностью метаболизма по пентозофосфатному пути, который является поставщиком NADPH цитозольного пула, необходимого для поддержания редокс-баланса [9, 10]. Существенным моментом является также участие глутатиона в регуляции тиол-дисульфидного статуса, влияющего на конформацию белков и играющего важную роль в образовании патологических белков, характерных для нейродегенеративной патологии, например амилоида-бета, тау-белков, альфа-синуклеина и др. [8, 11]. Поэтому перспективным направлением повышения эффективности терапии как при инсульте, так и при хронической нейродегенеративной патологии является комбинированный подход с использованием нескольких направлений воздействия, в том числе синергических протективных эффектов через разные механизмы [3, 12–14].

Нами было изучено изменение показателей окислительного стресса, энергетического метаболизма и редокс-потенциала системы глутатиона в мозге крыс в условиях ишемии мозга. Для коррекции нарушений метаболизма применяли производные пантотеновой кислоты в комбинации с предшественниками биосинтеза глутатиона и препараты селена. Известно, что пантотеновая кислота играет важную роль в поддержании тиол-дисульфидного и иммунного гомеостаза [15]. Спиртовое производное пантотеновой кислоты – D-пантенол (ПЛ) обладает выраженным мембранопротекторным действием, используется для защиты клеток от повреждающего действия ионизирующего излучения и свободных радикалов [16]. Введение пациентам пантенола резко снижает выраженность послеоперационных осложнений при нейрохирургических операциях, ишемии и ишемии-реперфузии мозга [17, 18]. Препараты селена способствуют повышению активности ферментов окислительно-восстановительных превращений глутатиона [19, 20], а N-ацетилцистеин (АЦЦ), будучи предшественником глутатиона, повышает окислительно-восстановительный потенциал системы глутатиона [21].

Цель работы – оценить способность комбинации пантенола, ацетилцистеина и наноселена восстанавливать баланс метаболических процессов при ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные модели были выполнены на самцах крыс линии Wistar CRL: (WI) WUBR массой 180–200 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария в соответствии с существующими нормами содержания лабораторных животных. Все эксперименты с лабораторными животными выполняли в соответствии с этическими нормами, а также правилами проведения научных работ с использованием экспериментальных животных в научных исследованиях, составленными на основании рекомендаций и требований «Всемирного общества защиты животных» (WSPA) и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

Моделирование ишемии головного мозга осуществляли путем перевязывания обеих общих сонных артерий у крыс на 2 ч [22]. В данном эксперименте изучены протекторные свойства ПЛ в комбинации с АЦЦ и наноселеном. Препараты вводили трижды (за 1 ч до перевязки сонных

артерий, в момент перевязки и через 1 ч после перевязки) в следующих дозах: ПЛ – 400 мг/кг (в/бр), АЦЦ – 150 (в/бр), наноселен – 1 мг/кг (в/бр) (получен от старшего научного сотрудника Института физико-органической химии НАН Беларуси С. Г. Азизбекяна). Животные были разделены на 6 экспериментальных групп (по 7 особей в каждой). Крысам контрольной (ложнооперированной) группы делали надрез кожи в области шеи, но сонные артерии не перевязывали. Животных выводили из эксперимента путем декапитации после 2 ч ишемии мозга, собирали кровь и извлекали головной мозг, из которого выделяли большие полушария.

Выраженность окислительного стресса определяли по содержанию продуктов свободнорадикального окисления, а также по показателям окислительной модификации белков в плазме крови и ткани мозга. Общую оксидантную активность плазмы оценивали по уровню N,N-диметил-*пара*-фенилендиамин-реагирующих соединений (ДФАРС) и измеряли по методу, предложенному в работе [23]. Измерение тиобарбитурат-реагирующих соединений (ТБКРС) и приготовление ТБК-реагента проводили согласно методу [24] в нашей модификации. Содержание общих гидропероксидов (ROOH) определяли колориметрическим методом с применением ксиленолового оранжевого [25]. Окислительную модификацию белков (ОМБ) оценивали спектрофотометрическим методом по содержанию альдегидфенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов белков в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [26].

В больших полушариях мозга оценивали интенсивность метаболизма по пентозофосфатному пути, измеряя спектрофотометрически активность основных ферментов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-Ф-ДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГл-ДГ) [27], активность цикла трикарбоновых кислот – по активности аконитазы [28], сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [29] и 2-оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ) [30].

Для характеристики редокс-статуса системы глутатиона в ткани мозга измеряли содержание общего и окисленного глутатиона (GSSG) рециклическим ферментативным методом согласно методическим указаниям [31, 32]. По разности между ними высчитывали содержание восстановленного глутатиона (GSH). Кинетическим методом определяли активность основных ферментов окислительно-восстановительных превращений глутатиона: активность глутатионредуктазы (GR) – по убыли NADPH [33], активность глутатионпероксидазы (GPx) – по окислению NADPH в присутствии глутатионредуктазы и GSH [34]. Измерение содержания S-глутатионилированных белков (PSSG) проводили согласно методу, предложенному в работе [35], с небольшими модификациями.

Результаты и их обсуждение. В эксперименте по моделированию общей ишемии мозга у крыс было установлено, что, хотя уровень ДФАРС в плазме крови оказался сниженным на фоне ишемии мозга, содержание ТБКРС увеличилось почти в 2 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации перекисного окисления липидов на уровне целостного организма (табл. 1). Введение ПЛ, ПЛ + АЦЦ или ПЛ + АЦЦ + наноселен на фоне ишемии приводило к уменьшению отклонений показателей ДФАРС и ТБКРС от значений в контрольной группе.

Таблица 1. **Изменение содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови крыс после 2 ч ишемии мозга и введения пантенола, ацетилцистеина и наноселена (M ± SEM)**

Table 1. **Changes in the content of lipid peroxidation products in the blood plasma of rats after 2-hour cerebral ischemia and the administration of panthenol, acetylcysteine, and nanoselene (M ± SEM)**

Группа	ДФАРС, усл. ед/мг белка	ТБКРС, мкмоль/л
Контроль	257,0 ± 7,00	6,25 ± 1,03
Ишемия 2 ч	183,2 ± 7,36*	11,46 ± 1,69*
Ишемия 2 ч + ПЛ	204,1 ± 5,52*#	9,75 ± 1,74*
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	233,0 ± 11,34#	7,86 ± 1,11#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	160,0 ± 11,67*#	8,16 ± 0,77*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	218,1 ± 9,03*#	8,27 ± 0,54*#

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; # – $p < 0,05$ по сравнению с показателями после 2 ч ишемии.

Показатели окислительной модификации белков в плазме крови не изменились заметным образом после 2 ч ишемии мозга (табл. 2), а на фоне действия ПЛ, а также его комбинаций с наноселеном и АЦЦ снизились ниже контрольных значений.

Таблица 2. **Изменение содержания продуктов окислительной модификации белков (ед. опт. пл/мл) в плазме крови крыс после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 2. **Changes in the content of products of oxidative modification of proteins (optical units/ml) in the blood plasma of rats after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM) with D-panthenol with N-acetylcysteine and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	Альдегидфенилгидразоны	Кетондинитрофенилгидразоны
Контроль	28,64 ± 0,23	8,71 ± 0,19
Ишемия 2 ч	25,13 ± 1,40*	9,17 ± 0,26
Ишемия 2 ч + ПЛ	27,12 ± 1,83	10,85 ± 0,51*
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	17,10 ± 0,98*#	5,14 ± 0,12*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	31,69 ± 0,83*#	4,94 ± 0,22*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	27,04 ± 0,90	6,90 ± 0,33*#

В то же время изучение окислительной модификации белков в больших полушариях мозга крыс после 2 ч ишемии мозга показало активацию окислительной модификации белков (по образованию альдегидфенилгидразонов) на 22 % ($p < 0,05$) на фоне ишемии мозга и выраженное угнетение и этого процесса, и образования кетондинитрофенилгидразонов при введении как самого пантенола, так и его комбинаций с наноселеном или с наноселеном и АЦЦ (табл. 3).

Таблица 3. **Изменение окислительной модификации белков (ед. опт. пл/мг белка) в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 3. **Change in the content of products of oxidative modification of proteins (units of optical density/mg protein) in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	Альдегидфенилгидразоны	Кетондинитрофенилгидразоны
Контроль	0,93 ± 0,03	0,73 ± 0,02
Ишемия 2 ч	1,13 ± 0,09*	0,71 ± 0,02
Ишемия 2 ч + ПЛ	0,60 ± 0,03*#	0,51 ± 0,02*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	0,65 ± 0,01*#	0,47 ± 0,011*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	0,73 ± 0,02*#	0,54 ± 0,02*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	0,44 ± 0,01*#	0,48 ± 0,01*#

Уровень гидропероксидов в больших полушариях мозга крыс после 2 ч ишемии мозга повысился на 36 % ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в контрольной группе, что является показателем усиления поцессов образования продуктов свободнорадикального окисления в ткани при нарушении поступления крови в мозг (табл. 4). Введение ПЛ, ПЛ + АЦЦ или ПЛ + наноселен немного притормозило образование гидропероксидов, тогда как комбинация ПЛ + АЦЦ + наноселен способствовала возвращению уровня общих гидропероксидов к значениям в контроле, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов свободнорадикального окисления в мозге при действии комбинации данных соединений.

Дефицит поступления кислорода в мозг привел также к нарушениям метаболизма по пентозофосфатному пути в больших полушариях. Так, в нашем эксперименте выявлено повышение активности 6-ФГл-ДГ на 14 % ($p < 0,05$), но без заметного изменения активности Гл-6-Ф-ДГ (табл. 5). Один пантенол не оказывал выраженного влияния на активность обоих ферментов, однако в присутствии наноселена или наноселена вместе с АЦЦ на фоне ПЛ наблюдалось значительное повышение активности 6-ФГл-ДГ и столь же значительное снижение активности Гл-6-Ф-ДГ.

Таблица 4. **Изменение уровня общих гидропероксидов (ROOH) в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 4. **Changes in the level of total hydroperoxides (ROOH) in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	ROOH, нмоль/мг белка
Контроль	58,33 ± 1,75
Ишемия 2 ч	79,28 ± 2,40*
Ишемия 2 ч + ПЛ	69,15 ± 1,60*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	67,08 ± 1,20*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	70,79 ± 1,35*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	61,17 ± 3,65#

Таблица 5. **Изменение активности ферментов пентозофосфатного пути (нмоль NADPH/мин/мг белка) в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 5. **Changes in the activity of enzymes of the pentose phosphate pathway (nmol NADPH/min/mg protein) in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	6-Ф-Гл-ДГ	Гл-6-Ф-ДГ
Контроль	13,23 ± 0,79	8,71 ± 0,19
Ишемия 2 ч	15,03 ± 1,13*	9,17 ± 0,26
Ишемия 2 ч + ПЛ	14,29 ± 1,41	10,85 ± 0,51*
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	10,15 ± 0,63*#	5,14 ± 0,12*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	31,69 ± 0,83*#	4,94 ± 0,22*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	27,04 ± 0,90*#	6,90 ± 0,33*#

Что касается активности ферментов энергетического метаболизма, то ишемия мозга сопровождалась повышением активности СДГ на 41 % ($p < 0,05$) и одновременно угнетением ОГДГ на 62 % ($p < 0,05$) при отсутствии изменения активности аконитазы (табл. 6).

Таблица 6. **Изменение активности ферментов ЦТК (нмоль/мин/мг белка) в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 6. **Changes in the activity of Krebs cycle enzymes (nmol/min/mg protein) in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	Аконитаза	Сукцинатдегидрогеназа	Оксоглутаратдегидрогеназа
Контроль	54,00 ± 2,05	30,74 ± 1,30	5,73 ± 0,18
Ишемия 2 ч	55,81 ± 1,41	43,35 ± 2,54*	2,16 ± 0,05*
Ишемия 2 ч + ПЛ	45,76 ± 1,20*#	25,09 ± 1,58*#	2,54 ± 0,19*
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	52,94 ± 1,45	24,27 ± 1,01*#	1,86 ± 0,12*#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	56,73 ± 2,05	20,79 ± 0,85*#	4,80 ± 0,18#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	47,28 ± 2,39*#	24,24 ± 1,09*#	5,84 ± 0,16#

Пантенол и его комбинации с АЦЦ и наноселеном способствовали снижению активности СДГ ниже значений в контроле. Активность же ОГДГ восстановилась до контрольных значений лишь при действии комбинации ПЛ + наноселен или ПЛ + АЦЦ + наноселен. Что касается аконитазы, то ее активность в присутствии ПЛ и его комбинации с АЦЦ и наноселеном снизилась, но была на уровне контрольных значений при действии комбинации ПЛ с АЦЦ или комбинации ПЛ с наноселеном.

Изучение показателей системы глутатиона – основной системы антиоксидантной защиты в мозге – выявило, что на фоне ишемии мозга произошло снижение содержания GSH на 19 % ($p < 0,05$) и повышение содержания GSSG на 14 % ($p < 0,05$), что сопровождалось заметным уменьшением их соотношения (табл. 7). Это свидетельствует о снижении восстановительного потенциала системы глутатиона при общей ишемии мозга.

Таблица 7. **Содержание восстановленного и окисленного глутатиона (нмоль/мг белка) и их соотношение в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 7. **Content of reduced and oxidized glutathione (nmol/mg protein) and its ratio in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	GSH	GSSG	GSH/GSSG
Контроль	20,11 ± 0,15	0,190 ± 0,011	105,8 ± 1,5
Ишемия 2 ч	16,33 ± 0,13*	0,217 ± 0,010*	76,3 ± 1,3*
Ишемия 2 ч + ПЛ	16,83 ± 0,12*	0,219 ± 0,012*	78,6 ± 1,8*
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ	21,15 ± 0,11#	0,189 ± 0,008#	113,6 ± 2,1#
Ишемия 2 ч + ПЛ + наноселен	21,73 ± 0,16#	0,220 ± 0,015*	101,3 ± 2,2#
Ишемия 2 ч + ПЛ + АЦЦ + наноселен	23,67 ± 0,15#	0,176 ± 0,015#	128,1 ± 5,0*#

Сам ПЛ практически не оказал воздействия на вышеперечисленные изменения, тогда как комбинация ПЛ + АЦЦ или ПЛ + наноселен способствовала возвращению этих показателей к контрольным значениям, а при действии комбинации ПЛ + АЦЦ + наноселен произошло повышение восстановительного потенциала системы глутатиона, о чем свидетельствует увеличение соотношения GSH/GSSG на 21 % выше контроля и на 68 % выше его значения при ишемии.

Изменение уровней GSH и GSSG происходило на фоне повышения активности и глутатионредуктазы (на 46 %, $p < 0,05$), и глутатионпероксидазы (на 53 %, $p < 0,05$) (табл. 8). При действии комбинации пантенола, наноселена и АЦЦ активность ферментов метаболизма глутатиона возвращалась к уровню контроля.

Таблица 8. **Активность глутатионредуктазы (GR), глутатионпероксидазы (GPx) и содержание S-глутатионилированных белков (PSSG) в больших полушариях мозга после 2 ч ишемии головного мозга и коррекции D-пантенолом с N-ацетилцистеином и наноселеном (M ± SEM)**

Table 8. **Activity of glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPx), and the content of S-glutathionylated proteins (PSSG) in the cerebral hemispheres after 2-hour cerebral ischemia and the correction with D-panthenol, N-acetylcysteine, and nanoselen (M ± SEM)**

Группа	GR, мкмоль NADPH /мин/г ткани	GPx, мкмоль NADPH/мин/г ткани	PSSG, нмоль/мг белка
Контроль	1,29 ± 0,08	0,51 ± 0,06	0,55 ± 0,08
Ишемия	1,88 ± 0,02*	0,78 ± 0,02*	0,93 ± 0,04*
Ишемия + ПЛ	1,63 ± 0,05*#	0,59 ± 0,02*#	0,80 ± 0,03*#
Ишемия + ПЛ + АЦЦ	1,38 ± 0,03#	0,63 ± 0,03*#	0,69 ± 0,02*#
Ишемия + ПЛ + наноселен	1,59 ± 0,05*#	0,70 ± 0,12*#	0,79 ± 0,03*#
Ишемия + ПЛ + АЦЦ + наноселен	1,34 ± 0,06#	0,69 ± 0,10*#	0,66 ± 0,03#

Содержание S-глутатионилированных белков в больших полушариях мозга повысилось на 69 % ($p < 0,05$) при ишемии (табл. 8), что является чувствительным маркером увеличения посттрансляционной модификации белков в условиях окислительного стресса и может приводить к изменению ферментативной активности ряда белков, например ОГДГ и СДГ, как это показано в нашем эксперименте (см. табл. 6). Введение ПЛ, ПЛ с наноселеном или ПЛ с АЦЦ несколько снизило этот показатель, тогда как воздействие комбинации всех трех изученных нами соединений возвратило его практически к контрольным значениям.

Заключение. В модели экспериментальной ишемии головного мозга у крыс установлено, что развитие окислительного стресса сопровождается изменениями показателей энергетического обмена и пентозофосфатного пути, нарушениями тиол-дисульфидного статуса в больших полушариях мозга. По-видимому, активация пентозофосфатного пути носит компенсаторный характер

и направлена на поддержание уровня восстановленных эквивалентов (НАДФН), необходимых в свою очередь для обеспечения редокс-потенциала системы глутатиона.

Система GSH/GSSG является основной небелковой редокс-буферной системой в ткани мозга. На фоне метаболического дисбаланса, развивающегося при окислительном стрессе, уровень GSH и соотношение GSH/GSSG снижаются, повышается содержание окисленной формы GSH и в больших полушариях мозга, отмечается активация ферментов окислительно-восстановительных превращений глутатиона. Редокс-потенциал системы глутатиона снижается и сдвигается в сторону окисления. Происходящее при этом повышение уровня S-глутатионилированных белков определяет изменение конформации белков и их агрегацию и, соответственно, нарушение их биологической активности, которые, в частности, могут приводить к изменениям активности ферментов энергетического метаболизма в ткани мозга.

Очевидно, величина соотношения GSH/GSSG и интенсивность глутатионилирования белков являются чувствительными показателями редокс-потенциала в мозге и могут использоваться в качестве маркеров степени изменения окислительно-восстановительного баланса.

Введение животным пантенола на фоне ишемии мозга приводит к снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления, нарушению окислительного фосфорилирования и восстановлению тиол-дисульфидного баланса в мозге. Модуляция предшественниками КоА системы глутатиона в нейроструктурах открывает возможности их использования в качестве регуляторов редокс-баланса ткани мозга при окислительном стрессе.

При совместном введении пантенола с предшественником биосинтеза глутатиона N-ацетилцистеином и наноселеном корригирующее действие пантенола усиливается, что свидетельствует о перспективности разработки новых композиций с использованием средств метаболической терапии для защиты ткани мозга от повреждений в условиях ограничения поступления кислорода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Конвергенция-2020», подпрограмма «Объединение», задание 3.06 «Разработать молекулярно-информационные и физические методы функциональной диагностики медицинской коррекции» («Системный и тканевой редокс-биологический потенциал при окислительном стрессе и полиморбидной патологии», 2016–2020 гг.).

Acknowledgements. The work was financially supported by the GPNI “Convergence – 2020”, subprogram “Union”, grant 3.06 “To develop molecular information and physical methods of functional diagnostics of medical correction” (“Systemic and tissue redox biological potential in oxidative stress and polymorbid pathology”, 2016–2020).

Список использованных источников

1. Neuroprotection for stroke: current status and future perspectives / J. Minnerup [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13, N 12. – P. 11753–11772. https://doi.org/10.3390/ijms130911753

2. Lyden, P. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke / P. Lyden, N. G. Wahlgren // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2000. – Vol. 9, N 6. – P. 9–14. https://doi.org/10.1053/jscd.2000.19316

3. Ginsberg, M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future / M. D. Ginsberg // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 55, N 3. – P. 363–389. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007

4. Gitler, A. D. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope / A. D. Gitler, P. Dhillon, J. Shorter // Dis. Models Mech. – 2017. – Vol. 10, N 5. – P. 499–502. https: //doi.org/10.1242/dmm.030205

5. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications [Electronic resource] / Z. Liu [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID 2525967. https://doi.org/10.1155/2017/2525967

6. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay / A. Rahal [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 761264. https: //doi.org/10.1155/2014/761264

7. Bacigaluppi, M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D. M. Hermann // Sci. World J. – 2008. – Vol. 8. – Art. ID 974246. https://doi.org/10.1100/tsw.2008.94

8. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease / G. J. McBean [et al.] // Redox Biol. – 2015. – Vol. 5. – P. 186–194. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.04.004

9. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer’s disease brains / S. Shimohama [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 273, N 1. – P. 5–9. https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2897

10. Ben-Yoseph, O. Assessment of the role of the glutathione and pentose phosphate pathways in the protection of primary cerebrocortical cultures from oxidative stress / O. Ben-Yoseph, P. A. Boxer, B. D. Ross // J. Neurochem. – 1996. – Vol. 66, N 6. – P. 2329–2337. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062329.x

11. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of α-synuclein / S. R. Paik [et al.] // FEBS Lett. – 2003. – Vol. 537, N 1–3. – P. 63–67. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00081-4

12. Пенионжкевич, Д. Ю. Новые технологии нейрометаболической терапии цереброваскулярных заболеваний / Д. Ю. Пенионжкевич, Ф. Е. Горбунов // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 19–22.

13. Tymianski, M. Can molecular and cellular neuroprotection be translated into therapies for patients? Yes, but not the way we tried it before / M. Tymianski // Stroke. – 2010. – Vol. 41, N 10, suppl. 1. – P. S87–S90. https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.595496

14. Couto, N. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network / N. Couto, J. Wood, J. Barber // Free Radic. Biol. Med. – 2016. – Vol. 95. – P. 27–42. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028

15. 15. Pantothenic acid in maintaining thiol and immune homeostasis /A. G. Moiseenok [et al.] // BioFactors. – 2000. – Vol. 11, N 1–2. – P. 53–55. https://doi.org/10.1002/biof.5520110115

16. Panthenol as neuroprotectant: study in a rat model of middle cerebral artery occlusion / M. V. Onufriev [et al.] // Neurochem. J. – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 148–152. https://doi.org/10.1134/s181971241002011x

17. Результаты экспериментального и клинического изучения отечественного препарата пантевитола (пантенола) / М. А. Ковлер [и др.] // Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты : материалы Междунар. симп., Гродно, 3–5 июня 1998 г. / Институт биохимии НАН Беларуси ; под ред. проф. А. Г. Мойсеёнка. – Гродно, 1998. – С. 99–106.

18. Олешкевич, Ф. В. Нейропротекторный эффект производных пантотеновой кислоты при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга / Ф. В. Олешкевич, А. А. Скороход, А. Г. Мойсеёнок // Журн. теор. и клин. медицины. – 2000. – № 3. – С. 232–233.

19. Protective effect of ebselen, a seleno-organic antioxidant on neurodegeneration induced by hypoxia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rat / K. Yamagata [et al.] // Neuroscience. – 2008. – Vol. 153, N 2. – P. 428–435. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.028

20. Parnham, M. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia / M. Parnham, H. Sies // Expert Opin. Invest. Drugs. – 2000. – Vol. 9, N 3. – P. 607–619. https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.607

21. N-acetyl cysteine restores limb function, improves mitochondrial respiration, and reduces oxidative stress in a murine model of critical limb ischaemia / A. Lejay [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2018. – Vol. 56, N 5. – P. 730–738. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.025

22. Моделирование глобальной ишемии головного мозга путем билатеральной окклюзии сонных артерий у бодрствующих гипертензивных крыс (SHR-SP) / Н. Н. Лобанова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 12. – С. 627–630.

23. Use of N,N-dimethyl-p-phenylenediamine to evaluate the oxidative status of human plasma / V. Verde [et al.] // Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36, N 8. – P. 869–873. https://doi.org/10.1080/1071576021000005302

24. Williamson, K. S. Fluorometric and colorimetric assessment of thiobarbituric acid-reactive lipid aldehydes in biological matrices / K. S. Williamson, K. Hensley, R. A. Floyd // Methods in Biological Oxidative Stress / eds. : K. Hensley, R. A. Floyd. – New York, 2003. – P. 57–65.

25. Hermes-Lima, M. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III) xylenol orange complex formation / M. Hermes-Lima, W. G. Willmore, K. B. Storey // Free Rad. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19, N 3. – P. 271–280. https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00020-x

26. Арутюнян, А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : метод. рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина ; под ред. В. Х. Хавинсона. – СПб. : С.-Петерб. ин-т биорегуляции и геронтологии, 2000. – 102 с.

27. Ninfali, P. Methods for studying the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in brain areas / P. Ninfali, G. Aluigi, A. Pompella // Brain Res. Protocols. – 1997. – Vol. 1, N 4. – P. 357–363. https://doi.org/10.1016/s1385-299x(97)00011-1

28. Quirós, P. M. Determination of aconitase activity: a substrate of the mitochondrial ion protease / P. M. Quirós // Methods in Molecular Biology / eds. : S. Cal, A. Obaya. – New York, 2018. – Vol. 1731. – P. 49–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7595-2_5

29. Ещенко, Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) : учеб. пособие / М. И. Прохорова [и др.] ; под ред. М. И. Прохоровой. – Л., 1982. – С. 207–212.

30. Биссвангер, Х. Практическая энзимология : учеб. пособие / Х. Биссвангер ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 328 с.

31. Anderson, M. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples / M. Anderson // Methods in Enzymology. – Orlando, 1985. – Vol. 113 : Glutamate, Glutamine, Glutathione, and Related Compounds / ed. A. Meister. – P. 548–555.

32. Rahman, I. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method / I. Rahman, A. Kode, S. K. Biswas // Nat. Protocols. – 2006. – Vol. 1, N 6. – P. 3159–3165. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.378

33. Smith, I. K. Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5′-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) / I. K. Smith, T. L. Vierheller, C. A. Thorne // Anal. Biochem. – 1988. – Vol. 175, N 2. – P. 408–413. https://doi.org/10.1016/0003-2697(88)90564-7

34. Flohé, L. Assays of glutathione peroxidase / L. Flohé, W. A. Günzler // Methods in Enzymology. – Orlando, 1984. – Vol. 105 : Oxygen Radicals in Biological Systems / ed. L. Packer. – P. 114–121.

35. Menon, D. A fluorometric method to quantify protein glutathionylation using glutathione derivatization with 2,3-naphthalenedicarboxaldehyde / D. Menon, P. G. Board // Anal. Biochem. – 2013. – Vol. 433, N 2. – P. 132–136. https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.10.009

References

1. Minnerup J., Sutherland B. A., Buchan A. M., Kleinschnitz C. Neuroprotection for stroke: current status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, vol. 13, no. 12, pp. 11753–11772. https://doi.org/10.3390/ijms130911753

2. Lyden P., Wahlgren N. G. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2000, vol. 9, no. 6, pp. 9–14. https://doi.org/10.1053/jscd.2000.19316

3. Ginsberg M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: Past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, vol. 55, no. 3, pp. 363–389. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.007

4. Gitler A. D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease Models and Mechanisms*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 499–502. https: //doi.org/10.1242/dmm.030205

5. Liu Z., Zhou T., Ziegler A. C., Dimitrion P., Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity,* 2017, vol. 2017, art. ID 2525967. https://doi.org/10.1155/2017/2525967

6. Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S., Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *BioMed Research International*, 2014, vol. 2014, art. ID 761264. https: //doi.org/10.1155/2014/761264

7. Bacigaluppi M., Hermann D. M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. *Scientific World Journal*, 2008, vol. 8, art. ID 974246. https://doi.org/10.1100/tsw.2008.94

8. McBean G. J., Aslan M., Griffiths H. R., Torrão R. C. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*, 2015, vol. 5, pp. 186–194. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.04.004

9. Shimohama S., Tanino H., Kawakami N., Okamura N., Kodama H., Yamaguchi T. [et al.]. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, vol. 273, no. 1, pp. 5–9. https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2897

10. Ben-Yoseph O., Boxer P. A., Ross B. D. Assessment of the role of the glutathione and pentose phosphate pathways in the protection of primary cerebrocortical cultures from oxidative stress. *Journal of Neurochemistry*, 1996, vol. 66, no. 6, pp. 2329–2337. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062329.x

11. Paik S. R., Lee D., Cho H.-J., Lee E.-N., Chang Ch.-S. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of α-synuclein. *FEBS Letters*, 2003, vol. 537, no. 1–3, pp. 63–67. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00081-4

12. Penionzhkevich D. Yu., Gorbunov F. E. New technologies of neurometabolic therapy of cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni C. C. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov*, 2009, vol. 109, no. 7, pp. 19–22 (in Russian).

13. Tymianski M. Can molecular and cellular neuroprotection be translated into therapies for patients? Yes, but not the way we tried it before. *Stroke*, 2010, vol. 41, no. 10, suppl. 1, pp. S87–S90. https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.595496

14. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, vol. 95, pp. 27–42. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028

15. Moiseenok A. G., Komar V. I., Khomich T. I., Kanunnikova N. P., Slyshenkov V. S. Pantothenic acid in maintaining thiol and immune homeostasis. *BioFactors*, 2000, vol. 11, pp. 53–55. https://doi.org/10.1002/biof.5520110115

16. Onufriev M. V., Stepanichev M. Y., Lazareva N. V., Katkovskaya I. N., Tishkina A. O., Moiseenok A. G., Gulyaeva N. V. Panthenol as neuroprotectant: study in a rat model of middle cerebral artery occlusion. *Journal of Neurochemistry*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 148–152. https://doi.org/10.1134/s181971241002011x

17. Kovler M. A., Karaev A. L., Pomerantseva T. Ya., Kozlova G. S., Mikhailova G. S., Gunar V. I., Dorofeev B. F., Moiseenok A. G. Results of an experimental and clinical study of the domestic drug panthevitol (panthenol). *Pantenol i drugie proizvodnye pantotenovoi kisloty: materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma (Grodno, 3–5 iyunya 1998 goda)* [Panthenol and other derivatives of pantothenic acid: materials of the International symposium (Grodno, June 3–5, 1998)]. Grodno, 1998, pp. 99–106 (in Russian).

18. Oleshkevich F. V., Skorokhod A. A., Moiseenok A. G. Neuroprotective effect of pantothenic acid derivatives in surgical treatment of arterial aneurysms of the brain. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny* [Journal of theoretical and clinical medicine], 2000, no. 3, pp. 232–233 (in Russian).

19. Yamagata K., Ichinose S., Miyashita A., Tagami M. Protective effect of ebselen, a seleno-organic antioxidant on neurodegeneration induced by hypoxia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Neuroscience*, 2008, vol. 153, no. 2, pp. 428–435. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.028

20. Parnham M., Sies H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Expert Opinion* on *Investigational Drugs*, 2000, vol. 9, no. 3, pp. 607–619. https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.607

21. Lejay A., Paradis S., Lambert A., Charles A.-L., Talha S., Enache I., Thaveau F., Chakfe N., Geny B. N-acetyl cysteine restores limb function, improves mitochondrial respiration, and reduces oxidative stress in a murine model of critical limb ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2018, vol. 56, no. 5, pp. 730–738. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.025

22. Lobanova N. N., Medvedev N. I., Popov V. I., Murashev A. N. Modeling global cerebral ischemia by bilateral carotid artery occlusion in awake hypertensive rats (SHR-SP). *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2008, vol. 146, no. 12, pp. 627–630 (in Russian).

23. Verde V., Fogliano V., Ritieni A., Maiani G., Morisco F., Caporaso N. Use of N,N-dimethyl-p-phenylenediamine to evaluate the oxidative status of human plasma. *Free Radical Research*, 2002, vol. 36, no. 8, pp. 869–873. https://doi.org/10.1080/1071576021000005302

24. Williamson K. S., Hensley K., Floyd R. A. Fluorometric and colorimetric assessment of thiobarbituric acid-reactive lipid aldehydes in biological matrices. *Methods in Biological Oxidative Stress*. New York, 2003, pp. 57–65.

25. Hermes-Lima M., Willmore W. G., Storey K. B. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III) xylenol orange complex formation. *Free Radical Biology and Medicine*, 1995, vol. 19, no. 3, pp. 271–280. https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00020-x

26. Arutyunyan A. V., Dubinina E. E., Zybina N. N. *Methods for assessing free radical oxidation and antioxidant system of the body.* St. Petersburg, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 2000. 102 p. (in Russian).

27. Ninfali P., Aluigi G., Pompella A. Methods for studying the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in brain areas. *Brain Reserch Protocols*, 1997, vol. 1, no. 4, pp. 357–363. https://doi.org/10.1016/s1385-299x(97)00011-1

28. Quirós P. M. Determination of aconitase activity: a substrate of the mitochondrial ion protease. *Methods in Molecular Biology.* New York, 2018, vol. 1731, pp. 49–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7595-2_5

29. Eshchenko N. D., Vol'skii G. G. Determination of the amount of succinic acid and the activity of succinate dehydrogenase. *Biochemical research methods (lipid and energy metabolism).* Leningrad, 1982, pp. 207–212 (in Russian).

30. Bisswanger H. *Practical Enzymology. 2nd ed.* Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co., 2013. 376 p.

31. Anderson M. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods in Enzymology. Glutamate, Glutamine, Glutathione, and Related Compounds. Vol. 113.* Orlando, 1985, pp. 548–555.

32. Rahman I., Kode A., Biswas S. K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature Protocols*, 2006, vol. 1, no. 6, pp. 3159–3165. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.378

33. Smith I. K., Vierheller T. L., Thorne C. A. Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5′-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). *Analytical Biochemistry*, 1988, vol. 175, no. 2, pp. 408–413. https://doi.org/10.1016/0003-2697(88)90564-7

34. Flohé L., Günzler W. A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology. Oxygen Radicals in Biological Systems. Vol. 105.* Orlando, 1984, pp. 114–121.

35. Menon D., Board P. G. A fluorometric method to quantify protein glutathionylation using glutathione derivatization with 2,3-naphthalenedicarboxaldehyde. *Analytical Biochemistry*, 2013, vol. 433, no. 2, pp. 132–136. https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.10.009

Информация об авторах

Титко Оксана Викторовна – науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бул. Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: o.titko@mail.ru

Лукиенко Елена Петровна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бул. Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: Lukgrodno@mail.ru

Радута Елена Францевна – уч. секретарь. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бул. Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: elenamaria@mail.ru

Семенович Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук, зам. директора по науке. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бул. Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: semen@ibiochemistry.by

Василевич Анна Александровна – студент. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: imegoista2@gmail.com

Полещук Анна Ивановна – студент. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: hannapoleshuk@icloud.com

Мойсеёнок Андрей Георгиевич – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бул. Ленинского Комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by

Канунникова Нина Павловна – д-р биол. наук, профессор. Гродненский государственный университет им. Янки Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com

Information about the authors

Oksana V. Titko – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Leninski Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: o.titko@mail.ru

Elena P. Lukiyenko – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Leninski Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: Lukgrodno@mail.ru

Elena F. Raduta – Scientific Secretary. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Leninski Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: elenamaria@mail.ru

Dmitry S. Semenovich – Ph. D. (Biol.), Deputy Director for Science. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Leninski Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: semen@ibiochemistry.by

Anna A. Vasilevich – Student. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus) E-mail: imegoista2@gmail.com

Anna I. Poleshuk – Student. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: hannapoleshuk@icloud.com

Andrey G. Moiseenok – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Leninski Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by

Nina P. Kanunnikova – D. Sc. (Biol.), Professor. Yanka Kupala State University of Grodno (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
UDC 617.72-006.81-07:615.849
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-284-291 Received 01.04.2021

Larisa V. Naumenko, Katsiaryna P. Zhyliayeva, Alesia A. Evmenenko, Iryna Yu. Zherka, Siarhei A. Krasny

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

EIGHTEEN-YEAR RESULTS OF TREATMENT OF UVEAL MELANOMA USING RUTHENIUM-106 + RHODIUM-106 BRACHYTHERAPY

Abstract. The objective of the study was to evaluate the results of Ruthenium-106 (^{106}Ru) + Rhodium-106 (^{106}Rh) brachytherapy in uveal melanoma (UM) patients.

The data for the period 2001–2018 were taken from the Belarusian Cancer Registry and medical records of patients with clinically diagnosed uveal melanoma who received treatment at the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. A total of 383 patients were included in the study. ^{106}Ru + ^{106}Rh β-ophthalmic applicators were used for brachytherapy (BT). The calculated dose to the tumor apex was 120–130 Gy, while the reduced 100–110 Gy was administered to tumors close to the optic nerve. To analyze the treatment outcomes, patients were divided into three groups based on a basal diameter of a tumor.

Out of a total 383 patients, complete tumor resolution was observed in 282 (73.6 %), tumor stabilization was present in 76 (19.8 %). Continued tumor growth and tumor relapse were observed in 34 (9.13 %) and 50 (13.05 %) patients, respectively. 59 (15.1 %) patients underwent enucleation. The metastatic disease developed in 47 (12.3 %) cases. BT adverse effects were observed in 21.3 % cases. The relapse-free survival in the group of patients with a basal tumor diameter of up to 9 mm was 76.0 ± 6.3 %, which was higher than that in the groups with a large basal diameter (p = 0.002). Over a 15-year follow-up period, almost half of the patients (52.2 ± 15.6 %) with a tumor base of more than 12 mm relapsed.

Considering the high rates of the continued tumor growth during treatment in patients with a basal tumor diameter of more than 12 mm, combined therapy must be used in this group.

Keywords: choroidal melanoma, brachytherapy, basal tumor diameter, tumor thickness, eye-preserving treatment, survival

For citation: Naumenko L. V., Zhyliayeva K. P., Evmenenko A. A., Zherka I. Yu., Krasny S. A. Eighteen-year results of treatment of uveal melanoma using Ruthenium-106 + Rhodium-106 brachytherapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 284–291. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-284-291

Л. В. Науменко, Е. П. Жиляева, А. А. Евмененко, И. Ю. Жерко, С. А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь

18-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ С ^{106}RU + ^{106}RH

Аннотация. Цель работы – оценить результаты лечения пациентов с меланомой хориоидеи (МХ) глаза с использованием брахитерапии (БТ) с изотопами ^{106}Ru + ^{106}Rh.

Исследование было выполнено на основании данных Белорусского канцер-регистра, медицинской документации на пациентов с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10) за период с 2001 по 2018 г., получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. В группу исследования вошли 383 пациента. Для проведения БТ использовались β-офтальмоаппликаторы (β-ОА) с изотопами ^{106}Ru + ^{106}Rh. Расчетная доза на вершину опухоли составляла 120–130 Гр, при локализации опухоли в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) – 100–110 Гр. Для анализа результата лечения пациенты были разделены на три группы в зависимости от базального диаметра опухоли.

За период наблюдения полная резорбция опухоли в общей группе зарегистрирована у 282 (73,6 %) пациентов, стабилизация опухолевого процесса – у 76 (19,8 %), отсутствие эффекта от лечения – у 25 (6,6 %). При динамическом наблюдении продолженный рост зафиксирован у 35 (46,1 %) пациентов. Рецидив МХ зарегистрирован у 50 (17,7 %) пациентов, метастатическая болезнь развилась у 47 (12,3 %). Осложнения разной степени выраженности после проведенной БТ зафиксированы у 21,3 % пациентов. Энуклеация выполнена 58 (15,1 %) пациентам. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с базальным диаметром опухоли до 9 мм составила 76,0 ± 6,3 % и была выше, чем у пациентов с большим базальным диаметром опухоли (p = 0,002). Безметастатическая выживаемость пациентов с основанием опухоли более 12 мм была достоверно ниже и составила 61,2 ± 6,9 % (p < 0,001).

Учитывая высокие показатели рецидивов при проведении лечения у пациентов с базальным диаметром опухоли более 12 мм, необходимо решить вопрос о выборе комбинированных методик лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, брахитерапия, базальный диаметр опухоли, толщина опухоли, органосохраняющее лечение, выживаемость

Для цитирования: 18-летние результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием брахитерапии с ^{106}Ru + ^{106}Rh / Л. В. Науменко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 284–291 (*на англ. яз.*). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-284-291

Introduction. Uveal melanoma (UM) is a malignancy that develops from clones of uveal melanocytes [1]. The incidence of UM in Europe decreases from north to south from 2 per million per year in Spain and southern Italy to 8 per million in Norway and Denmark [2]. The mean standardized incidence rate over a 20-year study period in Belarus is 4.8 per million [3].

In late 1990s Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) showed, that there was no difference in survival rates between patients after enucleation and brachytherapy [4]. Since that organ-preserving orientation in the UM treatment became preferable. Nowadays, the choice of a treatment method depends on tumor location and size, while the patient's opinion is also taken into account [4].

The structure of the sclera is unique and brachytherapy (BT) with a dose of up to 2500 Gy provides positive treatment outcomes for UM without postradiation necrosis [5]. In Belarus the eye-preserving therapy with Ruthenium-106 (^{106}Ru) + Rhodium-106 (^{106}Rh) β-ophthalmic applicators (β-OA) became available only in late 2000. Prior to that, all UM patients had been sent abroad for treatment.

The aim of this study was to evaluate the 18-year results of ^{106}Ru + ^{106}Rh brachytherapy for uveal melanoma.

Objects and research methods. Data for the period 2001–2018 were derived from the Belarusian Cancer Registry and medical records of patients with clinically diagnosed UM (International Classification of Diseases, 10th Revision, code C69.3). All patients were treated in the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. For BT, we used ^{106}Ru + ^{106}Rh β-OA. 388 patients with UM had received treatment. However, 5 patients dropped out of observation and their outcome information was obtained from the Cancer Registry. A total of 383 patients were included in the retrospective analysis. The initial examination confirmed the absence of distant metastases in all patients. 331 patient underwent one BT course. 43 (11.2 %) patients whose tumors relapsed or continued growing were administered a repeated BT session. Three BT courses were received by 8 (2.1 %) patients, and one patient (0.2 %) underwent 4 courses of BT. The calculated dose to the tumor apex was 120–130 Gy, while the reduced dose of 100–110 Gy was applied to tumors close the optic nerve disc. Tumor pigmentation was assessed visually (pigmented and weakly pigmented) [6].

The entire cohort was divided into 3 groups based on basal tumor diameter and tumor thickness. The first group (group A) included 117 patients with T1-2N0M0 tumors with a mean basal diameter of 7.2 ± 1.4 mm (range, 2.5–8.97 mm) and a mean thickness of 3.2 ± 1.3 mm (range, 0.6–7.5 mm). The second group (group B) had 156 patients with T2-3N0M0 tumors with a mean basal diameter of 10.9 ± 0.6 mm (range, 9.1–12.0 mm) and a mean thickness of 4.6 ± 1.7 mm (range, 1.3–11.9 mm). The third group (group C) comprised 110 patients with T2-3N0M0 tumors with a mean basal diameter of 13.9 ± 1.5 mm (range, 12.1–17.9 mm) and a mean thickness of 5.9 ± 1.7 mm (range, 2.4–10.7 mm).

The assessment of local response after treatment was based on the following definitions:

1. **Complete tumor resolution** is a condition when an atrophic focus has been formed at the tumor site (slight accumulation of pigment is possible).

2. **Tumor stabilization** is a condition when the tumor has decreased in size or remained the same with blood flow absent (by ultrasonography).

3. **No response to treatment** is the absence of changes in the tumor or an increase in its size with tumor blood flow preservation or increase (by ultrasonography).

4. **Continued tumor growth** is a condition when the tumor size or its blood flow has increased after tumor stabilization.

5. **Tumor relapse** is the condition when despite the atrophic chorioretinal focus formed a tumor growth is observed.

Disease progression means the development of distant metastases of uveal melanoma.

The Kaplan–Meier method was applied to estimate 5-, 10-, and 15-year survival rates (adjusted, disease-free, and metastasis-free), the significance rate was estimated with the log-rank test. Statistical significance was evaluated using χ^2 methods.

Research results. A total of 383 patients included 159 (41.5 %) men and 224 (58.5 %) women. Patients' average age was 58.6 ± 13.7 years (range, 20–87 years). Group A had the largest number of posterior pole tumors (23.1 %) and most tumors were less than 4 mm from the optic disc (22.2 %). In group B most tumors were observed in the posterior pole (27.6 %) and macular (20.5 %) regions. In group C, tumors were mainly located in the posterior pole (26.4 %) and were more than 4 mm from the macula (28.2 %). Tab. 1 summarizes data on the localization of the tumor margin relative to anatomically important eye structures in the study groups.

T a b l e 1. **Localization of tumor margin in groups**

Tumor margin localization	Group A (*n* = 117)	Group B (*n* = 156)		Group C (*n* = 110)	
Basal diameter, mm	7.2 ± 1.4	10.9 ± 0.6		13.9 ± 1.5	
Thickness, mm	3.2 ± 1.3	4.6 ± 1.7		5.8 ± 1.6	
Tumor margin:					
close to the optic disc	11 (9.4 %)	10	(6.4 %)	5	(4.5 %)
<4 mm from the optic disc	26 (22.2 %)	29	(18.6 %)	12	(10.9 %)
>4 mm from the optic disc	27 (23.1 %)	43	(27.6 %)	29	(26.4 %)
4 mm or less from the macula	20 (17.1 %)	32	(20.5 %)	18	(16.4 %)
>4 mm from the macula	18 (15.4 %)	25	(16.0 %)	31	(28.2 %)
Tumor in the periphery of the eye with no ciliary body invasion	15 (12.8 %)	17	(10.9 %)	15	(13.6 %)

Assessment of local tumor response to therapy. During the follow-up period, complete tumor resolution was observed in 282 (73.6 %) patients. The mean time to complete tumor resolution was 11.0 ± 8.0 months. Tumor stabilization was observed in 76 (19.8 %) patients during a period of 1 month to 1.5 years (9.0 ± 6.0). Twenty-five (6.6 %) patients had no response to treatment during a period of 3 months to 1 year. Out of 282 patients with chorioretinal atrophic foci, 50 (17.7 %) patients subsequently had tumor relaps.

Out of 76 patients with tumor stabilization, 35 (46.1 %) experienced continued tumor growth. In case of relapse or continued tumor growth, further therapy was chosen for each patient individually.

Enucleation was performed in 58 (15.1 %) cases, of which in 18 (31.0 %) due to continued tumor growth, in 19 (32.8 %) due to no response to therapy, in 17 (29.3 %) due to relapse, and in 4 (6.9 %) for secondary painful glaucoma. Eyes were retained in 325 (84.9 %) patients overall.

In group A, complete tumor resolution with chorioretinal atrophic scarring was observed in 91 (77.8 %) patients for a mean 11-month period (range, 1–36 months). 23 (19.7 %) patients had tumor stabilization, 3 (2.6 %) did not respond to treatment. 10 (8.5%) had continued tumor growth during a mean follow-up of 4.5 months. 11 (9.4 %) patients relapsed during the follow-up of 6 months to 6 years. Enucleation was performed in 7 (6.0 %) patients: in 1 case due to tumor recurrence in a year, in 3 cases due to continued tumor growth, in 2 cases due to no response to therapy, and in one case due to secondary glaucoma.

In group B, 123 (78.8 %) patients had complete tumor resolution with chorioretinal atrophic scarring for a mean 11-month period (range, 2–50 months). Tumor stabilization was observed in 27 (17.3 %) during a follow-up period of 1 month to 1.1 years. The therapy had no response in 6 (3.9 %). Relapses developed in 27 (17.3 %) during a follow-up period of 10 months to 7 years after atrophic scarring or tumor stabilization. Continued tumor growth was observed in 10 (6.4 %) at a mean 16-month follow-up (range, 1 month–5 years). 23 (14.7 %) patients underwent enucleation due to relapse in 10 cases, due to continued tumor growth in 6, due to secondary glaucoma in 2, and due to no response to treatment in 5.

In group C, chorioretinal atrophic foci were observed in 68 (61.8 %) patients at a mean 10-month follow-up (range, 4 months – 2.8 years). Tumor stabilization was observed in 25 (22.7 %). 17 (15.5 %) cases had no response to treatment. 14 (12.7 %) experienced continued tumor growth. After chorioretinal atrophic scarring 12 (10.9 %) patients relapsed during a follow-up period of 7 months to 8 years. Enucleation was performed in 29 (26.4 %) patients: in 6 due to relapse, in 9 due to continued tumor growth, in 2 due to secondary painful glaucoma, and in 12 due to no response to treatment.

Data on local tumor response to therapy by group are shown in Tab. 2.

T a b l e 2. **Local tumor response to therapy by groups**

Index	Group A (*n* = 117)	Group B (*n* = 156)	Group C (*n* = 110)
Basal diameter, mm	7.2 ± 1.4	10.9 ± 0.6	13.9 ± 1.5
Thickness, mm	3.2 ± 1.3	4.6 ± 1.7	5.8 ± 1.6
Immediate treatment results			
Resolution	91 (77.8 %)	123 (78.8 %)	68 (61.8 %)
Stabilization	23 (19.7 %)	27 (17.3 %)	25 (22.7 %)
No response to treatment	3 (2.6 %)	6 (3.9 %)	17 (15.5 %)
Number of relapses and continued tumor growth by group			
Relapses	11 (9.4 %)	27 (17.3 %)	12 (10.9 %)
Continued tumor growth	10 (8.5 %)	10 (6.4 %)	14 (12.7 %)
Enucleation	7 (6.0 %)	23 (14.7 %)	29 (26.4 %)

Assessment of brachytherapy complications. Complications of varying severity after BT were observed in 21.3 % patients.

In group A, complications after treatment were observed in 25 (21.4 %) patients for a period of 1 month to 3.6 years (mean 14 months): 18 had postradiation retinopathy, 2 developed secondary glaucoma, uveitis occurred in 1 case, 3 had vitreous haemorrhage, and there was one case of secondary retinal detachment.

In group B, 28 (17.9 %) patients experienced complications during a follow-up period of 1 month to 6 years: postradiation retinopathy developed in 14 patients, three patients had secondary glaucoma, uveitis occurred in 2 patients, secondary retinal detachment and haemorrhage developed in 4 and 5 patients, respectively.

In group C, complications after treatment were observed in 27 (24.5 %) patients during a follow-up of 11 days to 4 years: 12 cases of postradiation retinopathy, 5 cases of secondary glaucoma, 5 cases of ocular haemorrhage, secondary retinal detachment occurred in 5 patients.

The incidence of complications was mostly associated with tumor location in a posterior pole of the eye.

Assessment of long-term brachytherapy results. Out of 383 UM patients after BT, 40 died of underlying disease at different follow-up periods. 71 deaths were due to other causes (the leading ones were cardiovascular diseases, old age, and competing tumors). There was no outcome information on 3 patients who had left the country.

Metastatic disease developed in 47 (12.3 %) of 383 patients, among whom were 2 (1.7 %) in group A at 2 and 5 years, 17 (10.9 %) in group B at a follow-up period of 6 months to 14 years, and 28 (25.5 %) in group C at a follow-up period of 9 months to 17 years.

Tab. 3 and Fig. 1 show the adjusted cumulative survival rates by groups.

T a b l e 3. **Adjusted survival rates**

Group	Basal diameter, mm	Adjusted survival rates, %					Quantity of patients with disease progression (distant metastases)
		after 1 year	after 3 years	after 5 years	after 10 years	after 15 years	
A (*n* = 117)	7.1 ± 1.5	100	100	98.6 ± 1.4	94.8 ± 2.9	90.9 ± 4.8	2 (1.7 %)
B (*n* = 156)	10.7 ± 1.0	98.2 ± 1.8	94.4 ± 3.1	95.6 ± 1.8	91.4 ± 2.7	85.1 ± 5.3	17 (10.8 %)
C (*n* = 110)	13.8 ± 1.5	97.4 ± 2.5	84.2 ± 5.9	84.4 ± 4.1	71.1 ± 5.8	63.2 ± 9.1	28 (25.5 %)

The 15-year survival rate in group A with a basal tumor diameter less than 9 mm was 90.9 ± 4.8 %. With choroidal tumor greater than 12 mm, 63.2 ± 9.1 % of patients survived for at least 15 years ($p < 0.001$).

Tab. 4 and Fig. 2 show relaps-free survival rates by groups.

Relapse-free survival in the group of patients with tumors smaller than 9 mm was higher than that in the other groups ($p = 0.002$).

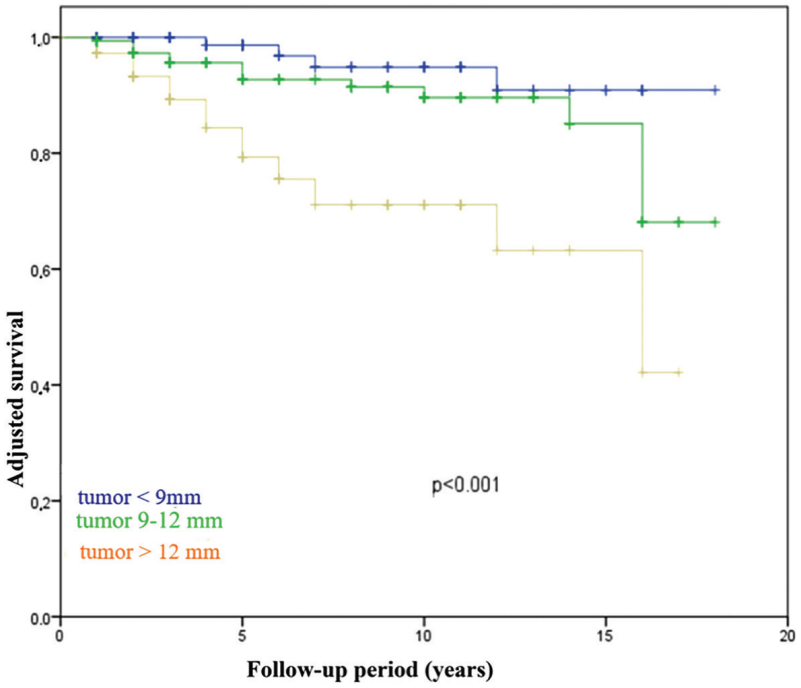


Fig. 1. Adjusted survival rates

T a b l e 4. **Disease-free survival by groups**

Group	Disease-free survival			Median
	after 5 years	after 10 years	after 15 years	
A (n = 117)	91.6 ± 2.9 %	79.8 ± 5.3 %	76.0 ± 6.3 %	–
B (n = 156)	83.1 ± 3.3 %	74.4 ± 4.1 %	71.5 ± 4.9 %	–
C (n = 110)	84.2 ± 4.5 %	78.3 ± 15.6 %	52.2 ± 15.6 %	16.0 ± 3.46

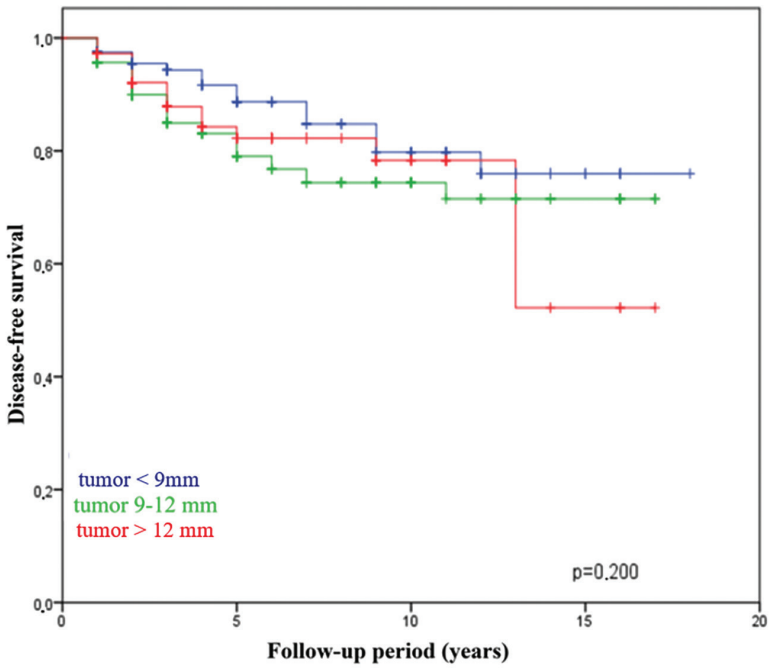


Fig. 2. Disease-free survival rates by groups

Tab. 5 and Fig. 3 show metastasis-free survival rates by groups, which were calculated from the date of diagnosis to the date of event (metastases).

The lowest 5-, 10-, and 15-year metastasis-free survival was in the group with a primary tumor base larger than 12 mm ($p < 0.001$).

T a b l e 5. **Metastasis-free survival rates by groups**

Group	Metastasis-free survival			Median
	after 5 years	after 10 years	after 15 years	
A (n = 117)	100 %	100 %	93.9 ± 5.1 %	–
B (n = 156)	93.9 ± 2.0 %	87.0 ± 3.3 %	82.6 ± 5.3 %	–
C (n = 110)	80.7 ± 4.2 %	65.3 ± 6.0 %	61.2 ± 6.9 %	16.0

Discussion. Over an 18-year follow-up period, complete tumor resolution after BT was observed in 282 (73.6 %) patients. The mean time to complete response was 11.0 ± 8.0 months. 76 (19.8 %) patients had tumor stabilization during the follow-up period of 1 month to 1.5 years (9.0 ± 6.0 month). Twenty-five patients (6.6 %) had no response to treatment during the follow-up period of 3 months to 1 year.

The number of patients with complete tumor resolution in groups A and B was approximately the same (77.8 and 78.8 %, respectively), which exceeded that in group C (61.8 %). Moreover, enucleation was more frequently observed in patients of group C (26.4 %). In most cases enucleation was performed because of treatment failure (tumor relapse, continued growth or no response to therapy), rather than treatment complications.

Tumor relapse in our study was observed in 13.05 % of all patients and in 17.3 % of those with tumor stabilisation after 6 month to 8 years after BT. Tumor continued growth rate was higher in patients with tumor basal diameter more than 12 mm.

The data on the frequency and timing of UM relapses in different studies differs. Pagliara et al. reported tumor relapses in 8.4 % of patients with small and medium sized tumors over a 3-year follow-up period [7]. Rice et al. showed 18.2 % of local relapses during a follow-up period of 55.4 months [8]. Data from Le et al. demonstrated that only 1.7 % of patients with a tumor thickness of 2.5 to 10 mm and a basal diameter of up to 16 mm developed tumor relapse at 5 years [9]. Mishra et al. reported that

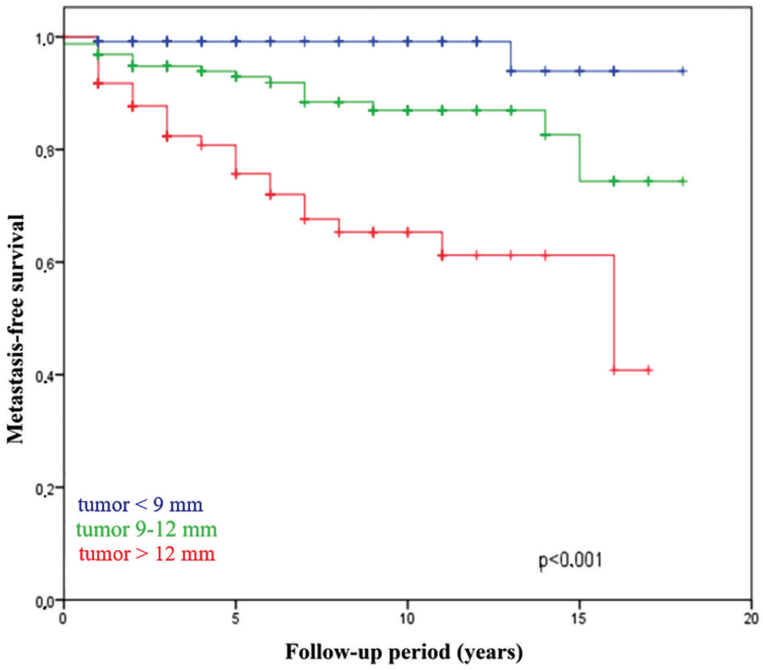


Fig. 3. Metastasis-free survival rates by group

during a 12-year follow-up 21 % of patients had local tumor recurrence, with the number decreasing (14 %) if patients with tumors close to the optic disc were excluded. However, that study also included patients with ciliary body melanoma [10]. Marinkovic et al. reported the five-year incidence of local relapses after BT of 5.2 % [11]. According to the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th Edition (AJCC 7th ed.), 9 % of patients with T3-T4 uveal melanomas developed tumor recurrence within 4 years. It is noteworthy that treatment was performed in patients with large tumors [12]. Since different countries measure BT outcomes differently, it is problematic to compare the results. For a comprehensive analysis, it is necessary to conduct multicentre studies. It can also be difficult to distinguish between recurrence and continued tumor growth thus the evaluation by an experienced ocular oncologist is required.

The sclera is a unique membrane that can be exposed to high radiation doses, in some cases repeatedly. However, postradiation changes may develop in the choroid, retina, lens, vitreous body, such as retinopathies, optic retinopathies, exudative retinal detachments, ocular haemorrhages, and secondary glaucoma. Pagliara et al. reported post-radiation maculopathy in 25 % of patients at a mean follow-up of 31 months [7]. Caminal et al. published data on 43.3 % of optic retinopathies after BT [13]. According to Chia et al., proliferative retinopathy after BT was recorded in 67 % of cases [14]. Wisely et al. showed that about 40 % of patients developed retinopathy at 60 months after BT [15]. Le et al. also reported that 43 % of patients developed retinopathy [9]. The AJCC 7th Ed demonstrated that post-radiation maculopathy developed in 66 % of patients, followed by optic neuropathy (51 %) at a mean 16-month follow-up [12]. We evaluated complications based on the basal tumor diameter. The incidence of treatment complications did not depend on the size of the tumor and was comparable between all groups (21.4, 17.9, and 26.4 %, respectively).

According to our data, metastatic disease developed in 12.3 % of patients. Survival rates were tumor-size dependent and worsened with increasing basal diameter and tumor thickness. Pagliara et al. presented data on the development of metastatic disease in 5.9 % of patients at 3 years after BT [7]. Caminal et al. reported metastatic disease in 26.4 % of patients for a 60-month follow-up after BT [13]. Rice et al. showed that metastases developed in 18.2 % of patients with a tumor thickness of 2.5 to 10 mm and a basal diameter of up to 16 mm over a 55.4-month follow-up [8]. Stalhammar et al. reported the 5-, 10-, and 15-year mortality rates for UM of 14, 24, and 27 % in men and 15, 26, and 32 % in women, respectively ($p = 0.32$) [16]. The five-year metastasis-free survival rate reported by Le et al. was 88.2 % [9]. According to the AJCC 7th Ed, after T3–T4 UM treatment metastatic disease developed in 32 % patients with large tumors over a 10-year follow-up period [12].

Conclusion. Considering the high rates of continued tumor growth during treatment in patients with a basal tumor diameter more than 12 mm, it is necessary to use alternative to BT methods of treatment, including combined therapy in this group. BT complications are mostly associated with tumor localization, its size, the severity of pigmentation and blood flow in the tumor, the presence of concomitant pathology in the eye fundus. To reduce the number of relapses, continued tumor growth, and radiation complications, new methods of effective eye-preserving treatment of choroidal melanoma or their combinations should be searched for.

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

References

1. Ziangirova G. G., Likhvantseva V. G. *Tumors of the vascular tract of the eye*. Moscow, Poslednee slovo Publ., 2003, 454 p. (in Russian).

2. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., Capocaccia R., Biggeri A., Crocetti E., Lutz J.-M., Paci E. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*, 2007, vol. 114, no. 12, pp. 2309–2315e2. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032

3. Naumenko L. V., Zhilyaeva E. P., Evmenenko A. A. Analysis of statistical indicators of uveal melanoma prevalence in the Republic of Belarus over the period 1997–2016. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological journal], 2018, vol. 12, no. 3, pp. 21–28 (in Russian).

4. Margo C. E. The collaborative ocular melanoma study: an overview. *Cancer Control*, 2004, vol. 11, no. 5, pp. 304–309. https://doi.org/10.1177/107327480401100504

5. Brovkina A. F., Khionidi Ya. N. Late complications of brachytherapy for choroidal melanomas and possibility of their prevention. *Vestnik oftal'mologii* [Bulletin of ophthalmology], 2018, vol. 134, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).

6. Naumenko L. V., Zalutskii I. V. *Brachytherapy with $^{106}Ru+^{106}Rh$ β-ophthalmic applicators for choroidal melanoma T1-2NOM0: practice guidelines No 035-0406 approved by the Ministry of Public Healthcare of the Republic of Belarus, October 23, 2016*. Minsk, 2006. 18 p. (in Russian).

7. Pagliara M. M., Tagliaferri L., Azario L., Lenkowicz J., Lanza A., Autorino R., Caputo C. G., Gambacorta M. A., Valentini V., Blasi M. A. Ruthenium brachytherapy for uveal melanomas: factors affecting the development of radiation complications. *Brachytherapy*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 432–438. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.11.004

8. Rice J. C., Stannard C., Cook C., Lecuona K., Myer L., Scholtz R. P. Brachytherapy and endoresection for choroidal melanoma: a cohort study. *British Journal of Ophthalmology*, 2014, vol. 98, no. 1, pp. 86–91. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304006

9. Le B. H. A., Kim J. W., Deng H., Rayess N., Jennelle R. L., Zhou S. Y., Astrahan M. A., Berry J. L. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: a 25-year review. *Brachytherapy*, 2018, vol. 17, no. 6, pp. 981–989. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.002

10. Mishra K., Quivey J., Daftari I., Weinberg V., Cole T. B., Patel K., Castro J. R., Phillips T. L., Char D. H. Long-term results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: charged particle with helium ion versus iodine-125 plaque therapy for choroidal and ciliary body melanoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2015, vol. 92, no. 2, pp. 376–783. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.029

11. Marinkovic M., Horeweg N., Fiocco M., Peters F. P., Sommers L. W., Laman M. S., Bleeker J. C., Ketelaars M., Luyten G. P. M., Creutzberg C. L. Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: Similar efficacy with improved visual outcome. *European Journal of Cancer*, 2016, vol. 68, pp. 106–113. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.009

12. Semenova E., Finger P. T. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmology*, 2014, vol. 132, no. 2, pp. 205–213. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5677

13. Caminal J., Padrón-Pérez N., Arias L., Masuet-Aumatell C., Gutiérrez C., Piulats J. M., Pera J., Català J., Rubio M. J., Arruga J. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 833–842. https://doi.org/10.1038/eye.2016.49

14. Chia S., Smith H., Hammer H., Kemp E. G. Incidence and indications for pars plana vitrectomy following the treatment of posterior uveal melanomas in Scotland. *Eye*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 748–756. https://doi.org/10.1038/eye.2015.20

15. Wisely C. E., Hadziahmetovic M., Reem R. E., Hade E. M., Nag S., Davidorf F. H., Martin D., Cebulla C. M. Long-term visual acuity outcomes in patients with uveal melanoma treated with ^{125}I episcleral OSU-Nag plaque brachytherapy. *Brachytherapy*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 12–22. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.09.013

16. Stålhammar G., See T. R., Filì M., Seregard S. No gender differences in long-term survival after brachytherapy of 1,541 patients with uveal melanoma. *Ocular Oncology and Pathology*, 2019, vol. 5, no. 6, pp. 432–439. https://doi.org/10.1159/000497186

Information about the authors

Larisa V. Naumenko – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: larisanau@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-1875-9176

Katsiaryna P. Zhyliayeva – ophthalmologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: kukuuu@yandex.by. http://orcid.org/0000-0003-2964-6895

Alesia A. Evmenenko – Ph. D. (Biol.). N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com. http://orcid.org/0000-0001-6335-1404

Iryna Yu. Zherka – ophthalmologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: zherko.irina@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-9341-352X

Siarhei A. Krasny – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by http://orcid.org/0000-0003-3244-5664

Информация об авторах

Науменко Лариса Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: larisanau@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-1875-9176

Жиляева Екатерина Павловна – врач-офтальмолог. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: kukuuu@yandex.by, http://orcid.org/0000-0003-2964-6895

Евмененко Алеся Александровна – канд. биол. наук. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: evmenenkoalesya88@gmail.com, http://orcid.org/0000-0001-6335-1404

Жерко Ирина Юрьевна – врач-офтальмолог. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: zherko.irina@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5134-3666

Красный Сергей Анатольевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by, http://orcid.org/0000-0003-3244-5664

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.124.2-008.1-073.43-035-036.8:616.12-008.46-036.12
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-292-303

Поступила в редакцию 13.04.2021
Received 13.04.2021

О. М. Жерко[1], А. Н. Михайлов[1], Э. И. Шкребнева[2], Н. П. Олиферко[3]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
[2]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
[3]1-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аннотация. Новый научно обоснованный метод определения диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) строится на концепции комплексной оценки ведущих патофункциональных и гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ДД ЛЖ и ХСН, глобального ремоделирования сердца, содержит впервые разработанные диагностические критерии, полученные на основании технологии 2D Speckle Tracking эхокардиографии. Метод обладает высокой диагностической эффективностью: точность определения типов ДД ЛЖ в независимой экзаменационной выборке пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) и ФВ ЛЖ менее 50 % составила 98,5 %.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, повышенное давление наполнения, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность, 2D Speckle Tracking эхокардиография

Для цитирования: Диагностическая эффективность нового метода определения диастолической дисфункции левого желудочка при сердечной недостаточности / О. М. Жерко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 292–303. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-292-303

Olga M. Zherko[1], Anatoly N. Mikhailov[1], Elina I. Shkrebneva[2], Natalya P. Oliferko[3]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus
[2]Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
[3]1st City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF A NEW METHOD FOR DETERMINING THE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN HEART FAILURE

Abstract. A new scientifically substantiated method for determining the left ventricle (LV) diastolic dysfunction (DD) in chronic heart failure (CHF) is based on the concept of a comprehensive assessment of the leading pathofunctional and hemodynamic mechanisms of development and progression of LV DD and CHF, global heart remodeling and contains the first developed diagnostic criteria obtained on the basis of 2D Speckle Tracking echocardiography. The method has a high diagnostic efficiency: the determination accuracy of LV DD types in an independent examination sample of patients with CHF with the less than 50 % preserved ejection fraction (EF) and LV EF was 98.5 %.

Keywords: diastolic dysfunction, elevated filling pressure, left ventricle, chronic heart failure, 2D Speckle Tracking echocardiography

For citation: Zherko O. M., Mikhailov A. N., Shkrebneva E. I., Oliferko N. P. Diagnostic efficiency of a new method for determining the left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 292–303 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-292-303

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является значимой эпидемиологической, медицинской и социальной проблемой. Как правило, ХСН формируется вследствие патологии миокарда, под влиянием ишемических, воспалительных, генетических факторов, эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), вызывающих диастолическую и/или систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [1–4]. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ является ведущей патофизиологической аномалией у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($ХСН_{сохр}$ФВ) и промежуточной ($ХСН_{пр}$ФВ) [2]. У пациентов с $ХСН_{сохр}$ФВ определяются начальные нарушения систолической функции ЛЖ, гипертрофия ЛЖ, дилатация левого

предсердия (ЛП) вследствие повышенного давления наполнения ЛЖ, признаки нарушения релаксации или наполнения ЛЖ, что расценивается как ДД ЛЖ [2, 5, 6]. ДД ЛЖ высоких типов, систолическая дисфункция, в том числе субпороговая, значительно ухудшают прогноз пациентов с ХСН [2, 6, 7]. Повышенное давление наполнения ЛЖ определяет толерантность к физической нагрузке при ХСН [1, 2], является важным предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с диастолической или систолической дисфункцией ЛЖ [8].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является единственной визуализирующей неинвазивной технологией, которая позволяет диагностировать ДД [2, 9]. Существующие методы определения ДД ЛЖ [5, 6, 9] вызывают значительные сложности при их использовании на практике: они не основываются на комплексном подходе к оценке глобального ремоделирования сердца, связанного с развитием и прогрессированием ДД ЛЖ при сердечной недостаточности, не известна чувствительность и специфичность применяемых критериев, методы не адаптированы для работы на ультразвуковых аппаратах различного класса.

Цель исследования – разработка нового комплексного метода определения диастолической дисфункции левого желудочка при хронической сердечной недостаточности и оценка его диагностической эффективности.

Материалы и методы исследования. В 2017–2018 гг. на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (1 ГКБ) выполнено клинико-инструментальное обследование 303 пациентов (141 (46,5 %) мужчины и 162 (53,5 %) женщин) в возрасте 67,0 (59,0; 76,0) года. В 2019–2020 гг. в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (МНПЦХТГ) выполнено клинико-инструментальное исследование 179 пациентов (97 (54,2 %) мужчин и 82 (45,8 %) женщин) в возрасте 62,0 (57,0; 67,0) года.

Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная АГ, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в формах атеросклеротической болезни сердца и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, ХСН, наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, острые и хронические заболевания почек, легких.

У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. ЭхоКГ выполняли на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия) и Vivid E9 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ, конечно-систолический объем ЛП измеряли, используя биплановую методику дисков Simpson. Массу миокарда ЛЖ определяли по алгоритму площадь–длина. Индексы массы миокарда (ИММ) ЛЖ и конечно-систолического объема ЛП рассчитывали путем деления показателей на площадь тела пациента. Пиковые скорости раннего диастолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца (e'_{septal}, $e'_{lateral}$) измеряли в четырехкамерной апикальной позиции в режиме тканевой импульсно-волновой допплерографии. Среднюю скорость раннего диастолического движения $e'_{\text{среднее}}$ рассчитывали как среднее арифметическое значений скоростей e'_{septal} и $e'_{lateral}$. Индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ определяли как отношения скорости пика *E* трансмитрального диастолического кровотока (МК) и скоростей раннего диастолического движения *e'*. Время замедления пика *E* МК (DT_E) рассчитывали в режиме импульсно-волновой допплерографии при установке контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана, как время, за которое пик *E* замедляется от максимума до изолинии. Пиковую систолическую скорость трикуспидальной регургитации (ТР) измеряли в режиме непрерывно-волновой допплерографии под контролем цветового допплеровского картирования в четырехкамерной апикальной позиции. Показатель $Ar_{dur}–A_{dur}$ рассчитывали как разницу между длительностью волны *Ar* (Ar_{dur}) в легочной вене и длительностью волны *A* МК (A_{dur}). Протяженность A_{dur} определяли при положении контрольного объема в режиме импульсно-волновой допплерографии в четырехкамерной апикальной позиции на уровне фиброзного митрального кольца. Длительность волны Ar_{dur}, отношение пиков S_2/D рассчитывали при установке контрольного объема импульсно-волнового допплера в устье правой верхней легочной вены. Оперативную жесткость ЛЖ опреде-

ляли по формуле $K_{LV} = [70/(DT_E - 20)]^2$, где K_{LV} – жесткость миокарда ЛЖ, мм рт. ст/мл; DT_E – время замедления пика *E* МК [10, 11].

Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, мм рт. ст.) рассчитывали по формуле ДЗЛК = $1{,}24E/e' + 1{,}9$, где *E* – скорость пика *E* МК в режиме импульсно-волновой допплерографии; *e′* – пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной части митрального фиброзного кольца в режиме тканевой импульсно-волновой допплерографии [9].

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, единицы Вуда) определяли по формуле ЛСС = $10V_{TR}/VTI_{RVOT} + 0{,}16$, где V_{TR} – скорость ТР в режиме непрерывно-волновой допплерографии, VTI_{RVOT} – интеграл скорость–время в выносящем тракте правого желудочка, измеренный в режиме импульсно-волновой допплерографии [9].

Систолическую фракцию наполнения легочных вен (СФЛВ, %) рассчитывали по формуле СФЛВ = $VTI_S/(VTI_S + VTI_D)\cdot 100$, где VTI_S – интеграл скорость–время систолической фазы кровотока в легочной вене, VTI_D – интеграл скорость–время диастолической фазы кровотока в легочной вене.

2D Speckle Tracking ЭхоКГ (STE) выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). С помощью программы постобработки изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) выполнены расчеты глобальной продольной систолической деформации ЛЖ (GLS_{Avg}), ранних и поздних диастолических деформаций базальносептального и базальнолатерального сегментов (E_{septal}, A_{septal}, $E_{lateral}$, $A_{lateral}$), постсистолических индексов, времени до пиков систолической продольной деформации 17 сегментов ЛЖ. Соотношения E/A_{septal}, $E/A_{lateral}$ установлены путем деления показателей ранних и поздних диастолических деформаций базальносептального и базальнолатерального сегментов соответственно. Индекс механической дисперсии миокарда ЛЖ определяли как стандартное отклонение среднего значения времени до пиковых продольных деформаций 12 базальных и средних сегментов. Глобальный постсистолический индекс ЛЖ рассчитывали как средние значения соответствующих индексов 12 базальных и средних сегментов. Глобальную раннюю диастолическую деформацию *E* ЛЖ определяли как среднее значение ранних диастолических деформаций *E* 17 сегментов ЛЖ.

На первом этапе для разработки метода определения ДД ЛЖ на основании базы данных 1 ГКБ выделены контрольная группа ($n = 91$), куда внесены результаты клинико-инструментального обследования пациентов без ДД ЛЖ, и основная группа ($n = 212$) – с ДД ЛЖ. Для разработки диагностических для ДД ЛЖ критериев, основанных на применении технологии STE, сформирована выборка пациентов ($n = 91$) в возрасте 64,0 (58,0; 70,0) года: к контрольной группе отнесены пациенты без ДД ЛЖ ($n = 30$), к основной группе – пациенты с ДД ЛЖ ($n = 61$). На втором этапе исследования для проверки диагностической эффективности разработанного метода определения ДД ЛЖ при сердечной недостаточности сформирована независимая экзаменационная выборка пациентов МНПЦХТГ, разделенная на контрольную группу ($n = 49$), куда включены клинико-инструментальные данные пациентов без ХСН, и основную группу (пациенты с ХСН, $n = 130$), в которой выделены группы сравнения пациентов с $ХСН_{сохр}$ФВ ($n = 80$) и ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % ($n = 50$).

Для статистического анализа была создана база данных в Excel 2013. Обработку этих данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v8.0). Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, в связи с чем результаты оценивали непараметрическими методами, а количественные значения изучаемых показателей представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Для сравнения по количественным признакам использовали *U*-критерий Манна–Уитни, для сравнения по качественным признакам выполняли построение таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия χ^2. Для оценки взаимосвязей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). ROC-анализ для разработки ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для диагностики ДД ЛЖ, расчет отношения шансов (ОШ) установления ДД ЛЖ и его 95 %-ного доверительного интервала (ДИ) выполняли с помощью программы MedCalc@Version14.8.1. Для разработки многофакторных шкал, отражающих риск установления ДД ЛЖ II типа и повышенного давления наполнения ЛЖ при ХСН, в программе SPSS версии 26 проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным

шкалированием и подбором ультразвуковых критериев, имеющих статистическую значимость. Рассчитанные коэффициенты важности умножали на 100 и округляли до целых чисел. Шкалу валидизировали с помощью методики Bootstrap на 1000 случайно сгенерированных выборок. Далее для получения порогового значения баллов в разработанных шкалах был применен ROC-анализ с учетом суммы баллов, полученных у каждого пациента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Пациенты 1 ГКБ контрольной и основной групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте и степени АГ, уровням заболеваемости хронической ИБС, сахарным диабетом (СД) II типа ($p = 0,12$), статистически значимо различались по распространенности ХСН, значениям NT-proBNP (табл. 1).

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов контрольной и основной групп 1 ГКБ**

Table 1. **Clinical characteristics of the patients in the control and main groups of CCH 1**

Признак	Контрольная группа	Основная группа	*p*
Возраст, лет	64 (55; 73)	67 (60; 76)	0,24
ИМТ, кг/м^2	31,0 (27,6; 35,5)	30,5 (27,1; 35,1)	0,74
Эссенциальная АГ:			
% (*n*)	100 (91)	100 (212)	–
степень	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,28
Хроническая ИБС, % (*n*)	68,1 (62)	75,0 (159)	0,22
NT-proBNP, пг/мл	122,5 (81,35; 278,5)	345,0 (149,0; 788,0)	<0,001

По результатам ROC-анализа установлен комплекс диагностических для ДД ЛЖ I типа показателей: *E* МК ≤ 0,51 м/с (площадь поля под кривой (*AUC*) – 0,96, чувствительность (Ч) – 95,2 %, специфичность (С) – 90,8 %), *E*/*A* МК ≤ 0,79 (*AUC* – 0,92, Ч – 99,1 %, С – 69,8 %), DT_E МК > 200 мс (*AUC* – 0,77, Ч – 59,1 %, С – 86,3 %); ИММ – у мужчин >133,9 г/м^2 (*AUC* – 0,82, Ч – 60,7 %, С – 95,2 %), у женщин >119,7 г/м^2 (*AUC* – 0,80, Ч – 64,3 %, С – 82,9 %) [12, 13].

Для определения риска установления ДД ЛЖ II типа при ХСН разработана балльная шкала, содержащая ультразвуковые критерии: $E/e'_{septal} \geq 9$ – 32 балла, СД ЛА > 33,5 мм рт. ст. – 31, $e'_{septal} \leq 7$ см/с – 20, ФВ ЛЖ ≤ 53,0 % – 18 баллов. С помощью ROC-анализа определен порог отсечения суммарного балла – >38 (*AUC* – 1,00, Ч – 100 %, С – 98,4 %), указывающий на высокий риск развития у пациента с сердечной недостаточностью ДД ЛЖ II типа. При суммарном балле >38 рекомендуется дальнейшая целенаправленная оценка глобального ремоделирования сердца, связанного с ДД ЛЖ II типа.

Для диагностики ДД ЛЖ II типа из-за подобия допплерографической формы МК в норме и при ДД ЛЖ II типа вследствие патологической псевдонормализации необходим анализ всего спектра разработанных показателей, характеризующих глобальное ремоделирование сердца, повышение давления наполнения ЛЖ, аномалии глобальных и локальных диастолических и систолических деформаций ЛЖ, субпороговую систолическую дисфункцию ЛЖ. Пороговое значение NT-proBNP, ассоциирующееся с ДД ЛЖ II типа (псевдонормализацией), составило >311 пг/мл (*AUC* – 0,91, Ч – 76,0 %, С – 86,9 %). Диагностическим определен комплекс ультразвуковых показателей: $e'_{septal} \leq 7$ см/с (*AUC* – 0,91, Ч – 85,7 %, С –83,3 %), $E/e'_{septal} \geq 9$ (*AUC* – 0,94, Ч – 91,2 %, С – 89,2 %), ФВ ЛЖ ≤ 53,0 % (*AUC* – 0,84, Ч – 65,8 %, С – 92,5 %), СД ЛА > 33,5 мм рт. ст. (*AUC* – 0,87, Ч – 83,5 %, С – 80,3 %), среднее ДЗЛК > 11,51 мм рт. ст. (*AUC* – 0,83, Ч – 74,7 %, С – 79,2 %), *E*/*A* МК – 0,80–1,86. Дополнительными диагностическими показателями для ДД ЛЖ II типа являются $e'_{lateral} \leq 8$ см/с (*AUC* – 0,78, Ч – 72,5 %, С – 71,2 %), $E/e'_{lateral} \geq 9$ (*AUC* – 0,79, Ч – 72,5 %, С – 74,2 %), $E/e'_{среднее} \geq 9$ (*AUC* – 0,86, Ч – 72,5 %, С – 83,3 %), ТР > 2,62 м/с (*AUC* – 0,90, Ч – 88,9 %, С – 81,7 %), индекс конечно-систолического объема ЛП >35,7 мл/м^2 (*AUC* – 0,82, Ч – 89,0 %, С – 63,0 %), ЛСС > 1,75 ед. Вуда (*AUC* – 0,78, Ч – 80,2 %, С – 68,3 %), S_2/D в легочной вене ≤0,97

(*AUC* – 0,70, Ч – 61,4 %, С – 75,8 %), СФЛВ ≤ 57 % (*AUC* – 0,88, Ч – 91,5 %, С – 64,3 %), оперативная жесткость ЛЖ >0,24 мм рт. ст/мл (*AUC* – 0,70, Ч – 84,1 %, С – 60,9 %) [12, 13].

Если часть основных показателей, характеризующих ДД ЛЖ II типа, например СД ЛА, ФВ ЛЖ, среднее ДЗЛК и/или индекс конечно-систолического объема ЛП, не достигает пороговых диагностических значений, необходим анализ показателей STE.

Диагностические для ДД ЛЖ значения ранней диастолической продольной деформации базальнолатерального сегмента ЛЖ $E_{lateral}$ составили >–6,75 % (*AUC* – 0,89, Ч – 81,7 %, С – 88,9 %), E_{septal} > –5,22 % (*AUC* – 0,89, Ч – 85,0 %, С – 88,9 %), $E/A_{lateral}$ ≤ 0,91 (*AUC* – 0,92, Ч – 85,0 %, С – 88,9 %), E/A_{septal} ≤ 0,69 (*AUC* – 0,84, Ч – 78,3 %, С – 85,2 %) [14]. Установлены диагностические для ДД ЛЖ II типа значения GLS_{AVG} – >–18,5 % (*AUC* 0,88, Ч 88,2 %, С 83,3 %), индекса механической дисперсии ЛЖ – >49,34 мс (*AUC* – 0,91, Ч – 88,2 %, С – 83,3 %), дельты времени до пиковой продольной деформации ЛЖ – >136 мс (*AUC* – 0,89, Ч – 88,2 %, С – 76,7 %), глобального постсистолического индекса ЛЖ – >6,24 % (*AUC* – 0,85, Ч – 70,6 %, С – 90,0 %), индекса механической диссинергии ЛЖ – >4,60 % (*AUC* – 0,70, Ч – 70,6 %, С – 70,0 %) [14], глобальной ранней диастолической деформации *E* ЛЖ – >–3,67 % (*AUC* – 0,91, Ч – 78,9 %, С – 92,3 %).

Если при *E*/*A* МК 0,8–1,86 более чем 50 % значений показателей STE – GLS_{AVG}, глобальной ранней диастолической продольной деформации *E*, E_{septal}, $E_{lateral}$, E/A_{septal}, $E/A_{lateral}$ – не достигают пороговых диагностических значений, у пациента с ХСН имеет место ДД ЛЖ I типа.

Пороговое значение NT-proBNP, взаимосвязанное с ДД ЛЖ III типа (рестриктивный тип), составляет >408 пг/мл (*AUC* – 0,99, Ч – 100,0 %, С – 98,4 %). При *E*/*A* МК >1,86 (*AUC* – 1,0, Ч – 100,0 %, С – 100,0 %), ФВ ЛЖ ≤ 49,51 % (*AUC* – 0,99, Ч – 100,0 %, С – 98,3 %), DT_E МК ≤ 146 мс (*AUC* – 0,89, Ч – 100 %, С – 67,5 %) у пациента с ХСН имеет место ДД ЛЖ III типа. Признаками, характеризующими глобальное ремоделирование при ДД ЛЖ III типа, являются среднее ДЗЛК > 13,68 мм рт. ст. (*AUC* – 0,87, Ч – 70,6 %, С – 92,4 %), СД ЛА > 41,2 мм рт. ст. (*AUC* – 0,92, Ч – 82,4 %, С – 97,0 %), E/e'_{septal} ≥ 10,83 (*AUC* – 0,99, Ч – 100 %, С – 98,5 %), индекс объема ЛП >51,6 мл/м^2 (*AUC* – 0,94, Ч – 82,4 %, С – 92,3 %), скорость ТР >2,81 м/с (*AUC* – 0,89, Ч – 88,2 %, С – 86,45 %) [12, 13].

Для оценки риска повышенного давления наполнения ЛЖ при сердечной недостаточности разработана балльная шкала, включающая следующие ультразвуковые критерии: E/e'_{septal} > 11,5 – 44 балла, скорость e'_{septal} ≤ 6 см/с – 8, DT_E МК ≤ 155 мс – 17, СД ЛА > 35,8 мм рт. ст. – 31 балл. Сумма баллов >39 (*AUC* – 0,98, Ч – 87,1 %, С – 100 %) указывает на высокий риск наличия у пациента повышенного давления наполнения ЛЖ.

Определен порог отсечения значений NT-proBNP, взаимосвязанный с повышенным давлением наполнения ЛЖ, – >663 пг/мл (*AUC* – 0,90, Ч – 76,9 %, С – 89,0 %). Установлен диагностический для повышенного давления наполнения ЛЖ комплекс ультразвуковых показателей: E/e'_{septal} > 11,5 (*AUC* – 0,97, Ч – 93,0 %, С – 96,4 %), e'_{septal} ≤ 6 см/с (*AUC* – 0,93, Ч – 87,7 %, С – 78,8 %), среднее ДЗЛК >13,56 мм рт. ст. (*AUC* – 0,96, Ч – 78,8 %, С – 98,8 %), индекс максимального объема ЛП >43,3 мл/м^2 (*AUC* – 0,84, Ч – 83,3 %, С – 72,8 %), показатель Ar_{dur}–A_{dur} >32 мс (*AUC* – 0,81, Ч – 78,0 %, С – 71,4 %), ФВ ЛЖ ≤ 49,51 % (*AUC* – 0,82, Ч – 79,5 %, С – 78,6 %), оперативная жесткость ЛЖ >0,26 мм рт. ст/мл (*AUC* – 0,81, Ч – 91,5 %, С – 60,6 %), DT_E МК ≤ 155 мс (*AUC* – 0,83, Ч – 96,5 %, С – 60,6 %), S_2/D в легочной вене ≤0,78 (*AUC* – 0,75, Ч – 96,5 %, С – 60,6 %), СФЛВ (*AUC* – 0,75, Ч – 50,0 %, С – 100,0 %), СД ЛА > 35,8 мм рт. ст. (*AUC* – 0,87, Ч – 86,0 %, С – 70,9 %) [15].

На основании диагностических критериев разработан метод определения ДД ЛЖ при ХСН (рис. 1, 2), включающий шкалы риска и алгоритмы определения ДД ЛЖ и повышенного давления наполнения ЛЖ, адаптированный для работы на ультразвуковых аппаратах различного класса.

Для проверки воспроизводимости и диагностической эффективности разработанного метода сформирована независимая экзаменационная выборка. Контрольная группа и группа сравнения пациентов с $ХСН_{сохр}$ФВ экзаменационной выборки были сопоставимы по возрасту, частоте заболеваемости СД II типа, эссенциальной АГ и ее степени, группы статистически значимо различались по частоте хронической ИБС и по показателям, характеризующим глобальное ремоделирование сердца (табл. 2).

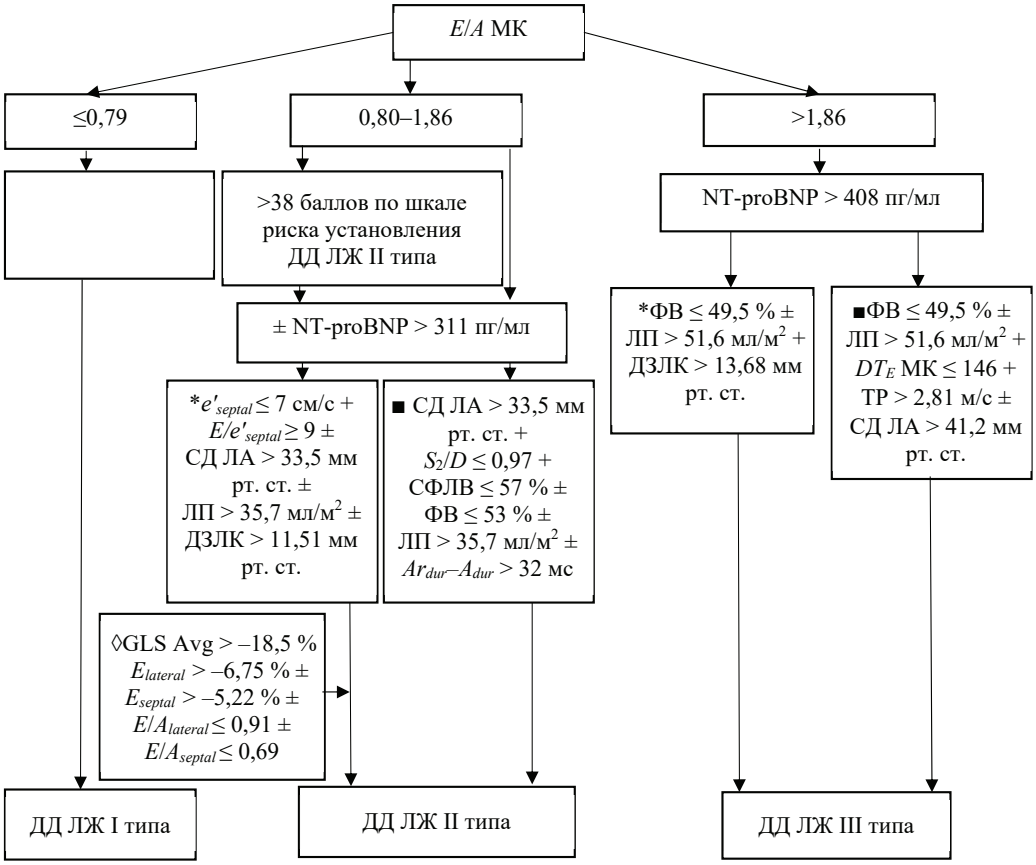


Рис. 1. Алгоритм комплексного определения ДД ЛЖ при сердечной недостаточности. Здесь и на рис. 2: * – система ультразвуковой визуализации экспертного или высокого класса, ◊ – система ультразвуковой визуализации экспертного класса, ■ – система ультразвуковой визуализации среднего класса (+, ± – обязательное и необязательное наличие ультразвукового признака соответственно)

Fig. 1. Algorithm of complex determination of LV DD in heart failure. Here and in Fig. 2: * – expert-grade or high-end ultrasound imaging system, ◊ – expert-grade ultrasound imaging system, ■ – middle-class ultrasound imaging system (+, ± – mandatory and optional presence of an ultrasound sign, respectively)

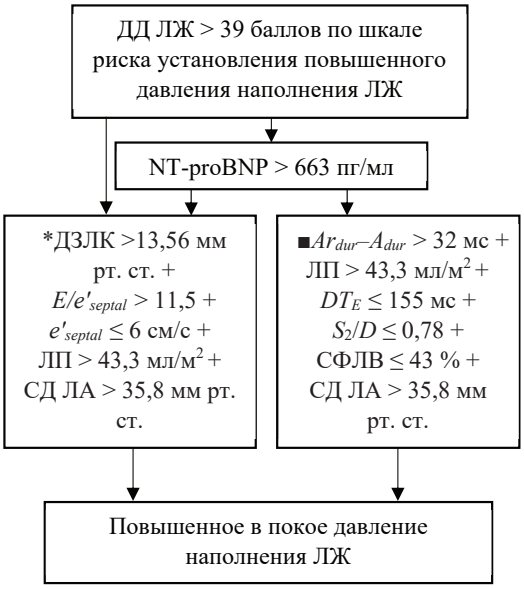


Рис. 2. Алгоритм комплексного определения повышенного в покое давления наполнения ЛЖ

Fig. 2. Algorithm of complex determination of increased LV filling pressure at rest

Таблица 2. **Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной группы и группы сравнения экзаменационной выборки**

Table 2. **Clinical and instrumental characteristics in the patients of the control group and the comparison group of the examination sample**

Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения (пациенты с ХСН$_{сохр}$ФВ)	*p*
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	64,0 (56,0; 68,0)	0,12
Эссенциальная АГ:			
% (*n*)	98,0 (48)	100,0 (80)	0,08
степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,47
СД II типа, % (*n*)	12,2 (6)	26,3 (21)	0,06
Хроническая ИБС, % *(n*)	65,3 (32)	98,8 (79)	<0,001
ХСН, ФК NYHA	–	2 (2; 3)	<0,001
DT_E МК, мс	175 (148; 190)	161 (138; 170)	0,003
Индекс объема ЛП, мл/м^2	30,2 (23,0; 33,3)	40,0 (34,5; 45,2)	0,007
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,3 (7,5; 10,0)	12,2 (10,8; 14,4)	<0,001
e'_{septal}, см/с	7,0 (6,0; 9,0)	5,0 (4,0; 7,0)	<0,001
E/e'_{septal}	6,0 (5,0; 7,0)	10,0 (9,0; 12,0)	0,001
СД ЛА, мм рт. ст.	22,0 (17,0; 26,0)	30,5 (16,0; 35,0)	0,0001
GLS_{AVG}, %	–21,2 (–22,1; –19,8)	–15,3 (–17,3; –12,2)	<0,001
Сумма баллов по шкале риска установления ДД ЛЖ II типа	0 (0; 18)	101 (70; 101)	<0,001
Повышенное давление наполнения ЛЖ, % (*n*)	0	51,3 (41)	<0,001
Сумма баллов по шкале риска установления повышенного давления наполнения ЛЖ	0 (0; 17)	92 (56; 100)	<0,001

В экзаменационной выборке при валидизации шкалы оценки риска установления ДД ЛЖ II типа при ХСН и присвоении ультразвуковым критериям баллов, разработанных на обучающей выборке, получен аналогичный порог отсечения – более 38 баллов (*AUC* – 1,00, Ч – 100 %, С – 100 %). Таким образом, разработанная балльная шкала позволяет принимать решение о выполнении дальнейшей целенаправленной, комплексной оценки глобального ремоделирования сердца для установления ДД ЛЖ II типа при ХСН.

Новым методом без использования технологии STE у 68 (85,0 %) пациентов экзаменационной выборки с ХСН$_{сохр}$ФВ диагностирована ДД ЛЖ, из них у 36 (45,0 %) определена ДД ЛЖ I типа, у 32 (40,0 %) – ДД ЛЖ II типа. У 12 (15,0 %) пациентов при отношении *E*/*A* МК = 0,80–1,86 часть показателей (скорость раннего диастолического движения септальной части митрального фиброзного кольца e'_{septal}, индекс конечно-систолического объема ЛП, СД ЛА и/или среднее ДЗЛК) не соответствовала разработанным диагностическим для ДД ЛЖ II типа значениям. При применении технологии STE у 11 пациентов установлены диагностические для ДД ЛЖ II типа критерии, что позволило повысить точность дифференцировки типов ДД ЛЖ при ХСН$_{сохр}$ФВ согласно разработанному алгоритму до 98,8 % (табл. 3).

При проверке балльной шкалы оценки риска установления повышенного давления наполнения ЛЖ и присвоении критериям разработанных на первом этапе баллов, в экзаменационной выборке получен идентичный порог отсечения >39 (*AUC* – 0,99, Ч – 100 %, С – 98,0 %). У 41 (51,3 %) пациента с ХСН$_{сохр}$ФВ установлено повышенное в покое давление наполнения ЛЖ.

Пациенты контрольной группы и группы сравнения (пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % экзаменационной выборки) были сопоставимы по возрасту, частоте заболеваемости эссенциальной АГ, СД II типа, степени АГ, статистически значимо различались по частоте заболеваемости хронической ИБС, показателям ЭхоКГ, характеризующим ДД ЛЖ (табл. 4).

Таблица 3. **Диагностические показатели STE у пациентов контрольной группы и группы сравнения экзаменационной выборки**

Table 3. **Diagnostic indicators of STE in patients of the control group and the comparison group of the examination sample**

Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения (пациенты с ХСН$_{сохр}$ФВ)	*p*
GLS_{AVG}, %	–19,3 (–21,4; –18,5)	–16,8 (–18,0; –14,0)	0,0001
Индекс механической дисперсии, мс	43,16 (30,30; 51,17)	60,10 (50,90; 71,51)	<0,001
Глобальный постсистолический индекс, %	2,79 (1,47; 6,24)	8,41 (3,18; 16,18)	0,0001
E_{septal}, %	–6,08 (–6,94; –4,45)	–4,09 (–4,88; –3,26)	<0,001
E/A_{septal}	0,87 (0,70; 1,04)	0,55 (0,42; 0,69)	<0,001
$E_{lateral}$, %	–7,81 (–8,95; –5,18)	–5,59 (–7,33; –3,91)	0,0003
$E/A_{lateral}$	1,26 (0,77; 1,56)	0,71 (0,50; 0,97)	<0,001
Глобальная ранняя диастолическая деформация *E* ЛЖ, %	–4,23 (–5,06; –3,77)	–3,13 (–3,94; –2,42)	<0,001

Таблица 4. **Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной группы и группы сравнения экзаменационной выборки**

Table 4. **Clinical and instrumental characteristics of patients of the control group and the comparison group of the examination sample**

Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения (пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ <50 %)	*p*
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	62,0 (59,0; 66,0)	0,27
Эссенциальная АГ:			
% (*n*)	98,0 (48)	100,0 (50)	0,31
степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,11
СД II типа, % (*n*)	12,2 (6)	28,0 (14)	0,06
Хроническая ИБС, % (*n*)	65,3 (32)	94,0 (47)	0,0004
DT_E МК, мс	175 (148; 190)	157 (129; 170)	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м^2	30,2 (23,0; 33,3)	35,7 (27,1; 42,0)	<0,001
e'_{septal}, см/с	7,0 (6,0; 9,0)	5,0 (4,0; 7,0)	<0,001
E/e'_{septal}	6,0 (5,0; 7,0)	10,0 (8,0; 12,5)	0,0007
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,3 (7,5; 10,0)	16,0 (10,7; 45,7)	0,005
СД ЛА, мм рт. ст.	22,0 (17,0; 26,0)	30,0 (25,0; 34,0)	<0,001
GLS_{AVG}, %	–21,2 (–22,1; –19,8)	–12,2 (–14,5; –9,5)	<0,001

С применением разработанного метода без технологии STE у 45 (90,0 %) пациентов экзаменационной выборки с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % установлена ДД ЛЖ, применение STE позволило повысить диагностическую эффективность в части дифференцировки типов ДД ЛЖ до 98,0 %. У 18 (36 %) пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % установлено повышенное в покое давление наполнения ЛЖ.

Таким образом, разработанный метод определения ДД ЛЖ при ХСН обладает высокой диагностической эффективностью: точность дифференцировки типов ДД ЛЖ в экзаменационных выборках пациентов с ХСН$_{сохр}$ФВ и ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % составила 98,5 %.

Обсуждение. Для диагностики ХСН, в особенности ХСН$_{сохр}$ФВ, принципиальное значение имеет определение ДД ЛЖ и повышенного давления наполнения ЛЖ как ведущих патофункционального и гемодинамического механизмов развития и прогрессирования ХСН [2, 6, 16]. При применении метода диагностики ДД ЛЖ, разработанного Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией кардиоваскулярной визуализации (S. Nagueh с соавт., 2016) [6], у пациентов с ХСН$_{сохр}$ФВ экзаменационной выборки ДД ЛЖ установлена в 44 (55,0 %) наблюдениях, у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % – в 32 (64,0 %). Метод имеет «слепые зоны» – комбинации ультразвуковых признаков, когда ДД ЛЖ не может быть определена, но диагностирует

только тяжелые формы ДД ЛЖ [5]. Если определение ДД ЛЖ I и III типов не вызывает, как правило, сложностей, то определение ДД ЛЖ II типа основано на установлении трех признаков высокого давления наполнения ЛЖ. При верификации предложенного S. Nagueh с соавт. [6] метода установлено, что, несмотря на то что критерии ДД ЛЖ Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциацией кардиоваскулярной визуализации специфичны, они имеют ограниченную чувствительность: у 34–60 % пациентов с инвазивно доказанной $ХСН_{сохр}$ФВ не определены критерии повышенного давления наполнения ЛЖ [17]. Чувствительность метода в части установления повышенного давления наполнения ЛЖ составила 75 %, специфичность – 74, положительная прогностическая ценность – 39, отрицательная прогностическая ценность – 93 %, *AUC* – 0,78 [18]. В то же время повышенное давление наполнения в покое имеет место у пациентов с далеко зашедшими стадиями ХСН. У лиц с начальными стадиями ХСН, без признаков задержки жидкости давление наполнения ЛЖ может повышаться лишь при нагрузке [19].

Наибольшую сложность вызывает определение ДД ЛЖ II типа, что обусловлено подобием профилей трансмитрального диастолического потока при патологической «псевдонормализации» и в норме. Для увеличения диагностической эффективности определения типов ДД ЛЖ требуется комплексный подход к оценке глобального ремоделирования сердца, ведущих факторов риска, патофункциональных и гемодинамических механизмов развития диастолической дисфункции при ХСН. Факторами риска формирования ДД ЛЖ являются структурные аномалии ЛЖ – гипертрофия, повышенная оперативная жесткость, дилатация полости ЛП вследствие повышения давления наполнения ЛЖ; гемодинамические аномалии – увеличение ДЗЛК, ЛСС, СД ЛА, снижение DT_E МК и др., пороговые диагностические значения которых установлены в исследовании. Значительный вклад в определение ДД ЛЖ вносят диагностические показатели STE, позволяющие дать объективную количественную оценку глобальным и региональным продольным систолическим и диастолическим функциям миокарда, патофункциональным механизмам формирования систолической и диастолической дисфункции – механическим дисперсии и диссинергии миокарда.

Ведущими патофункциональными и гемодинамическими механизмами прогрессирования ДД ЛЖ до высоких типов являются снижение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ (r = 0,63, $p < 0,001$) с GLS_{AVG} >–18,5 % (ОШ – 5,52, 95 % ДИ – 1,68–8,09, $p = 0,005$), механическая дисперсия (r = 0,55, $p < 0,001$) с индексом механической дисперсии ЛЖ >49,34 мс (ОШ – 8,45, 95 % ДИ – 2,51–28,50, $p = 0,0006$), механическая диссинергия (r = 0,33, $p = 0,02$) с индексом механической диссинергии ЛЖ >4,60 % (ОШ – 8,89, 95 % ДИ – 2,52–31,36, $p = 0,0007$), постсистолические полисегментарные деформации (r = 0,53, $p < 0,001$) с глобальным постсистолическим индексом ЛЖ >6,24 % (ОШ – 5,09, 95 % ДИ – 1,54–16,79, $p = 0,008$), снижение глобальной ранней диастолической продольной деформации ЛЖ >–3,67 % (r = 0,67, $p < 0,001$; ОШ – 39,36, 95 % ДИ – 10,33–150,03, $p < 0,001$) и локальных ранних диастолических продольных деформаций на примере базальнолатерального сегмента ЛЖ $E_{lateral}$ >–6,75 % (r = 0,63, $p < 0,001$; ОШ – 7,70, 95 % ДИ – 2,83–20,96, $p = 0,0001$), базальносептального сегмента ЛЖ E_{septal} >–5,22 % (r = 0,67, $p < 0,001$; ОШ – 9,14, 95 % ДИ – 3,26–25,64, $p < 0,001$), соотношения ранних и поздних диастолических деформаций базальносептального сегмента ЛЖ E/A_{septal} ≤0,69 (r = –0,55, $p < 0,001$; ОШ – 11,12, 95 % ДИ – 3,90–31,72, $p < 0,001$), базальнолатерального сегмента ЛЖ $E/A_{lateral}$ ≤0,91 (r = –0,67, $p < 0,001$; ОШ – 9,31, 95 % ДИ – 3,36–25,78, $p < 0,001$); повышенное давление наполнения ЛЖ (r = 0,9, $p < 0,001$; ОШ – 184,81, 95 % ДИ – 11,15–3063,74, $p < 0,001$). Диагностические критерии, полученные на основании технологии STE, обладают высокой диагностической эффективностью определения ДД ЛЖ при ХСН.

Значительными преимуществами технологии STE являются независимость от допплеровского угла, минимальная операторозависимость вследствие выполнения расчетов специализированными программами на рабочей станции после постобработки заархивированных изображений, высокая диагностическая и прогностическая значимость показателей STE.

Ведущим морфологическим субстратом при ХСН, вызывающим снижение продольной систолической функции ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ, является фиброз миокарда, особенно его субэндокардиального слоя, имеющего продольную пространственную ориентацию

[4, 20, 21]. Фиброз при ХСН вызван эссенциальной АГ, воспалительными и метаболическими триггерами, старением, так как с возрастом деградация коллагена становится менее эффективной, а формирование его увеличивается [4]. Глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ GLS_{Avg} обладает наибольшей точностью при выявлении фиброза миокарда ЛЖ, установленного на основании гистологического исследования (r = 0,75, p = 0,0001, AUC – 0,92), по сравнению с систолическим пиком движения митрального фиброзного кольца в режиме тканевой допплерографии s' (r = –0,41, p = 0,01) или ФВ ЛЖ (r = –0,12; p = NS) [22].

Снижение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ GLS_{Avg} является лучшим предиктором первичного комбинированного исхода в виде госпитализаций по поводу ХСН, прерванной остановки сердца, сердечно-сосудистой смерти по сравнению с ФВ ЛЖ [18]. Временные и регионарные дисфункции миокарда ЛЖ – механическая дисперсия и диссинергия являются предикторами снижения глобальной сократимости ЛЖ, желудочковых аритмий [20]. Области фиброза, рубца, отека миокарда создают очаги механической дисперсии и диссинергии локальных пиковых систолических деформаций [9, 18]. Диссинхронизация процессов систолического сокращения миокарда обусловливает раннее систолическое растяжение и постсистолическое укорочение различных сегментов ЛЖ, систолическую локальную гипоконтрактильность и снижение глобальной систолической деформации ЛЖ. Постсистолические полисегментарные деформации вызывают замедление процессов релаксации и повышение давления наполнения ЛЖ [9].

Заключение. Разработанный метод определения ДД ЛЖ строится на концепции комплексной, целенаправленной оценки ведущих патофункциональных и гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ДД ЛЖ, глобального ремоделирования сердца при ХСН, осложнившей течение эссенциальной АГ и хронической ИБС в формах атеросклеротической болезни сердца и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ. Метод обладает воспроизводимостью и высокой диагностической эффективностью: точность дифференцировки типов ДД ЛЖ в независимой экзаменационной выборке пациентов с $ХСН_{сохр}$ФВ и ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % составила 98,5 %.

Метод определения ДД ЛЖ рекомендуется интегрировать в алгоритм комплексной оценки глобальной диастолической и систолической функции обоих желудочков у пациентов с ХСН, выполняемой на ультразвуковых системах, имеющих в своем программном обеспечении режим тканевой допплерографии и технологию STE.

Не рекомендуется применение разработанного метода определения ДД ЛЖ у пациентов с ХСН и первичной тяжелой митральной регургитацией, митральным стенозом, пластикой, протезированием митрального клапана, врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Сердечная недостаточность / Ю. П. Островский [и др.] ; под общ. ред. Ю. П. Островского ; Нац. акад. наук Беларуси. – Минск : Беларус. навука, 2016. – 503 с.

2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 27. – P. 2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

3. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, N 40. – P. 3297–3317. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641

4. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology / R. A. de Boer [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, N 3. – P. 272–285. https://doi.org/10.1002/ejhf.1406

5. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function / B. van Dalen [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 32, N 5. – P. 743–752. https://doi.org/10.1007/s10554-015-0832-6

6. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314. https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011

7. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / S. F. Mohammed [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130, N 25. – P. 2310–2320. https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008461

8. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M. M. Redfield [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, N 2. – P. 194–202. https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194

9. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2016. – 1024 p.

10. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans / M. J. Garcia [et al.] // Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. – 2001 – Vol. 280, N 2. – P. H554–H561. https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.h554

11. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? / P. Marino [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15, N 9. – P. 935–943. https://doi.org/10.1067/mje.2002.121196

12. Жерко, О. М. Комплексная диагностика глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции левого желудочка / О. М. Жерко // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 63–69.

13. Жерко, О. М. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции левого желудочка и их диагностическая надежность / О. М. Жерко // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 87–95.

14. Жерко, О. М. 2D Speckle Tracking эхокардиография в прогнозировании диастолической дисфункции левого желудочка / О. М. Жерко, Э. И. Шкребнева // Мед. визуализация. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 76–84.

15. Жерко, О. М. Ультразвуковая диагностика повышенного в покое давления наполнения левого желудочка / О. М. Жерко // Здравоохранение. – 2019. – № 11. – С. 5–10.

16. Жерко, О. М. Давление наполнения левого желудочка как гемодинамический механизм прогрессии хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко // Здравоохранение. – 2019. – № 10. – С. 5–9.

17. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study / M. Obokata [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, N 9. – P. 825–838. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822

18. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study / P. Lancellotti [et al.] // Eur. Heart J.: Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 18, N 9. – P. 961–968. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067

19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.

20. Collier, P. Test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography / P. Collier, D. Phelan, A. A. Klein // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, N 8. – P. 1043–1056. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012

21. Left ventricular dyssynergy and dispersion as determinant factors of fatal ventricular arrhythmias in patients with mildly reduced ejection fraction / H. Matsuzoe [et al.] // Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 17, N 3. – P. 334–342. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev172

22. Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation / M. Cameli [et al.] // J. Cardiac Failure. – 2016. – Vol. 22, N 11. – P. 901–907. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.02.012

References

1. Shestakova L. G., Ostrovskii A. Yu., Shumovets V. V., Ostrovskii Yu. P., Valentyukevich A. V., Il'ina T. V., Kolyadko M. G., Kurlyanskaya E. K. *Heart failure*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2016. 503 p. (in Russian).

2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S. [et al.]. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

3. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R. A., Fraser A. G., Anker S. D., Donal E. [et al.]. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2019, vol. 40, no. 40, pp. 3297–3317. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641

4. de Boer R. A., De Keulenaer G., Bauersachs J., Brutsaert D., Cleland J. G., Diez J. [et al.]. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 2019, vol. 21, no. 3, pp. 272–285. https://doi.org/10.1002/ejhf.1406

5. van Dalen B., Strachinaru M., van der Swaluw J., Geleijnse M. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2016, vol. 32, no. 5, pp. 743–752. https://doi.org/10.1007/s10554-015-0832-6

6. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P., Byrd B. F., Dokainish H., Edvardsen T. [et al.]. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 277–314. https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011

7. Mohammed S. F., Hussain I., AbouEzzeddine O. F., Takahama H., Kwon S. H., Forfia P., Roger V. L., Redfield M. M. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*, 2014, vol. 130, no. 25, pp. 2310–2320. https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008461

8. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Burnett J. C., Mahoney D. W., Bailey K. R., Rodeheffer R. J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 2003, vol. 289, no. 2, pp. 194–202. https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194

9. Otto C. M. (ed.). *The practice of clinical echocardiography. 5th ed.* Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier, 2016. 1024 p.

10. Garcia M. J., Firstenberg M. S., Greenberg N. L., Smedira N., Rodriguez L., Prior D., Thomas J. D. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2001, vol. 280, no. 2, pp. H554–H561. https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.h554

11. Marino P., Little W. C., Rossi A., Barbieri E., Anselmi M., Destro G., Prioli A., Lanzoni L., Zardini P. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2002, vol. 15, no. 9, pp. 935–943. https://doi.org/10.1067/mje.2002.121196

12. Zherko O. M. Complex diagnostics of global heart remodeling in diastolic dysfunction of the left ventricle. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2020, vol. 19, no. 2, pp. 63–69 (in Russian).

13. Zherko O. M. Echocardiographic criteria of diastolic dysfunction of the left ventricle and their diagnostic reliability. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [*Vestnik of Vitebsk State Medical University*], 2020, vol. 19, no. 3, pp. 87–95 (in Russian).

14. Zherko O. M., Shkrebneva E. I. 2D Speckle Tracking echocardiography in the prognostication of left ventricle diastolic dysfunction. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical visualization], 2020, vol. 24, no. 3, pp. 76–84 (in Russian).

15. Zherko O. M. Ultrasound diagnostics of increased pressure of filling of the left ventricle at rest. *Zdravookhraneniye* [Healthcare], 2019, no. 11, pp. 5–10 (in Russian).

16. Zherko O. M. Left ventricular filling pressure as a hemodynamic mechanism for the progression of chronic heart failure. *Zdravookhraneniye* [Healthcare], 2019, no. 10, pp. 5–9 (in Russian).

17. Obokata M., Kane G. C., Reddy Y. N. V., Olson T. P., Melenovsky V., Borlaug B. A. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction. A simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 9, pp. 825–838. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822

18. Lancellotti P., Galderisi M., Edvardsen T., Donal E., Goliasch G., Cardim N., Magne J., Laginha S., Hagendorff A., Halandet T. F. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*, 2017, vol. 18, no. 9, pp. 961–968. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067

19. Tereshchenko S. N., Galyavich A. S., Uskach T. M., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L. [et al.]. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol. 25, no. 11, pp. 311–374 (in Russian).

20. Collier P., Phelan D., Klein A. A. Test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, vol. 69, no. 8, pp. 1043–1056. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012

21. Matsuzoe H., Tanaka H., Matsumoto K., Matsumoto K., Toki H., Shimoura H. [et al.]. Left ventricular dyssynergy and dispersion as determinant factors of fatal ventricular arrhythmias in patients with mildly reduced ejection fraction. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 334–342. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev172

22. Cameli M., Mondillo S., Righini F. M., Lisi M., Dokollari A., Lindqvist P., Maccherini M., Henein M. Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation. *Journal of Cardiac Failure*, 2016, vol. 22, no. 11, pp. 901–907. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.02.012

Информация об авторах

Жерко Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zherco@mail.ru

Михайлов Анатолий Николаевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sakura33@bk.ru

Шкребнева Элина Ивановна – заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elinyshka@yandex.by

Олиферко Наталья Петровна – канд. мед. наук, заведующий отделением. 1-я городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Olga M. Zherko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zherco@mail.ru

Anatoly N. Mikhailov – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sakura33@bk.ru

Elina I. Shkrebneva – Head of the Department. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elinyshka@yandex.by

Natalya P. Oliferko – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 1st City Clinical Hospital (64, Nezavisimosti Ave., Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.314.17-008.1-007.2-089.87-08
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-304-314

Поступила в редакцию 03.03.2021
Received 03.03.2021

А. И. Яременко[1], С. П. Рубникович[2], Д. М. Нейзберг[1], А. И. Ерохин[3], Л. Ю. Орехова[1], В. Г. Атрушкевич[4], Ю. Л. Денисова[2], Е. С. Лобода[1]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[3]Стоматологическая клиника «Частный дантист и коллеги», Москва, Российская Федерация
[4]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА АЛЬВЕОЛЯРНО-ПЕРИОДОНТАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ

Аннотация. Ввиду фрагментарности и несопоставимости имеющихся классификаций внутрикостных дефектов вокруг зубов и имплантатов не представляется возможным проанализировать весь объем информации и спрогнозировать результаты хирургического лечения. Анализ доступных литературных данных позволил предложить собственную классификацию на основе частных и интегративных показателей, определяющих регенеративный потенциал реципиентных дефектов.

Разработан метод оценки и прогнозирования результатов направленной тканевой регенерации в зависимости от исходных параметров морфометрических характеристик дефекта, выбора технического обеспечения и методики реконструктивного вмешательства. Параметры гистоархитектоники дефекта и его регенеративный потенциал могут быть представлены в виде упрощенной индексной четырехпараметрической классификации, предназначенной для клинической и экспертной работы с целью принятия решений при выборе техники реконструкции альвеолярных и периодонтальных дефектов.

Ключевые слова: направленная регенерация тканей, альвеолярный дефект, периодонтальный дефект, классификация

Для цитирования: Оценка регенераторного потенциала альвеолярно-периодонтальных дефектов / А. И. Яременко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 304–314. https://doi.org/ 10.29235/1814-6023-2021-18-3-304-314

Andrew I. Yaremenko[1], Sergey P. Rubnikovich[2], Daniil M. Neyzberg[1], Aleksey I. Erokhin[3], Liudmila Yu. Orekhova[1], Victoria G. Atruchkevich[4], Yuliya L. Denisova[2], Ekaterina S. Loboda[1]

[1]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[3]Dental clinic "Private dentist and colleagues", Moscow, Russian Federation
[4]Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

A REGENERATIVE APPROACH TO THE CLASSIFICATION OF THE DEFECTS IN THE PERIODONTAL AND ALVEOLAR RIDGE

Abstract. The efficacy and long-term outcomes of the procedure of guided tissue regeneration depend on the basic morphometric condition of the defect and the choice of the technical supplement and the technical approach to surgery. Hystoarchitectonics of defects can be presented as a simplified four-parameter classification for use in clinical and expert practice in addition to making decisions in the regenerative surgery of defects in the periodontal and alveolar ridge.

Keywords: guided tissue regeneration, defect of the alveolar ridge, periodontal defect, classification

For citation: Yaremenko A. I., Rubnikovich S. P., Neyzberg D. M., Erokhin A. I., Orekhova L. Yu., Atruchkevich V. G., Denisova Yu. L., Loboda E. S. A regenerative approach to the classification of the defects in the periodontal and alveolar ridge. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 304–314 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-304-314

Введение. Направленная регенерация тканей (НРТ) – одна из наиболее распространенных манипуляций в реконструктивной периодонтологии и реконструкции редуцированных сегментов альвеолярного гребня. Основным показанием к проведению данной группы манипуляций являются внутрикостные дефекты альвеолярного гребня периодонтального генеза и подготовка

альвеолярного отростка к дентальной имплантации [1–7]. Более чем 30-летний опыт проведения НРТ показывает, что эффективность и отдаленные результаты данной процедуры зависят от исходных параметров морфометрических характеристик дефекта, выбора технического обеспечения и уровня хирургических навыков оператора [8, 9].

Структура дефектов, гистологически гетероморфна и включает в себя редуцированную часть костной составляющей альвеолярного отростка, резидуальный мягкотканный комплекс, а зачастую и такие стенки, как поверхность корня зуба, дезинтегрированная поверхность имплантата, поверхность мембраны. Именно количество стенок является основной категорией, использующейся в современных системах классификации альвеолярных дефектов. В ряде классификаций дефекты разделяют по количеству стенок, в других двухстеночные дефекты рассматривают как горизонтальный или вертикальный тип редукции альвеолярного гребня. Идентичный подход используется для классифицирования периодонтальных дефектов [10]. Однако между классификациями дефектов альвеолярного гребня, используемыми при оценке условий имплантации, и классификациями, применяемыми преимущественно в периодонтологии, имеется кардинальное отличие, оказывающее существенное влияние как на планирование, так и на оценку исхода лечения. Этим отличием является точка отсчета от средней референтной нормы анатомического строения пародонта или периимплантатного комплекса. Так, в ряде классификаций главным критерием, определяющим удовлетворительное состояние альвеолярного гребня, является сохранность костного компонента, обеспечивающая удовлетворительное положение имплантата [11–14].

Современное представление о нормальном строении пародонта или альвеолярного гребня подразумевает минимальные требования к нормальному соотношению костных и мягкотканных структур с точки зрения как количественных, так и качественных их характеристик. Так, по данным D. P. Tarnow, зона прикрепленной кератинизированной десны, необходимая для нормального функционирования зуба или имплантата, в среднем составляет 5–7 мм [15], толщина мягкотканного комплекса в вестибулярном направлении (биотип) – не менее 2,5, биологическая ширина – от 4 мм вестибулярно до 5 мм проксимально. С точки зрения D. P. Tarnow, влияние этого компонента на результаты имплантации и периодонтальной хирургии является не менее определяющим, чем состояние костного ткани в зоне имплантации. Более того, в эстетически значимых зонах этот параметр становится определяющим при реконструкции как альвеолярных, так и периодонтальных дефектов. Однако в настоящее время отсутствует классификация, которая позволила бы учитывать симультанно представительство костного компонента, степень и характер мягкотканного комплекса [16–19].

Общие принципы классифицирования периодонтальных и альвеолярных дефектов. Структурные составляющие любого дефекта – альвеолярного, периодонтального или комбинированного – представлены тканевым окружением и могут быть оценены как в количественном, так и в качественном отношении. Традиционным методом оценки характера дефекта стало использование костной составляющей для определения его базовых характеристик. Так, в классификациях костных дефектов по Atwood (1979), Lekholm и Zarb (1985), Cawood и Howell (1988) [20–22] за основу принят тип убыли костной ткани. Наиболее развернутой и широко используемой стала классификация Mish и Judy (1985) [23]. В данной классификации реализован прикладной ортопедически-хирургический подход к характеристикам костного ложа сайтов предстоящей имплантации. За детерминанту локализации была принята классическая классификация дефектов зубных рядов по Кеннеди. Отдельно рассматривалась беззубая челюсть. В качестве основных характеристик состояния альвеолярного гребня оценивались параметры морфометрии – длина, ширина, высота и ангуляция гребня, а также предполагаемое соотношение по длине коронковой части и имплантата. Была предложена ранговая система оценки каждого параметра по классам: A – abundant (избыточный), B – barely sufficient (достаточный), C – compromised (компромиссный), D – deficient (недостаточный). В соответствии с полученной многофакторной характеристикой участка предлагался необходимый перечень лечебных мероприятий. В 1988 г. K. E. Mish дополнил классификацию характеристиками гистоархитектоники ложа имплантата, основанной преимущественно на соотношении трабекулярной и кортикальной порций костной ткани. Схожие

классификации, определяющие биологические характеристики костного представительства в зоне дефекта, были разработны Linkow (1971), Lekholm и Zarb (1985). В этих классификациях стенки дефекта были разделены по плотности, гистологии и васкуляризации кости. Необходимо отметить, что эти классификации в первую очередь были направлены на дифференцировку качества ложа имплантата и не ставили своей целью охарактеризовать костные дефекты. В отличие от альвеолярных, классификации, предложенные D. W. Koen (1958), Glickman (1964) и Pritchard (1965) для оценки периодонтальных дефектов, учитывали не качество тканевого представительства, а только количество стенок и размеры дефекта. При этом систематика костных и мягкотканных дефектов определялась параллельными, не связанными классификациями. Этот же принцип был использован при создании классификаций периимплантатных дефектов [24].

За прошедшие 30 лет со времени предложенной Mish и Judy классификации было разработано множество вариантов классификации состояния альвеолярного гребня – от крайне детализированной и подробной (Gintaras Juodzbalys, Marius Kubiliu, 2013) до упрощенной. Однако актуальной на сегодняшний день можно считать Кельнскую классификацию дефектов альвеолярного гребня Cologne Classification of Alveolar Ridge Defects (CCA), в которой предлагается трехпараметрическая оценка топографии дефекта (тип редукции, размер дефекта, характер дефекта), а кроме того, и возможные методы решения в соответствии с классификационной категорией. Часть классификаций оценивает преимущественно риски (Gintaras Juodzbalys, Marius Kubiliu 2013) и сложность случая в целом (The SAC Classification in Implant Dentistry 2007) [19].

Несмотря на обилие доступного материала, при анализе публикаций нами не обнаружено классификаций, учитывающих качественные параметры стенок дефекта. Несмотря на то что все авторы обращают внимание на важность этой составляющей, в рабочих вариантах классификации она отсутствует. Вероятно, в первую очередь это связано с тем, что данный критерий довольно сложен для числового или кодового выражения. Кроме того, дефект может состоять из нескольких стенок или их комбинаций и не иметь четкой принадлежности к определенной категории.

Нами проведен анализ возможного тканевого представительства стенки дефекта и его влияния на результаты НРТ. В рамках данной классификации стенки условно можно разделить на позитивные, нейтральные и негативные.

Позитивные стенки активно влияют на формирование новой костной ткани в области дефекта. Такая стенка может реализовать два основных механизма – остеогенный, за счет наличия губчатой кости как основного источника остеобластов, когда речь идет о типах кости D2, D3, D4 по Mish (1988), и остеоиндуктивный (основной механизм, обеспечиваемый базовой клеткой-остеоцитом), за счет секреции костных морфогенетических белков, когда стенка представлена в основном кортикальной костью (D1) с сохраненной трофикой. Эффективность кондуктивного действия такой стенки определяется условным понятием “osteogenic jumping distance”, введенным Harris в 1975 г.

В качестве позитивной стенки можно рассматривать и надкостницу как источник бластных популяций костной ткани.

Другой тип стенок носит скорее нейтральный характер, реализуя в большей мере остеокондуктивное действие. Подобную стенку характеризует остеоподобная структура, способная к интеграции с минимальной или нулевой индуктивной активностью.

Резко выраженное отрицательное действие на результаты НРТ оказывает наличие в зоне дефекта стенок, обозначенных нами как негативные. Отличительной чертой таких стенок является их неспособность к интеграции с костью. Подобные качества могут быть характерны также для элементов, не обладающих биоинертностью, с цитотоксическими, раздражающими и инфицирующими свойствами.

В табл. 1 приведены наиболее часто встречающиеся виды стенок и варианты гистологического представительства, обеспечивающего их свойства.

Исходя из данной категоризации, необходимо вести подсчет всех типов стенок при планировании НРТ. Именно игнорирование негативных стенок, по мнению N. Sato (2000), является одной из важных причин неудач в НРТ [25].

Таблица 1. **Качественная оценка тканевого представительства стенки костного дефекта**

Table 1. **Qualitative assessment of tissue representation of the bone defect wall**

Классификационная категория	Качество стенки	Тканевое представительство	Условия
Стенка дефекта	Позитивная	Остеогенная стенка	D2, D3, D4
		Индуктивная стенка	D1, кортикальная стенка с сохраненной трофикой
		Надкостница	
	Нейтральная	Кортикальная стенка	Кортикальный блок, ламинат
		Имплантат	Первичная имплантация
		Мембрана	Интегрируемая
	Негативная	Имплантат	Периимплантит
		Поверхность корня	Дезинтегрированная поверхность
		Мембрана	Неинтегрируемая
		Слизистая	

Еще одним важным параметром, оказывающим критическое влияние на выбор метода и результаты НРТ, являются параметрические характеристики дефекта. Отметим также, что единственный параметр, который согласован между существующими классификациями альвеолярных и периодонтальных дефектов, – это протяженность (длина) дефекта.

Особенно отчетливо различие в интерпретации морфологии дефекта проявляется между периодонтологическими и хирургическими классификациями.

В чем же принципиальное различие между классификациями периодонтальных и альвеолярных дефектов, существующими в настоящее время? В периодонтологии начало отсчета образования дефекта идет от «здорового» пародонта, и критерием успешности реконструкции является именно приближение финального результата к уровню здоровья. При оценке зоны имплантации зачастую проводится реконструкция только в пределах, обеспечивающих удовлетворительное положение имплантата в альвеолярном гребне по отношению к критическим анатомическим образованиям, соседним имплантатам и протетической плоскости. Однако ни одна из существующих классификаций не позволяет ответить на главный вопрос – какой объем резидуального дефекта сохранится после восстановления.

Очевидно, что подобное обилие факторов, определяющих результаты реконструкции, затрудняет планирование лечения и приводит к двум основным последствиям – неудовлетворительным результатам при использовании «недостаточных» методик или избыточной травматичности и увеличению стоимости вмешательств при использовании заведомо «эффективных» аутокостных видов реконструкции во всех случаях.

Таким образом, клиническая практика ставит перед нами вопрос о том, существует ли унифицированный параметр или классификация, отвечающие на основной вопрос: НРТ – это вид операции или ее техническое обеспечение?

Цель исследования – разработка классификации и основных критериев выбора методик реконструкции частичных дефектов альвеолярного гребня.

Материалы и методы исследования. На начальном этапе исследования была проведена аналитическая обработка данных о завершенных случаях НРТ (n = 80), выполненных в сроки от 12 мес. до 15 лет. Оценка проводилась на базе 8 центров, в двух городах, данные представлены хирургами.

Критерием для включения в исследования было отсутствие у пациента системной патологии, влияние которой на исходы имплантации и альвеолярной реконструкции доказано или проявляется периодонтальным синдромом.

Из исследования исключались пациенты с постоянной медикацией препаратами, с выраженными сторонними эффектами для костной ткани, слизистых оболочек и полости рта в целом [25–28].

В качестве местных критериев отбора оценивали основные показатели микробной нагрузки по рекомендованным ВОЗ и EFP базовым клиническим индексам – упрощенному индексу гигиены Грина–Вермиллиона (OHIs) и индексу, отражающему уровень активности воспалительного про-

цесса – PMA. Для OHIs критическим значением считали 0,6 %, для PMA = 10 %. По данным M. Esposito с соавт. и Л. Ю. Ореховой с соавт. [10, 12], при превышении данных уровней микробная нагрузка может приобретать характер от значимого до ведущего фактора влияния.

Для оценки исходной морфологии дефекта использовали данные рентгенологического исследования (данные компьютерной томограммы – 83 %, прицельная рентгенограмма – 10, ортопантомограмма – 7 %), данные исходного фотопротокола (44 % случаев), описание дефекта в истории болезни (100 % случаев).

Тканевое представительство в зоне дефекта оценивали как результативное по завершении операции. Были введены следующие переменные: W – количество позитивных стенок дефекта, N – количество негативных стенок. Нейтральные стенки дефекта не учитывали.

Протяженность дефекта (L) – параметр, определяемый как произведение наибольшего расстояния между стенками на показатель вертикальной компоненты дефекта вне зависимости от направления. При оценке влияния морфометрических характеристик были определены следующие зависимости. Дефекты с протяженностью более 50 мм либо оценивались хирургами как неоперабельные методами амбулаторной хирургии (74 %), либо имели в среднем больший уровень неудовлетворительных результатов (до 30 %). Таким образом, в нашем исследовании протяженность дефекта была ограничена 50 мм. Этот параметр оценивался нами по балльно-ранговой системе, в которой 1 балл приравнивался к 10 мм протяженности дефекта независимо от направления, с округлением в сторону большего значения. Например, для дефекта длиной 20 мм (2 балла), глубиной менее 10 мм (1 балл), шириной менее 10 мм L = 2·1·1= 2, глубиной более 0,5 мм (1 балл) L = 2·1·1 = 2.

Как значимый должен рассматриваться и такой дополнительный параметр, как ангуляция альвеолярного гребня (или резидуальной стенки) к планируемой позиции имплантата. В ряде случаев этот параметр является определяющим при оценке характера дефекта. Точкой отсчета является вестибулярная поверхность имплантата плюс 1,5–2 мм (предполагаемая позиция вестибулярной стенки). При этом даже при формальном сохранении достаточного костного представительства в пределах резидуальной кости и удовлетворительной позиции имплантата отмечается протяженный двухстеночный дефект (рис. 1). Вертикальная составляющая, в соответствии с требованиями протокола производителя, также зависит от типа позиционирования края (шейки) имплантата по отношению к костным структурам альвеолярного гребня. Следовательно, при оценке характера костного дефекта в зоне планируемой имплантации объем реконструкции

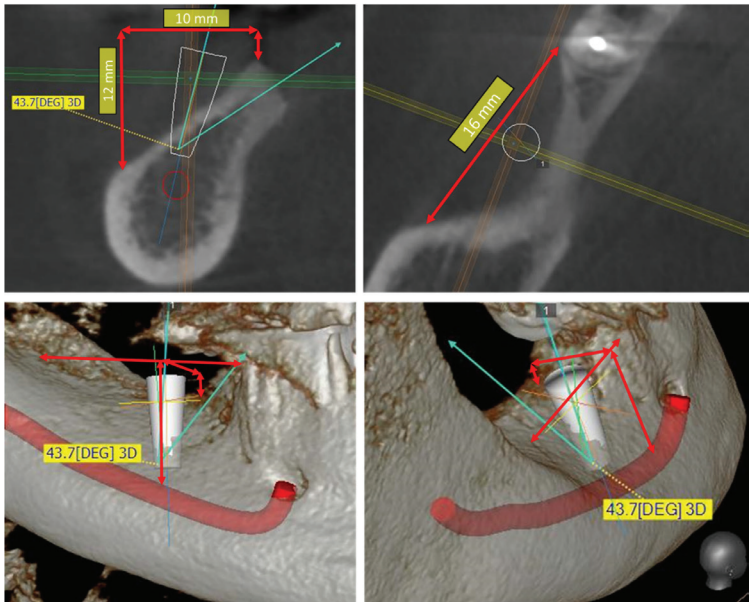


Рис. 1. Влияние ангуляции альвеолярного гребня к позиции имплантата на расчет параметров костного дефекта

Fig. 1. Influence of the angulation nature of the alveolar ridge relative to the implant position on the calculation of bone defect parameters

соотносится с сохранившимся костным представительством. В свою очередь при оценке характера периодонтального дефекта такой точкой отсчета по горизонтали являются дезинтегрированные поверхности корней зубов плюс 1,5–2 мм [15] и цементно-эмалевое соединение по вертикали. Например, показатель L (рис. 1) можно рассчитать следующим упрощенным методом: вертикальный размер 12 мм = 2 балла (округление в большую сторону), длина 16 мм = 2 балла, ширина 10 мм = 1 балл, L = 2·2·1 = 4.

Таблица 2. **Оценка основных характеристик мягкотканного компонента (параметр G)**

Table 2. **Assessment of the main characteristics of the soft tissue component (parameter G)**

Зона кератинизированной и прикрепленной десны	Биотип	
	мл	баллы
0–1 (1 балл)	0–1	1
1–2 (2 балла)	≥2,5	2
2–3 (3 балла)		
4–5 (4 балла)		
5–7 (5 баллов)		

Таким образом, выявлены три базовых фактора – W, N, L. Анализ полученных данных показал, что величина W может варьироваться от 1 до 5 и имеет крайне высокую степень корреляции (R = 99) с вероятностью положительного исхода, что может рассматриваться как прямая позитивная зависимость и согласуется с нашим клиническим опытом и данными большинства других исследований [10, 23, 24]. Обратная, но столь же строгая зависимость получена нами и для показателя L (R = 99). При анализе значимости величины N значение обратной корреляции (R = 88) оценивается как высокое. Анализ показал, что данный параметр зависит от технических характеристик негативной стенки. Однако упрощенно можно считать, что влияние показателя N на результат НРТ схож со степенью отрицательного влияния L.

Проведение графического анализа симультанного влияния факторов (рис. 2) показало возможность числового выражения вероятного дефекта к регенерации. Эта величина обозначена нами как R-регенеративный коэффициент (потенциал) дефекта.

Таким образом, определяющее позитивное влияние на регенеративный коэффициент (потенциал) дефекта R и, соответственно, на исход НРТ оказывает исходное количество стенок дефекта – W, отрицательное – две детерминанты: L-протяженность и количество негативных стенок (N). Следовательно, R может быть рассчитан по формуле R = W/(L + N).

Четвертым важным параметром характеристики реконструируемого сайта является тканевое представительство мягкотканного комплекса, толщина которого определяется биотипом десны (по Oshenbein и Ross) и оценивается по двубалльной системе (менее 1,5 мм (тонкий) – 1 балл, более 1,5 мм (нормальный) – 2 балла) и протяжностью зоны прикрепленной кератинизированной десны (ЗКПД), варьирующейся в норме от 5 до 7 мм (D. Tarnow, 1992). Согласно ранее проведенным исследованиям [24] и результатам анализа, приведенным в табл. 2, оба параметра оказывают равнозначное влияние на все параметры исхода НРТ. Для оценки мягкотканной составляющий был введен параметр G (gingiva), который рассчитывается по формуле G = ЗКПД (баллы)·биотип (баллы).

На втором этапе исследования проведена оценка валидности предложенной формулы расчета и классификации альвеолярных и периодонтальных дефектов по упрощенной системе GWLR. Предложена и внедрена четырехпараметрическая характеристика дефекта, в которой значимость каждого параметра определялась коэффициентом. Для каждого значения параметра были разработаны прогностические и технологические рекомендации (табл. 3).

На третьем этапе исследования на примере 10 клинических случаев реконструкции альвеолярных (6 случаев), периодонтальных (2 случая) и периимплантатных (2 случая) дефектов было выполнено классифицирование дефекта, даны технологические рекомендации и спрогнозирован исход лечения. Отбор участников проводили по следующим критериям: возраст с 18 до 70 лет, отсутствие системной патологии, симптоматически проявляющейся в полости рта, некурящие. Пациентам с исходными уровнями PMA, соответствующими активному течению воспалительных заболеваний пародонта в сроки не менее чем за 3 мес. до включения в группу, проводилась консервативная инициальная терапия пародонтита. Во всех случаях осуществлялся контроль индивидуальной гигиены полости рта с нормализацией значений OHIs ниже уровня 0,6 и профессиональная гигиена полости рта за 7–10 дней до вмешательства.

Результаты и их обсуждение. Соответственно полученным показателям были составлены прогноз и план лечения. Для каждого дефекта были даны рекомендации по следующим трем

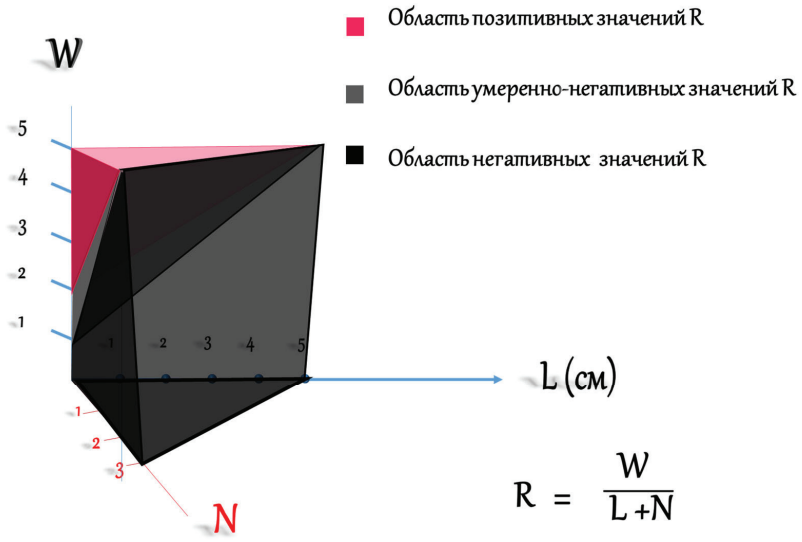


Рис. 2. Влияние основных параметров на регенераторный потенциал (R) дефекта

Fig. 2. Influence of the main parameters on the regenerative potential (R) of the defect

основным параметрам технического обеспечения: остеопластическая композиция, барьерный элемент, методы модификации тканевого представительства. Так, при выборе остеопластического материала основным критерием является R. Согласно результатам первого этапа, при значениях от 1 до 5 ожидание позитивного результата прямо пропорционально значению параметра. При показателях ниже 1 вероятность позитивного исхода НРТ резко падает (рис. 2). Так, например, для пятистеночного дефекта в пределах 10 мм R = 5, для трехстеночного протяженностью 2 см и с вовлечением корня зуба R = 1,2, для фуркационного дефекта III класса R = 0,3. Пример расчета показателя для дефекта, представленного на рис. 1: количество стенок (дистальная, лингвальная, медиальная) – W = 3, L = 4, N = 0, следовательно, R = 3/4 = 0,75. Таким образом, чем ниже показатель R, тем выше должна быть эффективность композиции и выше требования к компонентам реализации остепластического действия. В случае, когда регенераторный потенциал дефекта оказывается меньше 1, классические методы НРТ не обеспечивают предсказуемый результат. При дефектах альвеолярного гребня возможно использование методик, оптимизирующих характеристики W (расщепление гребня, интерламинарная сепарация и т. д.) и L (сегментация дефекта), при периодонтальных дефектах следует отказаться от регенеративных методик.

Выбор барьерной составляющей НРТ-системы однозначно связан с параметрами W и L. способность барьера удерживать пространство под мембраной – критическое требование при замещении им одной или нескольких стенок. Однако даже при высоких значениях W нарастание параметра L значительно увеличивает вероятность такого осложнения, как коллапс мембраны [29].

Таким образом, при L < 2 ведущим параметром оказывается качество и количество стенок (W), при L = 2–5 и L > 5 параметр W оказывает наибольшее влияние с возрастающим к максимуму трендом (рис. 2).

Практическая верификация классификации проводилась на третьем этапе исследования. В табл. 3 представлена сводная характеристика дефектов, оцененная по системе GWLR. Структурно дефекты могли быть оценены в рамках существующей в настоящий момент классификации: как периодонтальные – 2 случая (1 интерпроксимальный, 1 фуркационный III класса); комбинированные альвеолярно-периодонтальные – 2; дефекты альвеолярного гребня – 4; периимплантатные – 2 случая.

Исход реконструкции дефекта и соответствие его предварительной оценке оценивали спустя 6 мес. по ранговой (балльной) системе, где 0 – отсутствие результата; 1 – восполнение объема дефекта до 1/3; 2 – до 1/2; 5 – достаточное замещение дефекта для обеспечения функциональной составляющий для зуба или имплантата (табл. 4).

Таблица 3. **Сводная характеристика дефектов по системе GWLR на третьем этапе исследования**
Table 3. **Summary characteristics of defects according to the GWLR system at the third study stage**

G	W	L	R	Оценка исхода, баллы	Классификационная категория в существующих классификациях
3	1	1	0.3	0	Фуркационный дефект III класса
4	2	1	1	2	Альвеолярный и периодонтальный двухстеночный дефект
4	2	1	0.6	0	Двухстеночный периимплантатный дефект
2	4	1	1.3	1	Четырехстеночный периимплантатный дефект
5	4	3	1.3	3	Горизонтальный (H) дефект
2	2	4	0.2	2	Вертикальный дефект (V) – L = 20 мм, V-компонент– 16 мм
7	5	1	5	4	Внутрикостный пятистеночный дефект
6	4	1	4	4	Внутрикостный четырехстеночный дефект
6	5	1	5	4	Лунка после удаления 44
6	5	2	2	3	Лунка после удаления 26

Таблица 4. **Варианты клинических рекомендаций в зависимости от классификационной категории дефекта**
Table 4. **Variants of clinical recommendation depending on the classification category of the defect**

L	Выбор техники/технического обеспечения	R	Выбор костнопластического материала
1	НРТ	0,3–1	Классические методы НРТ противопоказаны
2	НРТ с опорными элементами и стабилизированным графтом	1–3	Графт-остеогенный, остеоиндуктивный скаффолд
3	НРТ с опорными элементами, армированные барьерные мембраны, костные ламинаты	6–7	Графт-остеоиндуктивный скаффолд
4	НРТ, армированные барьерные мембраны, костные ламинаты, блоки	8–9	Классические методы с использованием индуктивных материалов
5	Классические методы НРТ противопоказаны	10	НРТ не требуется
G	Необходимость/вид коррекции	W	Необходимость/вид реконструкции
1–3	Пластика СДТ	1	Методы НРТ, обеспечивающие 3D реконструкцию
4–6	Пластика ССТ/СДТ	2	Методы НРТ, обеспечивающие стабильность объема области реконструкции
6–7	Пластика ССТ	3	Фиксированные или жесткие барьерные элементы или замена отсутствующей стенки
8–9	Только в эстетически значимой зоне	4	Фиксированные барьерные элементы
10	Без коррекции	5	НРТ

Заключение. Анализ существующих классификаций альвеолярных и периодонтальных дефектов позволяет утверждать, что все они оценивают три основных параметра – топографию дефекта, количественный и качественный состав тканевого представительства. Однако в рамках существующих классификаций интерпретация этих параметров с точки зрения выбора методики не позволяет выделить единый общий принцип классификации дефектов, а привязывает их к конкретным клиническим ситуациям, полиморфизм которых приводит к параллельному существованию множества классификаций для различных клинических ситуаций. Результаты проведенного нами анализа и практической апробации показывают, что такими показателями являются один показатель состояния мягкотканного комплекса (G), два показателя костного представительства – количество стенок (W) и их протяженность (L), а также суммарный регенераторный коэффициент, учитывающий качество тканевого окружения (R). Эти показатели являются универсальными для принятия решения по любому типу дефектов – периодонтальных, периимплантатных, альвеолярного гребня, внутрикостных. Используя упрощенную формулу расчета, врач может оценить регенераторный потенциал дефекта и в соответствии с ним выбрать наиболее прогнозируемую методику реконструкции.

Немаловажной составляющей являются мануальные навыки и квалификация хирурга. Так, при $R < 1$ сложность оперативного вмешательства резко возрастает и требует коррекционных вмешательств, изменяющих характеристики дефекта или результаты использования других методик восстановления, требующих наличия соответствующего опыта и компетенции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность врачам, предоставившим для анализа результаты клинического приема своих пациентов.

Acknowledgements. The team of the authors is grateful to the doctors who provided the results of clinical admission of their patients for analysis.

Список использованных источников

1. Регенеративные клеточные технологии в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // Соврем. технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 94–104.

2. Rubnikovich, S. P. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications / S. P. Rubnikovich, I. S. Khomich, Yu. L. Denisova // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 20–27.

3. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium / S. P. Rubnikovich [et al.] // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 303–307.

4. Фомин, Н. А. Новые возможности исследования кровотока мягких тканей ротовой полости / Н. А. Фомин, С. П. Рубникович, Н. Б. Базылев // Инж.-физ. журн. – 2008. – Т. 81, № 3. – С. 508–517.

5. Иммуногистохимическая оценка изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета / С. В. Сирак [и др.] // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 681–685.

6. Морфометрические показатели репаративной регенерации костной ткани в условиях лекарственного ультрафонофореза гидрокортизоном и гиалуроновой кислотой / Е. В. Щетинин [и др.] // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 660–663.

7. Клинико-рентгенологическая оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов после ремоделирования периимплантной зоны / М. М. Гарунов [и др.] // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 699–701.

8. Яременко, А. И. Осложнения и ошибки при остеоаугментации дна верхнечелюстной пазухи / А. И. Яременко, Д. В. Галецкий, В. О. Королев // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 114–118.

9. Evidence-based dentistry in oral surgery: could we do better? / P. F. Nocini [et al.] // Open Dent. J. – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 77–83.

10. Орехова, Л. Ю. Метод направленной регенерации тканей в пародонто-альвеолярной реконструкции : учеб.-метод. пособие / Л. Ю. Орехова, Д. М. Нейзберг, О. В. Прохорова. – М. : Литтерра, 2017. – 48 с.

11. Яременко, А. И. Варианты атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти по данным дентальной компьютерной томографии / А. И. Яременко, Д. Г. Штеренберг, Д. А. Щербаков // Ин-т стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 106–107.

12. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis / M. Esposito [et al.] // Eur. J. Oral. Sci. – 1998. – Vol. 106, N 3. – P. 721–764. https://doi.org/10.1046/j.0909-8836.t01-6-.x

13. Juodzbalys, G. Clinical and radiological classification of the jawbone anatomy in endosseous dental implant treatment / G. Juodzbalys, M. Kubilius // J. Oral. Maxillofac. Res. – 2013. – Vol. 4, N 2. – P. e2. https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4202

14. Misch, C. E. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry / C. E. Misch, K. W. Judy // Int. J. Oral. Implantol. – 1987. – Vol. 4, N 2. – P. 7–13.

15. Tarnow, D. P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla / D. P. Tarnow, A. W. Magner, P. Fletcher // J. Periodontal. – 1993. – Vol. 63, N 12. – P. 995–996. https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.12.995

16. Rubnikovich, S. P. Digital laser speckle technologies in measuring blood flow in biotissues and the stressed-strained state of the maxillodental system / S. P. Rubnikovich, Yu. A. Denisova, N. A. Fomin // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2017. – Vol. 90, N 6. – P. 1513–1523. https://doi.org/10.1007/s10891-017-1713-8

17. Laser speckle technology in stomatology. diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures / Yu. L. Denisova [et al.] // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2013. – Vol. 86, N 4. – P. 940–951. https://doi.org/10.1007/s10891-013-0915-y

18. Bazylev, N. B. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis / N. B. Bazylev, S. P. Rubnikovich // J. Eng. Phys. Thermophys. – 2009. – Vol. 82, N 4. – P. 789–793. https://doi.org/10.1007/s10891-009-0247-0

19. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography / N. Bazylev [et al.] // J. Laser Physic. – 2003. – Vol. 13, N 5. – P. 786–795.

20. Atwood, D. A. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity / D. A. Atwood // J. Prosthet. Dent. – 1971. – Vol. 26, N 3. – P. 266–279. https://doi.org/10.1016/0022-3913(71)90069-2

21. Cawood, J. I. A classification of the edentulous jaws / J. I. Cawood, R. A. Howell // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. – 1988. – Vol. 17, N 4. – P. 232–236. https://doi.org/10.1016/s0901-5027(88)80047-x

22. Lekholm, U. Patient selection and preparation / U. Lekholm, G. A. Zarb // Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry / P. I. Branemark, G. A. Zarb, T. Albrektsson. – Chicago, 1985. – P. 199–209.

23. Misch, C. E. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry / C. E. Misch, K. W. Judy // Int. J. Oral. Implantol. – 1987. – Vol. 4, N 2. – P. 7–13.

24. Renvert, S. Peri-implantitis / S. Renvert, J.-L. Giovannoli. – Paris : Quintessence Pub Co, 2012. – 259 p.

25. Sato, N. Periodontal surgery: a clinical atlas / N. Sato. – Yuzawa : Quintessence, 2000. – 447 p.

26. Guobis, Z. General diseases influence on peri-implantitis development: a systematic review / Z. Guobis, I. Pacauskiene, I. Astramskaite // J. Oral. Maxillofac. Res. – 2016. – Vol. 7, N 3. – P. e5. https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7305

27. Hideaki, H. Diagnosis of Periimplant Disease / H. Hideaki, S. Renvert // Implant Dent. – 2019. – Vol. 28, N 2. – P. 144–149. https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000868

28. Mombelli, A. Systemic diseases affecting osseointegration therapy / A. Mombelli, N. Cionca // Clin. Oral Implants Res. – 2006. – Vol. 17, N S2. – P. 97–103. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01354.x

29. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: a systematic review and meta-analysis / I. A. Urban [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Vol. 46, N S21. – P. 319–339. https://doi.org/10.1111/jcpe.13061

References

1. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Vladimirskaya T. E., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkova G. Yu., Volotovskii I. D. Regenerative cell technologies in the treatment of gum recession. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2018, vol. 10, no. 4, pp. 94–104 (in Russian).

2. Rubnikovich S. P., Khomich I. S., Denisova Yu. L. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 20–27. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-20-27

3. Rubnikovich S. P., Maizet A. I., Denisova Yu. L., Bykova N. I., Arutyunov A. V., Kopylova I. A., Avanesyan R. A. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical bulletin of the North Caucasus*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 303–307. https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095

4. Fomin N. A., Bazylev N. B., Rubnikovich S. P. New possibilities of investigating blood flow in soft tissues of the mouth. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2008, vol. 81, no. 3, pp. 533–543. https://doi.org/10.1007/s10891-008-0065-9

5. Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Shchetinin E. V., Perikova M. G., Petrosyan G. G., Bykova N. I., Kobylkina T. L., Didenko M. O. Immunohistochemical assessment of changes in periodontal tissues in experimental animals with osteoporosis of the bone skeleton. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical bulletin of the North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 681–685 (in Russian).

6. Shchetinin F. V., Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Kochkarova Z. M., Andreev A. A., Muratova A. Yu., Perikova M. G., Petrosyan G. G. Morphometric parameters of reparative bone regeneration under conditions of medicinal ultraphonophoresis with hydrocortisone and hyaluronic acid. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical bulletin of the North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 660–663 (in Russian).

7. Garunov M. M., Sevbitov A. V., Dolgalev A. A., Sirak S. V., Solov'eva O. A., Remizova A. A., Dzgoeva M. G., Rubnikovich S. P. Clinical and radiological assessment of osseointegration of dental implants after remodeling of the peri-implant zone. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical bulletin of the North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 699–701 (in Russian).

8. Yaremenko A. I., Galetskii D. V., Korolev V. O. Complications and errors in osteoaugmentation of the maxillary sinus floor. *Stomatologiya* [Dentistry], 2013, vol. 92, no. 3, pp. 114–118 (in Russian).

9. Nocini P. F., Verlato G., Frustaci A., de Gemmis A., Rigoni G., De Santis D. Evidence-based dentistry in oral surgery: could we do better? *Open Dentistry Journal*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 77–83.

10. Orekhova L. Yu., Neizberg D. M., Prokhorova O. V. *Method of directed tissue regeneration in periodontal-alveolar reconstruction*. Moscow, Litterra Publ., 2017. 48 p. (in Russian).

11. Yaremenko A. I., Shterenberg D. G., Shcherbakov D. A. Variants of atrophy of the alveolar process of the upper jaw according to dental computed tomography. *Institut stomatologii* [Institute of dentistry], 2012, no. 1, pp. 106–107 (in Russian).

12. Esposito M., Hirsch J.-M., Lekholm U., Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Science*, 1998, vol. 106, no. 3, pp. 721–764. https://doi.org/ 10.1046/j.0909-8836.t01-6-.x

13. Juodzbalys G., Kubilius M. Clinical and radiological classification of the jawbone anatomy in endosseous dental implant treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Research*, 2013, vol. 4, no. 2, p. e2. https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4202

14. Misch C. E., Judy K. W. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *International Journal of Oral Implantology*, 1987, vol. 4, no. 2, pp. 7–13.

15. Tarnow D. P., Magner A. W., Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *Journal of Periodontology*, 1993, vol. 63, no. 12, pp. 995–996. https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.12.995

16. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. A., Fomin N. A. Digital laser speckle technologies in measuring blood flow in biotissues and the stressed-strained state of the maxillodental system. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2017, vol. 90, no. 6, pp. 1513–1523. https://doi.org/10.1007/s10891-017-1713-8

17. Denisova Yu. L., Bazylev N. B., Rubnikovich S. P., Fomin N. A. Laser speckle technology in stomatology. diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2013, vol. 86, no. 4, pp. 940–951. https://doi.org/10.1007/s10891-013-0915-y

18. Bazylev N. B., Rubnikovich S. P. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2009, vol. 82, no. 4, pp. 789–793. https://doi.org/10.1007/s10891-009-0247-0

19. Fomin N., Fuentes C., Hirano T., Rubnikovich S., Bazylev N., Lavinskaya E. [et al.]. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography. *Laser Physic*, 2003, vol. 13, no. 5, pp. 786–795.

20. Atwood D. A. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1971, vol. 26, no. 3, pp. 266–279. https://doi.org/10.1016/0022-3913(71)90069-2

21. Cawood J. I., Howell R. A. A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1988, vol. 17, no. 4, pp. 232–236. https://doi.org/10.1016/s0901-5027(88)80047-x

22. Lekholm U., Zarb G. A. Patient selection and preparation. Branemark P. I. Zarb G. A., Albrektsson T. *Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Chicago, 1985, pp. 199–209.

23. Misch C. E., Judy K. W. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *International Journal of Implantology*, 1987, vol. 4, no. 2, pp. 7–13.

24. Renvert S., Giovannoli J.-L. *Peri-implantitis*. Paris, Quintessence Pub Co, 2012. 259 p.

25. Sato N. *Periodontal surgery: a clinical atlas*. Yuzawa, Quintessence, 2000. 447 p.

26. Guobis Z., Pacauskiene I., Astramskaite I. General diseases influence on peri-implantitis development: a systematic review. *Journal of Oral Maxillofacial Research*, 2016, vol. 7, no. 3, p. e5. https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7305

27. Hideaki H., Renvert S. Diagnosis of periimplant disease. *Implant Dentistry*, 2019, vol. 28, no. 2, pp. 144–149. https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000868

28. Mombelli A., Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical Oral Implants Research*, 2006, vol. 17, no. S2, pp. 97–103. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01354.x

29. Urban I. A., Montero E., Monje A., Sanz-Sánchez I., Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, vol. 46, no. S21, pp. 319–339. https://doi.org/10.1111/jcpe.13061

Информация об авторах

Яременко Андрей Ильич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-7700-7724

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7450-3757

Нейзберг Даниил Михайлович – канд. мед. наук, доцент. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация**).** E-mail: vibor_2000@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-9619-2905

Ерохин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доцент, глав. врач стоматологической клиники «Частный дантист и коллеги» (Петровско-Разумовская аллея, 4, 127083, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-9534-820X

Орехова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Первый Санкт-Петер-бургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-8026-0800

Атрушкевич Виктория Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (ул. Делегатская, 20, стр. 1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: atrushkevichv@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4141-1370

Денисова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0003-0917-7972

Лобода Екатерина Сергеевна. – канд. мед. наук, доцент. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация**).** E-mail: Ekaterina.loboda@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-1094-7209

Information about the authors

Andrew I. Yaremenko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoi Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-7700-7724

Sergey P. Rubnikovich – D. Sc. (Med.), Professor, rector of the Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7450-3757

Daniil M. Neyzberg – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoi Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). E-mail: vibor_2000@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-9619-2905

Aleksey I. Erokhin – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Chief Physician of the Dental Clinic "Private Dentist and Colleagues" (4, Petrovsko-Razumovskaya alley, 127083, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-9534-820X

Liudmila Yu. Orekhova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoi Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-8026-0800

Victoria G. Atrushkevich – D. Sc. (Med.), Professor. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov (20, build. 1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: atrushkevichv@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-4141-1370

Yuliya L. Denisova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0003-0917-7972

Ekaterina S. Loboda – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoi Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). E-mail: Ekaterina.loboda@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-1094-7209

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.25-006.32(476)
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-315-326

Поступила в редакцию 23.03.2021
Received 23.03.2021

Е. А. Гутич[1], Л. Ф. Левин[2]

[1]Научно-практический центр гигиены, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Аннотация. На основании данных Белорусского канцер-регистра за 2000–2019 гг. изучена динамика и структура показателей заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь. Рассчитаны грубые интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости с учетом пола и места проживания пациентов, кумулятивный риск. Анализ структуры заболеваемости проведен как для всей популяции, так и отдельно для мужчин и женщин, а также для городского и сельского населения.

Установлено, что уровни заболеваемости злокачественной мезотелиомой в Республике Беларусь значительно ниже, чем в Западной, Центральной и Восточной Европе. За период с 2000 по 2019 г. динамика показателей заболеваемости мезотелиомой в республике характеризуется умеренной тенденцией к снижению, а в общей структуре заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин преобладает мезотелиома плевры. Население областей, где размещены асбестоцементные производства, не подвергается более высокому риску развития злокачественной мезотелиомы в сравнении с популяционными уровнями.

Заболеваемость мужчин мезотелиомой в 2 раза превышает заболеваемость женщин, и эти различия не зависят от возрастного состава популяций. Наиболее высокие уровни заболеваемости у мужчин наблюдаются в возрасте 75–79 лет, при этом пик заболеваемости у мужчин, проживающих в городе, приходится на более ранний возраст – 70–74 года. Среди женщин, проживающих как в городе, так и в сельской местности, пик заболеваемости приходится на возраст 80–84 года.

Ключевые слова: злокачественная мезотелиома, канцер-регистр, заболеваемость, стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости, кумулятивный риск, минеральные волокна, асбест, хризотил

Для цитирования: Гутич, Е. А. Эпидемиологические особенности злокачественной мезотелиомы в Республике Беларусь / Е. А. Гутич, Л. Ф. Левин // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 315–326. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-315-326

Katsiaryna A. Hutsich[1], Leonid F. Levin[2]

[1]Scientific and Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus
[2]N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MALIGNANT MESOTHELIOMA IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Abstract. Based on the data of the Belarusian Cancer Register for 2000–2019 the dynamics and structure of incidence of mesothelioma in the Republic of Belarus are studied. We calculated incidence rates, age-standardized incidence rates, taking into account the gender and place of residence of patients, cumulative risk. The analysis of the structure was carried out both for the whole population and separately for men and women, as well as for the urban and rural population.

We detected that the incidence rates of malignant mesothelioma in the Republic of Belarus are significantly lower than those in the Western Europe region and the Central and Eastern European region. For the period from 2000 to 2019 the dynamics of the incidence rates of mesothelioma in the Republic is characterized by a moderate tendency to decrease, and in the general structure of the incidence rate both among men and among women, pleural mesothelioma is the dominant localization. The population of regions where asbestos-cement manufacturing is located has no higher risk of developing malignant mesothelioma in comparison with population levels.

The estimated incidence of mesothelioma in men is 2 times higher than the incidence of women, and this excess is independent of age differences between these two populations. The highest incidence rates for men are observed at the age of 75–79 years, while the peak incidence for men living in the city falls at the earlier age – 70–74 years. Among women living both in the city and in rural areas, the peak incidence falls at the age of 80–84 years.

Keywords: malignant mesothelioma, cancer registry, incidence rates, age-standardized incidence rates, cumulative risk, mineral fibers, asbestos, chrysotile

© Гутич Е. А., Левин Л. Ф., 2021

For citation: Hutsich K. A., Levin L. F. Epidemiological features of malignant mesothelioma in the Republic of Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 315–326 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-315-326

Введение. По данным ВОЗ, профессиональные риски являются причиной от 2 до 8 % всех случаев смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. Диагноз «мезотелиома» в 90 % случаев связывают с влиянием асбеста [2, 3], поэтому данную патологию считают одним из основных индикаторов его профессионального воздействия [4–14]. Однако в ряде стран, в том числе и в Республике Беларусь, при производстве асбестоцементных изделий применяется хризотиловый асбест, канцерогенная активность которого значительно ниже асбестов амфиболовой группы [15–17]. Решение проблемы безопасности при его использовании основывается на разработке и внедрении комплексных профилактических мероприятий.

В последние десятилетия число случаев мезотелиомы, регистрируемых ежегодно, значительно возросло практически во всех странах мира. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), только в 2020 г. в мире по прогнозным уровням должно было быть зарегистрировано 30 870 новых случаев мезотелиомы и 26 278 случаев смерти от данной патологии, из них в Европе – 13 648 и 11 820 случаев соответственно [18], а суммарное количество смертей от мезотелиомы во Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Швейцарии и Великобритании за период 1995–2029 гг. может составить порядка 200 тыс. человек [19].

При общих стандартизованных показателях заболеваемости всеми видами рака в мире в 201 $^{0}/_{0000}$ заболеваемость мезотелиомой составляет 0,30 $^{0}/_{0000}$, занимая 34-е место по количеству впервые установленных диагнозов среди всех нозологий (рейтинг включает 35 локализаций). Для заболеваемости злокачественной мезотелиомой характерна значительная географическая вариабельность. Прогнозные стандартизованные показатели заболеваемости за 2020 г. в разных странах мира колеблются от 4,1 $^{0}/_{0000}$ в Люксембурге до отсутствия зарегистрированных случаев в течение года в ряде стран Африки и Азии. В целом, наиболее высокие их уровни регистрируются в странах Западной Европы (Люксембург, Великобритания, Нидерланды, Бельгия, Швейцария, Италия, Мальта), а также в Австралии и Новой Зеландии. По прогнозным показателям МАИР, заболеваемость мезотелиомой в Республике Беларусь в 2020 г. должна была составить 0,23 $^{0}/_{0000}$ и занять 32-е место среди всех нозологических форм по регистрации первичных случаев и 30-е место по уровню смертности среди всех нозологий рака. Такие прогнозные показатели свидетельствуют о средних уровнях заболеваемости мезотелиомой в республике как по сравнению с мировым уровнем, так и по сравнению с уровнями заболеваемости в Центральной и Восточной Европе, где стандартизованный показатель в 2020 г. должен был составить 0,41 $^{0}/_{0000}$ [18].

Несмотря на то что мезотелиома не входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний, ее течение в большинстве случаев отличается быстрым инфильтрирующим ростом, склонностью к метастазированию и слабой эффективностью специального лечения, что выражается в достаточно низких показателях выживаемости пациентов с данной патологией [6].

Официальные данные об уровнях заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь опубликованы МАИР за период 2008–2012 гг.: общее количество случаев, зарегистрированных в республике – 312, при этом стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости среди мужчин составил 0,5 $^{0}/_{0000}$, среди женщин – 0,3 $^{0}/_{0000}$. Такие уровни можно назвать средними в Европейском регионе, где заболеваемость среди мужчин за тот же период колеблется от 0,2 $^{0}/_{0000}$ в Латвии и Эстонии до 3,4 $^{0}/_{0000}$ в Великобритании [20].

Исследования эпидемиологии злокачественных новообразований мезотелиальной и мягких тканей, проведенные белорусскими учеными, свидетельствуют о том, что за период 1990–1994 гг. в Республике Беларусь стандартизованный показатели заболеваемости мезотелиомой мужчин составил 0,3 $^{0}/_{0000}$, женщин – 0,2 $^{0}/_{0000}$, а за период 2010–2014 гг. – 0,5 и 0,3 $^{0}/_{0000}$ соответственно [21].

Ввиду того, что в Республике Беларусь в настоящее время продолжается использование хризотилового асбеста (функционируют два асбестоцементных производства в Могилевской и Гродненской областях), изучение заболеваемости населения злокачественной мезотелиомой как кон-

тролируемого показателя эффективности мероприятий по управлению рисками здоровью является весьма актуальным.

Цель исследования – оценить динамику и структуру показателей заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь с изучением половозрастных и территориальных особенностей.

Объекты и методы исследования. Для изучения заболеваемости злокачественной мезотелиомой использованы данные Белорусского канцер-регистра за 2000–2019 гг. (всего 1127 наблюдений), включая сведения о поле, дате рождения, месте проживания, диагнозе с указанием кода заболевания по МКБ-10, дате установления диагноза.

Для расчета и анализа показателей заболеваемости использованы методические подходы, рекомендованные МАИР [22], а также Руководство для врачей по онкологической статистике [23], Инструкция по применению № 214-1212 «Оценка риска развития экологически и профессионально обусловленных злокачественных новообразований» [24].

Рассчитаны грубые интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости. Расчет грубых интенсивных показателей проведен как в целом для всего населения республики, так и отдельно для мужчин и женщин, городского и сельского населения. Дополнительно проведен анализ показателей заболеваемости населения Могилевской и Гродненской областей, в которых размещены асбестоцементные предприятия республики. Для расчета использованы данные официальной статистики Республики Беларусь о среднегодовой численности населения, в том числе с учетом пола, возраста и места проживания. Для изучения структуры заболеваемости рассчитан удельный вес всех нозологических форм мезотелиомы в соответствии с МКБ-10. Анализ структуры заболеваемости проведен как для всей популяции, так и отдельно для мужчин и женщин, а также для городского и сельского населения.

Проведен частотный анализ возраста установления диагноза с определением 5-летних периодов, на которые приходится максимальное число случаев, с учетом пола и места проживания пациентов.

Для сравнения уровня заболеваемости в республике с показателями в других странах и регионах, а также показателей заболеваемости в Могилевской и Гродненской областях с популяционными уровнями проведена их стандартизация по возрасту прямым методом с использованием мирового стандарта возраста (Segi-Doll World Standard), рассчитан кумулятивный риск вероятности развития мезотелиомы у мужчин и женщин в возрасте до 74 и старше 40 лет. В качестве показателей для сравнения использованы прогнозные данные МАИР по отдельным странам и регионам [18]. Стандартизованные показатели рассчитаны за период с 2013 по 2019 г.

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с использованием статистических пакетов программ Excel, Statistica 13.

В качестве критериев нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерии Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Гипотезу о нормальности распределения признаков, характеризующихся количественными значениям, считали подтвержденной, если в интервал $M \pm 2\sigma$ попадало не менее 95,5 % всех значений признаков.

Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, описывали медианой (Me (25 % – 75 %)) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). Для интенсивных показателей рассчитывали ошибку и 95 %-ный доверительный интервал – $P \pm m$ (95 % ДИ). Расчет ДИ для интенсивных показателей произведен по методу Вальда. Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2).

Для оценки многолетних тенденций использовали показатель среднего многолетнего темпа прироста.

Оценку статистической значимости различий стандартизованных показателей заболеваемости проводили на основании определения 95 %-ного ДИ.

Результаты исследования считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Исследование динамики и структуры показателей заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь позволило установить следующее. Общее количество

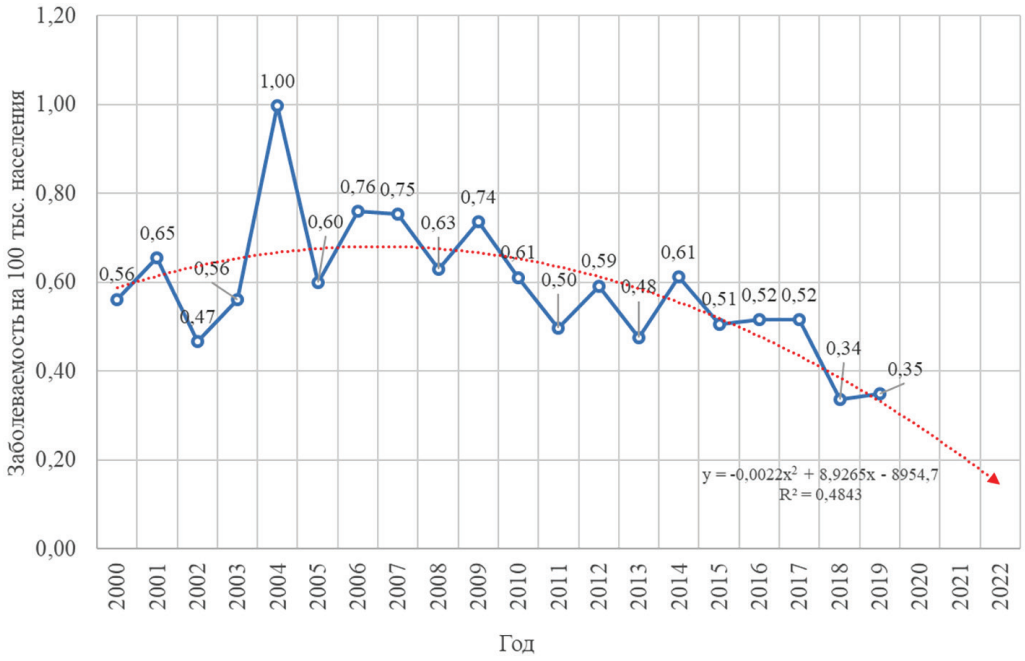


Рис. 1. Динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь за период 2000–2019 гг.

Fig. 1. Time trends of mesothelioma incidence rates in the Republic of Belarus for the period 2000–2019

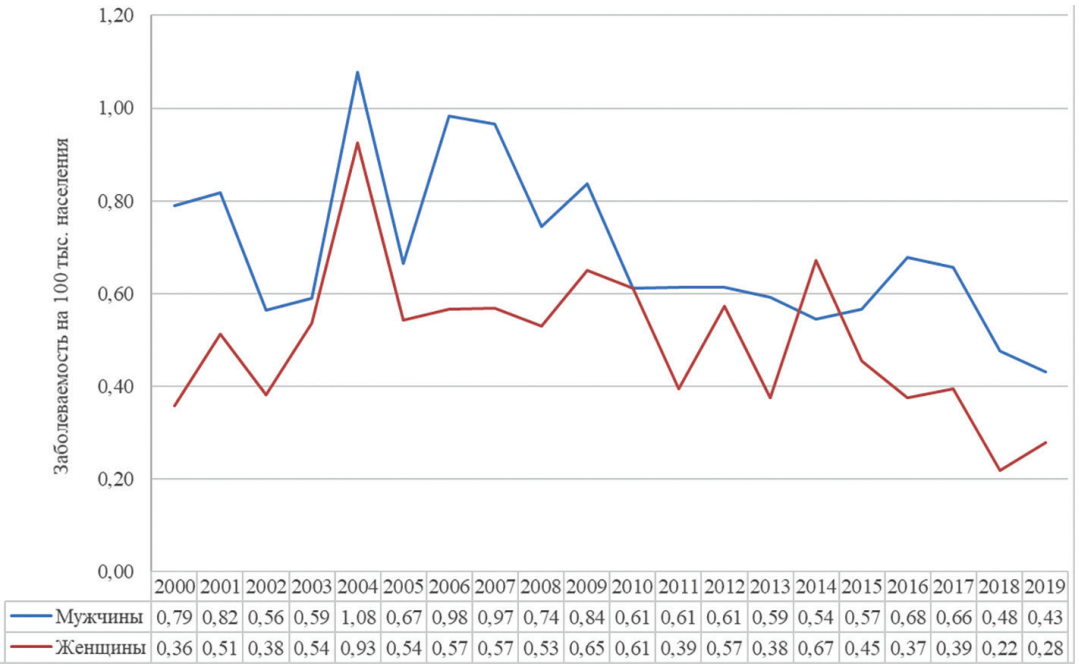
случаев, зарегистрированных в Белорусском канцер-регистре за 20-летний период (с 2000 г. по 2019 г.) составило 1127 случаев (619 – среди мужчин, 508 – среди женщин), в среднем за год – 56,4 ± 3,28. Анализ грубых интенсивных показателей заболеваемости позволил установить умеренную тенденцию к снижению – с 0,56 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,41–0,71) до 0,35 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,23–0,47) (среднемноголетний темп убыли за весь период составил 2,5 %) (рис. 1).

Наиболее выраженные темпы убыли показателей наблюдались после 2010 г. За период 2010–2019 гг. заболеваемость снизилась на 21,5 %.

Анализ половозрастных показателей позволил установить, что возраст пациентов при выявлении злокачественной мезотелиомы за изученный период варьировался от 7 до 94 лет, медиана возраста установления диагноза в Республике Беларусь составляла 64 (55–73) года, при этом у женщин заболевание развивалось в более позднем возрасте (67 (58–75) лет), чем у мужчин (62 (53–70) года) ($p < 0,001$).

Изучение динамики грубых интенсивных показателей заболеваемости в зависимости от пола показало, что среднемноголетний темп убыли показателей заболеваемости мужского населения за период 2000–2019 гг. (3,2 %) выше темпов убыли показателя заболеваемости женского населения за тот же период (1,4 %). Однако в период после 2010 г. отмечалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости мезотелиомой женского населения (среднемноголетний темп убыли – 8,4 %). За период с 2010 по 2019 г. уровень заболеваемости женщин снизился на 35,5 % – с 0,61 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,40–0,83) до 0,28 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,13–0,42). Снижение заболеваемости среди мужчин за тот же период было менее выраженным – с 0,61 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,38–0,84) до 0,43 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,24–0,62), что составило 6,9 % (среднемноголетний темп убыли – 3,8 %) (рис. 2).

Статистический анализ данных позволил установить, что в общей структуре заболеваемости преобладала мезотелиома плевры – 72,0 % (95 % ДИ 65,5–78,6), при этом первое место данная нозология занимала в структуре заболеваемости как мужчин (78,8 % (95 % ДИ 70,2–87,5)), так и женщин (63,8 % (95 % ДИ 53,7–73,8)). Однако из всех локализаций данной патологии диагноз «мезотелиома плевры» достоверно чаще устанавливался мужчинам, чем женщинам ($\chi^2 = 31,41$, $p < 0,001$). На втором месте в системе рангов – мезотелиома брюшины (21,2 % (95 % ДИ 14,3–28,1)). Данный диагноз у женщин занимал достоверно бóльшую долю в структуре заболеваемости злокачественной мезотелиомой (28,5 % (95 % ДИ 18,1–38,9)), чем у мужчин (15,2 % (95 %



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Мужчины	0,79	0,82	0,56	0,59	1,08	0,67	0,98	0,97	0,74	0,84	0,61	0,61	0,61	0,59	0,54	0,57	0,68	0,66	0,48	0,43
Женщины	0,36	0,51	0,38	0,54	0,93	0,54	0,57	0,57	0,53	0,65	0,61	0,39	0,57	0,38	0,67	0,45	0,37	0,39	0,22	0,28

Рис. 2. Динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости мезотелиомой в зависимости от пола в Республике Беларусь за период 2000–2019 гг.

Fig. 2. Time trends of mesothelioma incidence rates depending on gender in the Republic of Belarus for the period 2000–2019

ДИ 6,1–34,3)) ($\chi^2 = 29{,}79$, $p < 0{,}001$). На третьем, четвертом и пятом местах в структуре заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин – мезотелиома других локализаций, мезотелиома перикарда и мезотелиома неуточненная соответственно (рис. 3).

Изучение структуры заболеваемости в зависимости от места проживания пациентов показало отсутствие существенных отличий в ранговом распределении мезотелиомы различной локализации среди городского и сельского населения. На первом месте в системе рангов как среди

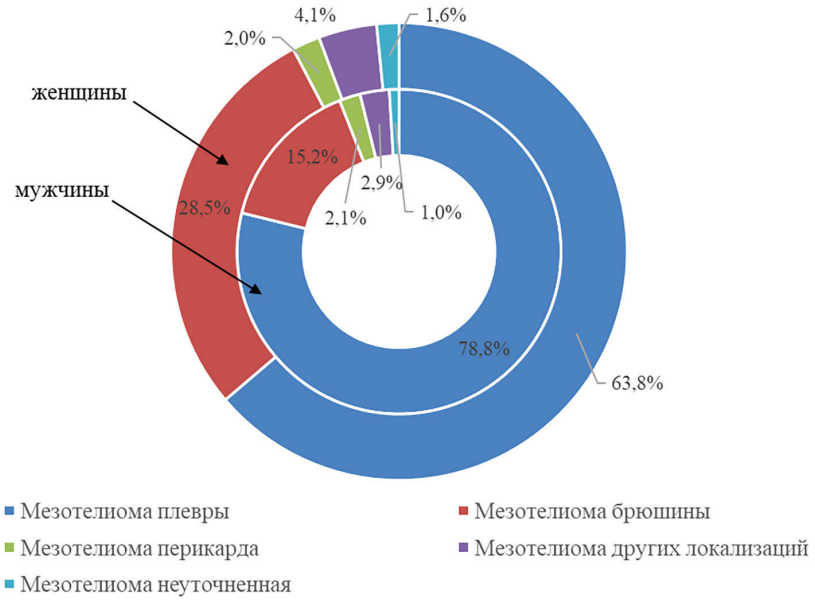


Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественной мезотелиомой мужского и женского населения в Республике Беларусь за период 2000–2019 гг.

Fig. 3. Structure of the incidence of malignant mesothelioma among male and female population of the Republic of Belarus for the period 2000–2019

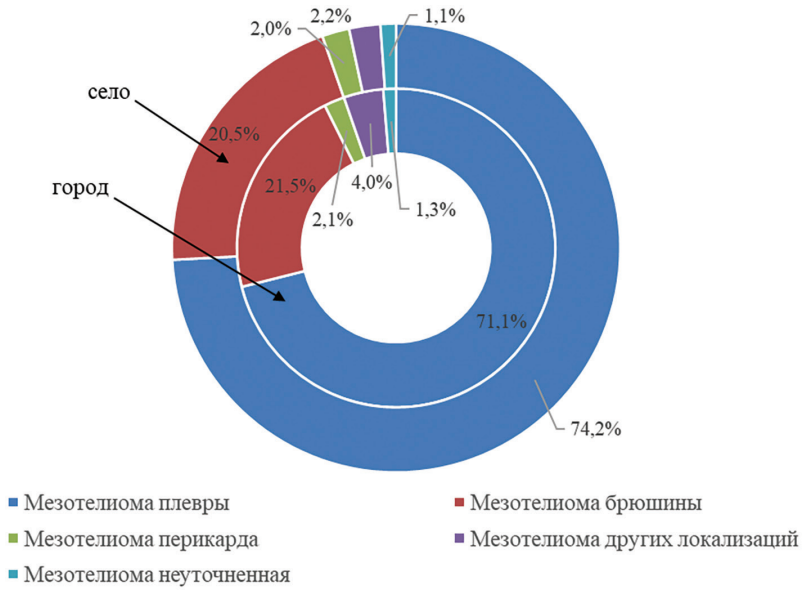


Рис. 4. Структура заболеваемости злокачественной мезотелиомой городского и сельского населения в Республике Беларусь за период 2000–2019 гг.

Fig. 4. Structure of the incidence of malignant mesothelioma among urban and rural population in the Republic of Belarus for the period 2000–2019

городского населения (71,1 % (95 % ДИ 63,1–79,0)), так и среди сельского (74,2 % (95 % ДИ 62,6–85,8)) находится мезотелиома плевры. На втором месте – мезотелиома брюшины: 21,5 % (95 % ДИ 13,2–29,9) от всех диагнозов среди городского населения и 20,5 % (95 % ДИ 8,3–32,7) от всех диагнозов злокачественной мезотелиомы среди сельского населения. На третьем, четвертом и пятом местах в структуре заболеваемости как среди жителей села, так и среди жителей города – мезотелиома других локализаций, мезотелиома перикарда и мезотелиома неуточненная соответственно (рис. 4).

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости среди мужчин за исследуемый период значительно ниже грубых интенсивных показателей и варьируются от 0,46 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,29–0,63) до 0,28 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,15–0,40). В целом, стандартизованный показатель у мужчин за весь период 2013–2019 гг. составил 0,38 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,33–0,44), что ниже мирового прогнозного показателя заболеваемости мужского населения (0,46 $^{0}/_{0000}$) и ниже регионального показателя в Центральной и Восточной Европе (0,53 $^{0}/_{0000}$) (рис. 5).

При таких уровнях заболеваемости совокупный риск развития злокачественной мезотелиомы для мужчин в Республике Беларусь в возрасте до 74 лет составляет 0,05 %, что также ниже показателей в Центральной и Восточной Европе (0,06 %). В возрасте старше 40 лет совокупный риск для мужчин составляет 0,08 %, следовательно, при сложившихся уровнях заболеваемости примерно у 1 из 1250 мужчин в Республике Беларусь в течение указанного срока жизни может развиться злокачественная мезотелиома при отсутствии других причин смерти.

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости среди женщин за исследуемый период также значительно ниже грубых интенсивных показателей и варьируются от 0,11 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,05–0,18) до 0,34 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,22–0,46). Среднемноголетний стандартизованный показатель для женщин составил 0,19 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,05–0,18), что также значительно ниже регионального показателя заболеваемости жительниц Центральной и Восточной Европы (0,31 $^{0}/_{0000}$) (рис. 6).

Расчет уровней кумулятивного риска для женщин Республики Беларусь показал, что диагноз «злокачественная мезотелиома» при существующих показателях заболеваемости может быть установлен примерно 1 женщине из 5000 женского населения в возрасте до 74 лет (совокупный риск – 0,02 %) и примерно 1 женщине из 2500 в возрасте старше 40 лет (совокупный риск – 0,04 %). Показатель совокупного риска развития злокачественной мезотелиомы в возрасте 0–74 года для

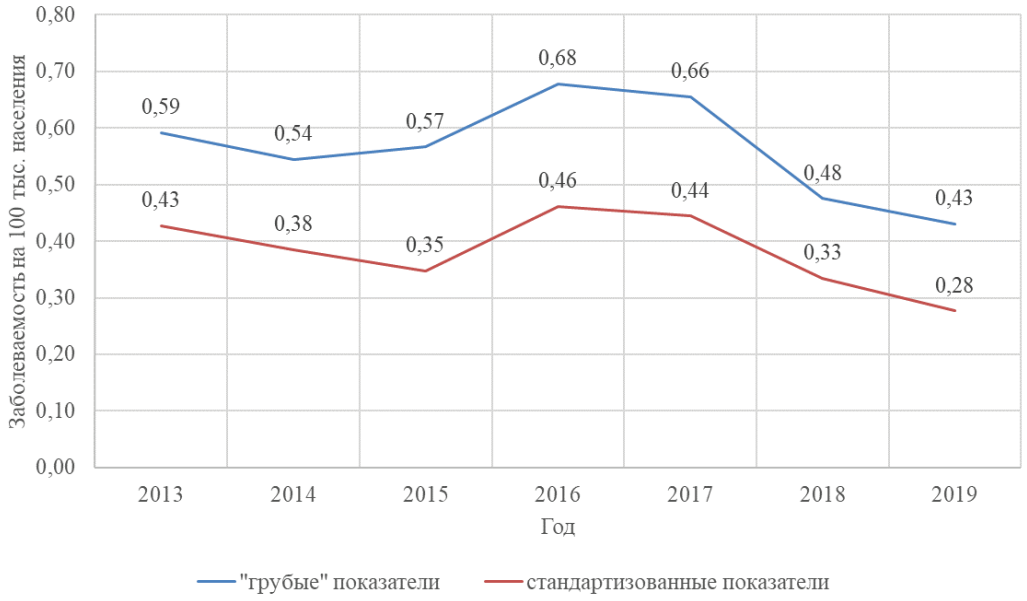


Рис. 5. Динамика грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости мезотелиомой среди мужчин в Республике Беларусь за период 2013–2019 гг.

Fig. 5. Time trends of mesothelioma incidence rates and age-standardized incidence rates among men in the Republic of Belarus for the period 2013–2019

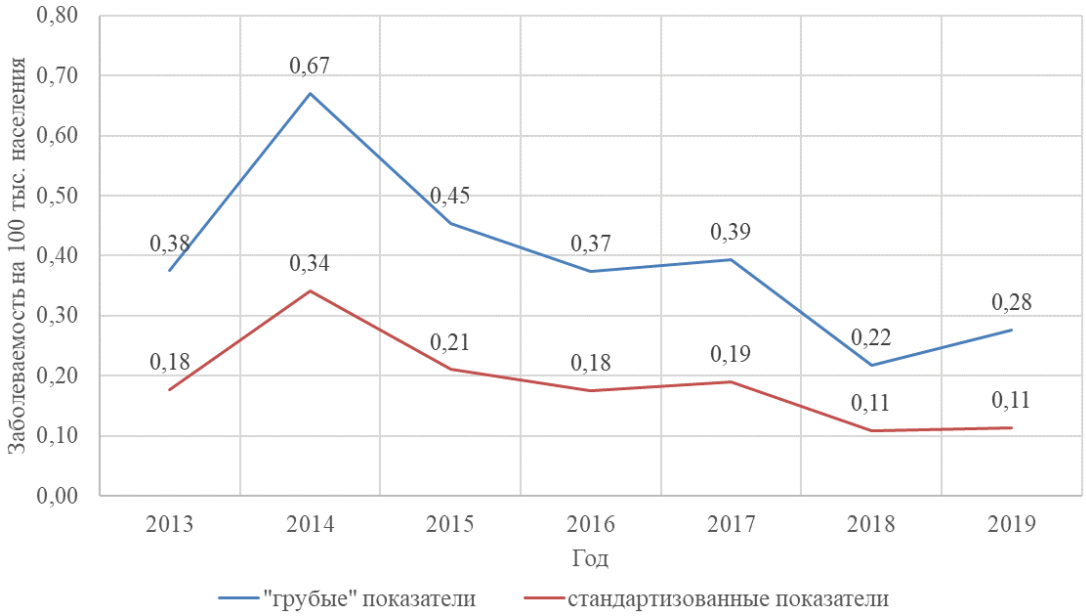


Рис. 6. Динамика грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости мезотелиомой среди женщин в Республике Беларусь за период 2013–2019 гг.

Fig. 6. Time trends of mesothelioma incidence rates and age-standardized incidence rates among women in the Republic of Belarus for the period 2013–2019

женщин региона Центральной и Восточной Европы составляет 0,04 %, что значительно выше, чем в Республике Беларусь.

Соотношение стандартизованных показателей заболеваемости за период 2013–2019 гг. свидетельствует о том, что заболеваемость мезотелиомой у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, но эти различия не зависят от возрастного состава популяций.

Более высокие значения грубых интенсивных показателей заболеваемости по сравнению со стандартизованными как среди мужчин, так и среди женщин объясняются существенно большей

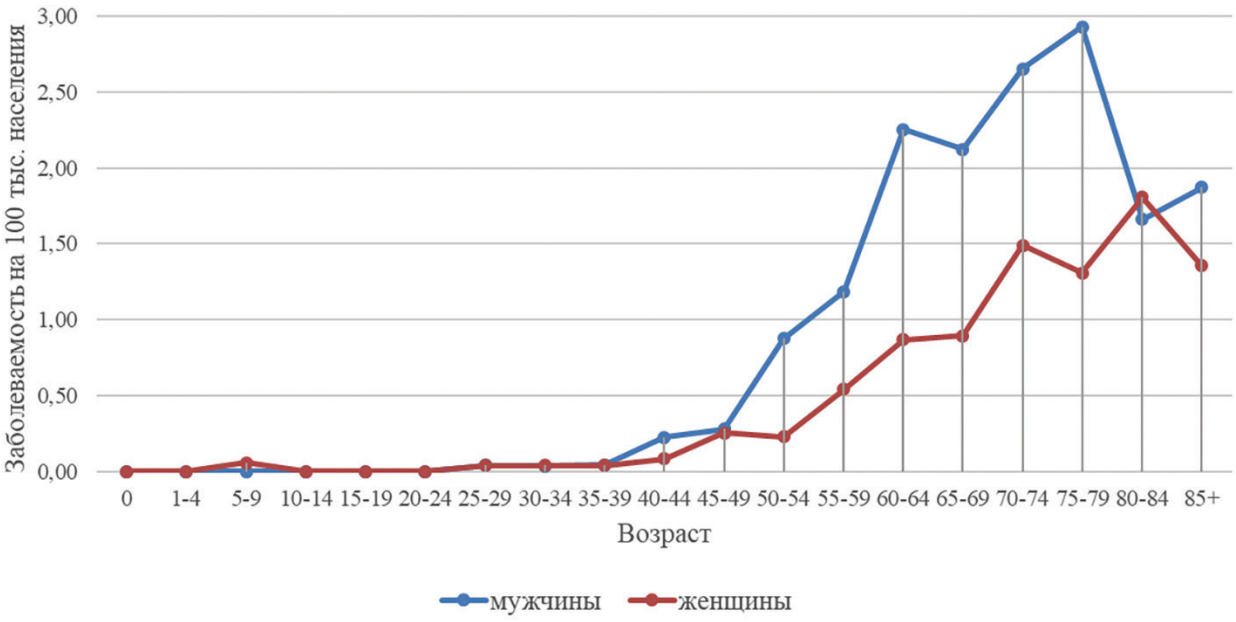


Рис. 7. Половозрастные показатели заболеваемости мезотелиомой в Республике Беларусь за период 2013–2019 гг.

Fig. 7. Age and sex incidence rates of mesothelioma in the Republic of Belarus for the period 2013–2019

долей населения старшего возраста в Республике Беларусь по сравнению с мировой популяцией и бóльшим риском развития мезотелиомы в данной возрастной группе.

При частотном анализе возраста установления диагноза «злокачественная мезотелиома» с использованием грубых интенсивных повозрастных показателей выявлено, что наиболее высокие уровни заболеваемости у мужчин наблюдаются в возрасте 75–79 лет (2,93 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 1,58–4,29)). Среди женщин пик заболеваемости приходится на следующий 5-летний период – 80–84 года (1,81 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,99–2,62)) (рис. 7).

Анализ возраста установления диагноза среди городских и сельских жителей выявил следующие особенности. Для мужчин, проживающих в городе, пик заболеваемости приходится на возраст 70–74 года (2,61 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 1,19–4,04)), тогда как среди сельских жителей максимальные уровни заболеваемости регистрируются в возрасте 75–79 лет (3,69 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 1,13–6,25)) (рис. 8).

Максимальные уровни заболеваемости женщин, проживающих как в городе (1,83 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,75–2,90), так и в сельской местности (1,78 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,55–3,02)), приходятся на возраст 80–84 года (рис. 9).

Полученные результаты отчасти объясняются возрастной структурой населения Республики Беларусь и более низкими показателями средней продолжительности жизни мужчин. Следует также отметить, что основное количество случаев заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин регистрируется в возрасте старше 40 лет, что в целом характерно для злокачественной мезотелиомы.

Дополнительный анализ стандартизованных показателей заболеваемости проведен для Гродненской и Могилевской областей, где расположены производства асбестоцементных изделий на основе хризотила. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в уровнях заболеваемости злокачественной мезотелиомой населения Могилевской (мужчины – 0,42 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,22–0,62), женщины – 0,14 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,02–0,26)) и Гродненской (мужчины – 0,49 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,29–0,69), женщины – 0,21 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,11–0,31)) областей в сравнении с республиканскими (мужчины – 0,38 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,33–0,44), женщины – 0,19 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,05–0,18)).

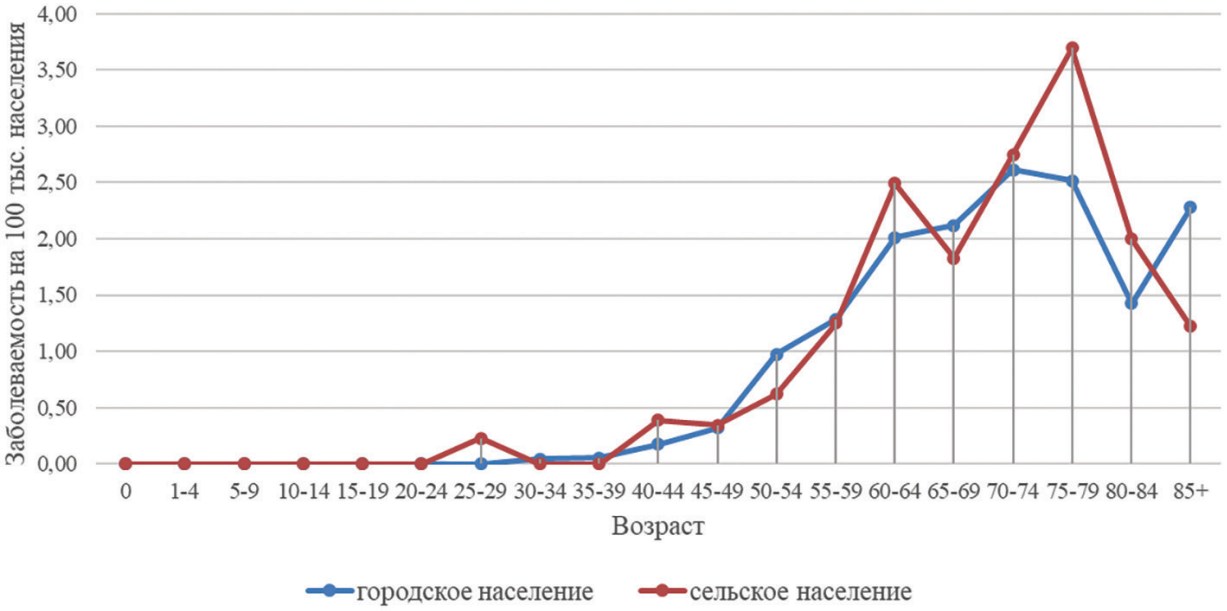


Рис 8. Возрастные показатели заболеваемости мезотелиомой городского и сельского населения мужского пола в Республике Беларусь за период 2013–2019 гг.

Fig. 8. Age incidence rates of malignant mesothelioma among men urban and rural population of the Republic of Belarus for the period 2013–2019

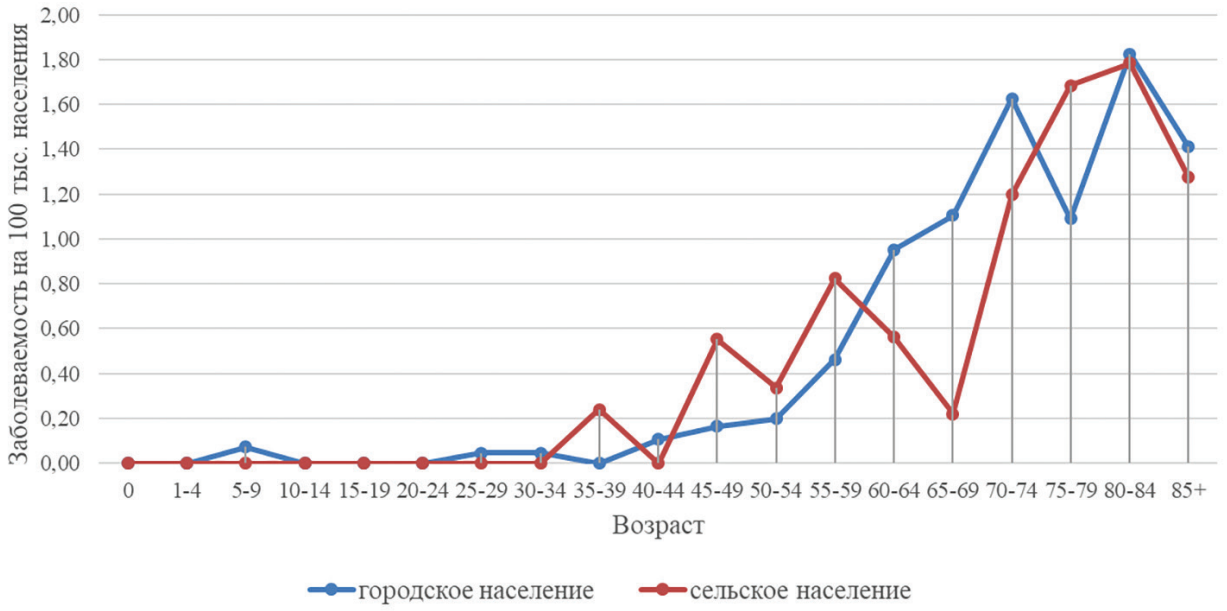


Рис. 9. Возрастные показатели заболеваемости мезотелиомой городского и сельского населения женского пола в Республике Беларусь за период 2013–2019 гг.

Fig. 9. Age incidence rates of malignant mesothelioma among women urban and rural population of the Republic of Belarus for the period 2013–2019

Выводы

1. Уровни заболеваемости злокачественной мезотелиомой в Республике Беларусь значительно ниже показателей стран Западной Европы, являющихся одними из наиболее высоких в мире. Стандартизованные показатели заболеваемости в регионе Центральной и Восточной Европы также превышают таковые в Республике Беларусь (0,38 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,33–0,44) – среди мужского населения и 0,19 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,05–0,18) – среди женского). Совокупный риск развития

злокачественной мезотелиомы для мужчин в Республике Беларусь в возрасте до 74 лет составляет 0,05 %, для женщин – 0,02 %, что также ниже показателей Центральной и Восточной Европы (0,06 и 0,04 % соответственно). Совокупный риск развития мезотелиомы как у мужчин, так и у женщин значительно возрастает в возрасте старше 40 лет.

2. В общей структуре заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин преобладает мезотелиома плевры (78,8 и 63,8 % соответственно), на втором месте – мезотелиома брюшины. Данный диагноз в структуре заболеваемости злокачественной мезотелиомой у женщин занимает достоверно бóльшую долю, чем у мужчин. Существенных отличий в ранговом распределении различных локализаций мезотелиомы среди городского и сельского населения не выявлено.

3. Медиана возраста установления диагноза в Республике Беларусь составляет 64 (55–73) года, при этом у женщин заболевание развивается в более позднем возрасте (67 (58–75) лет), чем у мужчин (62 (53–70) года) ($p < 0{,}001$). Наиболее высокие уровни заболеваемости у мужчин наблюдаются в возрасте 75–79 лет, при этом пик заболеваемости у мужчин, проживающих в городе, приходится на более ранний возраст – 70–74 года. Среди женщин, проживающих как в городе, так и в сельской местности, пик заболеваемости приходится на возраст 80–84 года. Полученные результаты отчасти объясняются возрастной структурой населения республики и более низкими показателями средней продолжительности жизни мужчин.

4. За период с 2000 по 2019 г. динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости мезотелиомой в республике характеризуется умеренной тенденцией к снижению – с 0,56 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,41–0,71) до 0,35 $^{0}/_{0000}$ (95 % ДИ 0,23–0,47). При этом среднемноголетний темп убыли среди мужского населения выше, чем среди женского населения. Наиболее выраженные темпы убыли показателей наблюдаются после 2010 г.

5. Соотношение стандартизованных показателей заболеваемости за период 2013–2019 гг. свидетельствует о том, что заболеваемость мезотелиомой у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, но эти различия не зависят от возрастного состава популяций.

6. Население Могилевской и Гродненской областей, где размещены производства асбестоцементных изделий на основе хризотила, не подвергается более высокому риску развития злокачественной мезотелиомы в сравнении с популяционными уровнями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. – Geneva : World Health Organization, 2020. – 159 p.

2. Global asbestos disaster / S. Furuya [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15, N 5. – Art. 1000. https://doi.org/10.3390/ijerph15051000

3. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes / R. L. Attanoos [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2018. – Vol. 142, N 6. – P. 753–760. https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0365-ra

4. Кашанский, С. В. Мезотелиома в России: системный обзор 3576 опубликованных случаев с позиций медицины труда / С. В. Кашанский // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 3. – С. 15–21.

5. Варивончик, Д. В. Эпидемиология злокачественной мезотелиомы в Украине (2001–2011 гг.) / Д. В. Варивончик // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2012. – № 4 (33). – С. 56–69.

6. Кундиев, Ю. И. Профессиональный рак: злокачественная мезотелиома / Ю. И. Кундиев, Д. В. Варивончик. – Киев : Авіцена, 2015. – 192 с.

7. Mineral fibres: crystal chemistry, chemical-physical properties, biological interaction and toxicity / ed. : A. F. Gualtieri. – London : European Mineralogical Union, 2017. – 536 p.

8. Garabrant, D. H. A comparison of asbestos fiber potency and elongate mineral particle (EMP) potency for mesothelioma in humans / D. H. Garabrant, S. T. Pastula // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2018. – Vol. 361. – P. 127–136. https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.003

9. Peritoneal mesothelioma and asbestos exposure: a population-based case-control study in Lombardy, Italy / D. Consonni [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2019. – Vol. 76, N 8. – P. 545–553. https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105826

10. Consensus Report of the 2015 Weinman International conference on mesothelioma / M. Carbone [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2016. – Vol. 11, N 8. – P. 1246–1262. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.028

11. Noonan, C. W. Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma / C. W. Noonan // Ann. Transl. Med. – 2017. – Vol. 5, N 11. – Art. 234. https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.74

12. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden / C. Gilham [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2016. – Vol. 73, N 5. – P. 290–299. https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103074

13. Familial risk of pleural mesothelioma increased drastically in certain occupations: A nationwide prospective cohort study / E. Kharazmi [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2018. – Vol. 103. – P. 1–6. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.139

14. Occupation and mesothelioma in Sweden: updated incidence in men and women in the 27 years after the asbestos ban / N. Plato [et al.] // Epidemiol. Health. – 2016. – Vol. 38. – Art. ID e2016039. https://doi.org/10.4178/epih.e2016039

15. Asbestos Fibers and Other Elongate Mineral Particles: State of the Science and Roadmap for Research. – [Cincinnati] : Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2011. – 152 p.

16. Ковалевский, Е. В. Мониторинг профессионального контакта с асбестом как основа управления риском развития профессиональных заболеваний : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.50 / Е. В. Ковалевский ; ГУ НИИ медицины труда РАМН. – М., 2004. – 48 с.

17. Контролируемое использование хризотила через разработку профессионального риска / С. А. Ибраев [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2014. – № 4. – С. 88–90.

18. Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). Cancer Base, N 15 [Electronic resource]. – Mode of access: https://gco.iarc.fr/today/home. – Date of access: 17.12.2020.

19. Prevention of occupational diseases. – Geneva : ILO, 2013. – 10 p.

20. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI [Electronic resource]. – Mode of access: https://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Default.aspx. – Date of access: 17.12.2020.

21. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова ; А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : ГУ РНМБ, 2016. – 415 с.

22. dos Santos Silva, I. Cancer Epidemiology: Principles and Methods / I. dos Santos Silva. – Lyon : IARC, 1999. – 441 p.

23. Мерабишвили, В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): рук. для врачей / В. М. Мерабишвили. – 2-е изд., доп. – СПб. : КОСТА, 2015. – Ч. I. – 223 с.

24. Оценка риска развития экологически и профессионально обусловленных злокачественных новообразований : инструкция по применению : утв. 28 дек. 2012 г., рег. № 214-1212 / И. В. Веялкин [и др.]. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова, 2012. – 15 с.

References

1. *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*. Geneva, World Health Organization, 2020, 159 p.

2. Furuya S., Chimed-Ochir O., Takahashi K., David A., Takala J. Global asbestos disaster. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, vol. 15, no. 5, art. 1000. https://doi.org/10.3390/ijerph15051000

3. Attanoos R. L., Churg A., Galateau-Salle F., Gibbs A. R., Roggli V. L. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2018, vol. 142, no. 6, pp. 753–760. https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0365-ra

4. Kashanskii S. V. Mesothelioma in Russia: systematic review of 3576 published cases from occupational medicine viewpoint. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Medicine of labor and industrial ecology], 2008, no. 3, pp. 15–21 (in Russian).

5. Varyvonchyk D. V. Epidemiology of malignant mesothelioma in Ukraine (2001–2011). *Ukraïns'kii zhurnal z problem meditsini pratsi* [Ukrainian journal about the labor medicine], 2012, no. 4, pp. 56–69 (in Russian).

6. Kundiev Yu. I., Varivonchik D. V. *Occupational cancer: malignant mesothelioma*. Kiev, Avitsena Publ., 2015. 192 p. (in Russian).

7. Gualtieri A. F. (ed.). *Mineral fibres: crystal chemistry, chemical-physical properties, biological interaction and toxicity*. London, European Mineralogical Union, 2017. 536 p.

8. Garabrant D. H., Pastula S. T. A comparison of asbestos fiber potency and elongate mineral particle (EMP) potency for mesothelioma in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, vol. 361, pp. 127–136. https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.003

9. Consonni D., Calvi C., De Matteis S., Mirabelli D., Landi M. T., Caporaso N. E. [et al.]. Peritoneal mesothelioma and asbestos exposure: a population-based case-control study in Lombardy, Italy. *Occupational and Environmental Medicine*, 2019, vol. 76, no. 8, pp. 545–553. https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105826

10. Carbone M., Kanodia S., Chao A., Miller A., Wali A., Weissman D. [et al.]. Consensus Report of the 2015 Weinman International conference on mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, vol. 11, no. 8, pp. 1246–1262. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.028

11. Noonan C. W. Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. *Annals of Translational Medicine*, 2017, vol. 5, no. 11, art. 234. https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.74

12. Gilham C., Rake C., Burdett G., Nicholson A.G., Davison L., Franchini A. [et al.]. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. *Occupational and Environmental Medicine*, 2016, vol. 73, no. 5, pp. 290–299. https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103074

13. Kharazmi E., Chen T., Fallah M., Sundquist K., Sundquist J., Sundquist J., Albin M., Weiderpass E., Hemminki K. Familial risk of pleural mesothelioma increased drastically in certain occupations: a nationwide prospective cohort study. *European Journal of Cancer*, 2018, vol. 103, pp. 1–6. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.139

14. Plato N., Martinsen J. I., Sparén P., Hillerdal G., Weiderpass E. Occupation and mesothelioma in Sweden: updated incidence in men and women in the 27 years after the asbestos ban. *Epidemiology and Health*, 2016, vol. 38, art. ID e2016039. https://doi.org/10.4178/epih.e2016039

15. *Asbestos Fibers and Other Elongate Mineral Particles: State of the Science and Roadmap for Research*. Cincinnati, Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health, 2011. 152 p.

16. Kovalevskii E. V. *Monitoring occupational exposure to asbestos as a basis for managing the risk of developing occupational diseases.* Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2004. 48 p. (in Russian).

17. Ibraev S. A., Otarov E. Zh., Zharylkasyn Zh. Zh., Koigel'dinova Sh. S. Controlled use of chrysotile in the development of professional risk. *Meditsina Kyrgyzstana = Medicine of Kyrgyzstan*, 2014, no. 4, pp. 88–90 (in Russian).

18. *Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). Cancer Base, no. 15.* Available at: https://gco.iarc.fr/today/home (accessed 17.12.2020).

19. *Prevention of occupational diseases*. Geneva, International Labour Organization, 2013. 10 p.

20. Bray F. et al., ed. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.* Available at: https://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Default.aspx (accessed 17.12.2020).

21. Okeanov A. E., Moiseev A .A., Evmenenko A. A., Levin L. F. *25 years against cancer. Successes and problems of anti-cancer fight in Belarus in 1990-2014.* Minsk, Republican Scientific Medical Library, 2016. 415 p. (in Russian).

22. dos Santos Silva I. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods.* Lyon, International Agency for Research on Cancer 1999. 441 p.

23. Merabishvili V. M. *Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. 2nd ed. Pt. I.* St. Petersburg, KOSTA Publ., 2015. 223 p. (in Russian).

24. Veyalkin I. V., Zubets O. I., Averkina T. Yu., Chakhovskii P. A. *Assessment of the risk of developing environmentally and professionally caused malignant neoplasms: instructions for use.* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, 2012. 15 p. (in Russian).

Информация об авторах

Гутич Екатерина Андреевна – заведующий лабораторией. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ekhutsich@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-1910-6556

Левин Леонид Фимович – вед. инженер-программист, руководитель отделения канцер-регистра. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: llevin@omr.by

Information about the authors

Katsiaryna A. Hutsich – Head of the Laboratory. Scientific and Practical Centre of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ekhutsich@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-1910-6556

Leonid F. Levin – Leading Software Engineer, Head of the Cancer Registry Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: llevin@omr.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 618.36-007.2-036:616.14-007.64
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339

Поступила в редакцию 29.04.2021
Received 29.04.2021

Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Аннотация. Плацентарные нарушения в настоящее время занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии. Необходимость своевременной профилактики и коррекции плацентарных нарушений у беременных при варикозном расширении вен нижних конечностей диктует необходимость разработки способа прогнозирования указанного осложнения гестации, основанного на доступных и информативных современных показателях, включая биохимические и гемостазиологические маркеры эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования – улучшить гестационные исходы у беременных при хронических заболеваниях вен нижних конечностей на основе разработанного метода прогнозирования и ранней диагностики плацентарных нарушений.

Для разработки математической модели прогнозирования плацентарных нарушений при варикозном расширении вен нижних конечностей обследовано 128 беременных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей, которым в сроке 22–24 недели проведена комплексная оценка клинико-лабораторных показателей, включая определение уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), витамина 25(OH)D, оценку системы гемостаза и ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока.

Установлено, что в структуре гестационных осложнений при варикозном расширении вен нижних конечностей ведущее место отводится плацентарным нарушениям – 36,7 %. На основе обобщенных линейных моделей с логистической функцией связи и анализа ROC-кривых определены наиболее информативные предикторы развития хронической плацентарной недостаточности (уровни СЭФР, эндотелина-1, СРБ, фибриногена, Д-димеров), включая класс тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей по CEAP (AUC = 0,94; 95 % ДИ 0,842–0,956; $p < 0,001$), и с учетом комплекса клинико-лабораторных параметров разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Ключевые слова: хронические заболевания вен нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность, плацентарная недостаточность, ангиогенные факторы, фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин

Для цитирования: Можейко, Л. Ф. Прогнозирование плацентарных нарушений при варикозном расширении вен нижних конечностей / Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 327–339. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339

Liudmila F. Mozhejko, Yauheniya V. Tsikhanovich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

DEVELOPING A MODEL OF PLACENTAL LESIONS PREDICTION IN VARICOSE VEINS PATIENTS

Abstract. The objective of the study was to identify predictive biomarkers and generate the model to predict placental lesions in women with varicose veins. We collected serial serum specimens from 128 women with varicose veins between 22 and 24 weeks' gestation. The investigation includes ultrasound findings, blood analysis of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), CRP, coagulation factors as well as BMI. We used machine learning algorithm and multivariable logistic regression with Lasso method to predict placental lesions among the pregnant patients with varicose veins.

A total of 47 (36.7 %) women with varicose veins subsequently developed placental insufficiency. Mean serum VEGF were higher in women who developed placental insufficiency – 29 (27–31) pg/ml, as compared with women without varicose disease – 24 (22–25) pg/ml, $p < 0.001$. The performance of the model trained with all the most valuable tests (VEGF, endothelin, CRP, D-dimers, fibrinogen, CEAP class) is admissible (AUC 0.94; CI 0.842–0.956; $p < 0.001$).

We identified novel combination of clinical and laboratory predictive markers that provide pathophysiological insights and could help future improvements of diagnosis and treatment of placental lesions in women with varicose veins.

Keywords: chronic diseases of the veins of the lower extremities, varicose veins of the lower extremities, pregnancy, placental insufficiency, angiogenic factors, vascular endothelial growth factor, endothelin

For citation: Mozhejko L. F., Tsikhanovich Ya. V. Developing a model of placental lesions prediction in varicose veins patients. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 327–339 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339

© Можейко Л. Ф., Тихонович Е. В., 2021

Введение. Повышение рождаемости, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются приоритетными направлениями в Республике Беларусь. Современные технологические подходы к безопасному материнству предусматривают комплексный подход к ведению беременности, оптимальному родоразрешению, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерской и экстрагенитальной патологии.

В патогенезе хронических плацентарных нарушений ведущая роль отводится нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов, обусловленных заболеваниями во время беременности, или обострением, прогрессированием и декомпенсацией хронического воспалительного процесса [1]. Дисбаланс регуляторных механизмов на уровне запрограммированной клеточной гибели и трансформации, энергообеспечения, синтеза белка, роста сосудов и микроциркуляции крови приводит к нарастанию структурно-функциональных нарушений в плаценте и неадекватному обеспечению плода [2].

Верификация диагноза плацентарной недостаточности основывается на данных лабораторно-инструментальных исследований фетоплацентарного комплекса и результатах морфологического исследования плаценты. Современный подход к изучению функциональной активности плаценты позволяет решать основную задачу по ранней диагностике и прогнозированию плацентарной недостаточности [1, 2]. В последнее время появились данные о возможности прогнозирования этой патологии на ранних сроках беременности на основе определения факторов роста. В связи с этим большое значение отводится сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [3–5].

Многие вопросы, касающиеся взаимосвязи между хроническими заболеваниями вен и патологией плаценты, сохраняют свою актуальность, несмотря на большое количество проведенных исследований. Так, M. Budzyń с соавт. (2018) изучена роль маркеров оксидантного стресса как индикаторов изменения метаболизма эндотелиальных клеток и определена их способность отражать степень повреждения эндотелия при хронических заболеваниях вен. M. Howlader с соавт. (2004) изучили корреляцию клинических проявлений хронической венозной недостаточности и концентрации СЭФР. R. Mellor с соавт. (2007), R. Serra с соавт. (2012) исследовали молекулярно-генетический маркер D16S520 на хромосоме 16q24, указав на аутосомно-доминантный тип наследования и возможное участие гена *FOXC2* в предрасположенности сосудистой стенки к варикозной трансформации при беременности [5–7].

Ввиду отсутствия четких алгоритмов прогнозирования развития плацентарной недостаточности актуальным представляется исследование особенностей обмена ангиогенных факторов при хронических заболеваниях вен нижних конечностей у беременных.

Цель исследования – улучшить гестационные исходы у беременных при хронических заболеваниях вен нижних конечностей на основе разработанного метода прогнозирования и ранней диагностики плацентарных нарушений.

Материалы и методы исследования. На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 2017 по 2020 г. проведено проспективное когортное исследование, в рамках которого изучены особенности течения беременности у женщин с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Группы формировали на основании комплексного клинического обследования беременных женщин, включающего оценку степени выраженности хронических заболеваний вен нижних конечностей согласно международной классификации CEAP (clinic, etiology, anatomy, pathophysiology), результатов ультразвукового допплерометрического исследования фетоплацентарного кровотока и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Всего было обследовано 184 беременные женщины. Основную группу составили 128 беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей С2–С3 класса по системе CEAP, которые были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу были включены 47 беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью, во вторую подгруппу – 81 беременная без

хронической фетоплацентарной недостаточности. Группу контроля составили 62 беременные женщины без варикозного расширения вен нижних конечностей.

Критериями исключения беременных из исследования являлись: тяжелые формы хронической венозной недостаточности с наличием трофических изменений кожи и подкожной клетчатки, посттромботическая болезнь нижних конечностей, венозная окклюзия, острые инфекционные процессы, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

В сроке беременности 22–24 недели (период реализации второй волны инвазии трофобласта и завершения формирования плаценты) у всех женщин в сыворотке крови определяли содержание маркеров эндотелия методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства Novex life technologies (США), DRG International, Inc (Германия). В качестве маркера – регулятора ангиогенеза в периоде плацентации использовали СЭФР (гликопротеин, оказывающий влияние на становление системы «мать–плацента–плод», а также стимулирующий гипертрофию венозных стенок и патологическую проницаемость капилляров), в качестве маркера венозного стаза и клеточного повреждения – вазоконстриктор эндотелин-1 [8–10]. Кроме того, исследовали содержание витамина 25(OH)D как потенциального биомаркера изменения гладкомышечных клеток сосудистой стенки [11, 12].

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы Statistica 10.0. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики Манна–Уитни (*U*). Достоверность различий между результатами, характеризующими качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимали значения при $p \leq 0{,}05$. Для дополнительного анализа выборки при распределении, отличном от нормального, применяли однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferoni [13].

Для моделирования с использованием ряда клинико-лабораторных данных вероятности развития хронической плацентарной недостаточности был выбрал подход, основанный на обобщенных линейных моделях (GLM) с логистической функцией связи. На этапе подготовки данных для моделирования дополнительную сложность представляло относительно большое количество потенциальных предикторов. Для улучшения стабильности модели базовый метод оценивания линейной регрессии с помощью метода максимального правдоподобия был модифицирован способом Lasso (Least absolute shrinkage and selection operator), который позволяет обнулить нерелевантные параметры и выбрать релевантные предикторы, сделав прогноз более надежным [14, 15]. Качество модели оценивали с помощью метода кросс-валидации на обучающей выборке [16], прогностическую значимость факторов риска развития плацентарных нарушений – с помощью ROC-кривой с определением AUC (площади под кривой), чувствительности и специфичности, а также 95 %-ного доверительного интервала (ДИ). Кроме того, с помощью метода множественной логистической регрессии изучено влияние независимых факторов на зависимую переменную.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составил 32 (29–35) года, в контрольной группе – 31 (28–34) год ($p = 0{,}069$). Индекс массы тела (ИМТ) у беременных основной группы был равен 26,1 (23,4–28,3) кг/м^2, у беременных контрольной группы – 27,4 (24,4–30,3) кг/м^2 ($p = 0{,}056$) (рис. 1). Вместе с тем более детальный анализ массово-ростового коэффициента показал, что у женщин с хронической плацентарной недостаточностью ИМТ составил 26 (23,9–31,7) кг/м^2, что превышало соответствующий показатель у беременных без хронической плацентарной недостаточности (24,4 (23,4–27,7) кг/м^2, $p = 0{,}032$) и не имело статистически значимых различий по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p = 0{,}703$). Корреляционная связь между развитием хронической плацентарной недостаточности и ИМТ оказалась статистически значимой – выявлена корреляция слабой силы (коэффициент корреляции 0,194, $p = 0{,}028$).

Беременные исследуемых групп были сопоставимы по количеству родов, срокам и методам родоразрешения.

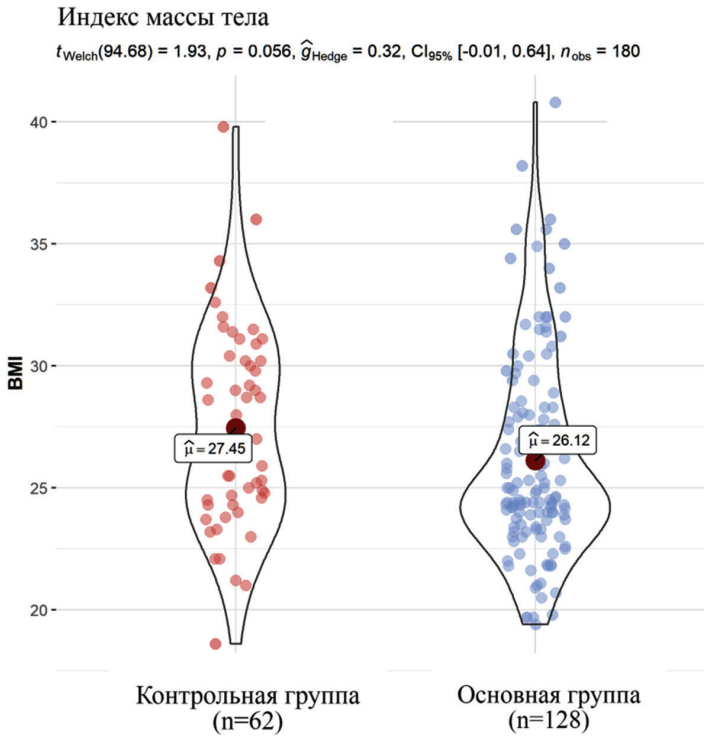


Рис. 1. Индекс массы тела у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 1. Body mass index in the patients of the studied groups

При анализе структуры и частоты встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных женщин исследуемых групп нами установлено, что ведущее место занимают анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, в частности пролапс митрального клапана у 46 (36 %) и 12 (19,3 %) беременных основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 5{,}42$, $p = 0{,}02$), а также аномально расположенные хорды левого желудочка – у 24 (18,7 %) и 4 (6,4 %) женщин основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 4{,}1$, $p = 0{,}043$) (табл. 1). Такие результаты, вероятно, можно объяснить наличием наследственных многофакторных нарушений соединительной ткани, характерных для варикозной болезни нижних конечностей [17].

Патология щитовидной железы чаще наблюдалась в основной группе. Так, субклинический гипотиреоз выявлен у 34 (26,6 %) женщин основной группы и у 7 (11,3 %) беременных контрольной группы ($\chi^2 = 4{,}89$, $p = 0{,}027$).

Таблица 1. **Структура экстрагенитальной патологии у беременных исследуемых групп**

Table 1. **Structure of non-obstetric pathology in the patients of the studied groups**

Нозология	Группа 1 (основная, $n = 128$)		Группа 2 (контрольная, $n = 62$)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	$\chi^2_{1\text{-}2}$	$p_{1\text{-}2}$
Патология щитовидной железы	34	26,6	7	11,3	4,89	0,027
Пролапс митрального клапана	46	35,9	12	19,3	5,42	0,02
Аномально расположенные хорды левого желудочка	24	18,7	4	6,4	4,1	0,043
Нарушение сердечного ритма	11	8,6	4	6,4	0,05	0,821
Миопия	43	33,6	10	16,1	5,5	0,012
Хронический тонзиллит	19	14,8	12	19,3	0,62	0,430
Хронический гастрит	24	18,7	15	24,2	0,76	0,384
Хронический пиелонефрит	38	29,7	9	14,5	4,38	0,036
Нефроптоз	10	7,8	–	–		
Сколиотическая деформация позвоночника	39	30,5	6	9,7	8,87	0,003

Отмечена более высокая частота патологии мочевыделительной системы.

Хронический пиелонефрит диагностирован у 38 (29,7 %) женщин основной группы и у 9 (14,5 %) беременных контрольной группы ($\chi^2 = 4,38$, $p = 0,036$). Кроме того, у 10 (7,8 %) беременных основной группы встречался нефроптоз, тогда как у женщин контрольной группы указанная патология почек не выявлена.

Следует отметить, что значимая роль в структуре соматической патологии отводится нарушениям рефракции и аккомодации зрения. Так, миопия наблюдалась у 43 (33,6 %) беременных основной группы и у 10 (16,1 %) женщин контрольной группы ($\chi^2 = 5,5$, $p = 0,012$).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечавших сочетание указанной патологии с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [17, 18]. Эту гипотезу подтверждает и высокая частота встречаемости сколиотической деформации позвоночника у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей – 39 (30,5 %) и 6 (9,7 %) случаев в основной и контрольной группах соответственно ($\chi^2 = 8,87$, $p = 0,003$).

Нами не выявлено статистически значимых различий по структуре и частоте встречаемости заболеваний органов дыхания и патологии желудочно-кишечного тракта среди обследованных беременных женщин.

В структуре гинекологической патологии превалировали воспалительные заболевания органов малого таза. Так, хронический аднексит встречался у 20 (15,6 %) женщин основной группы и у 6 (9,7 %) беременных группы контроля ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$). На втором месте по распространенности в основной группе была миома матки интрамуральной и субсерозной локализации, диагностированная у 16 (12,5 %) беременных, тогда как в контрольной группе указанная патология наблюдалась только у 2 (3,2 %) женщин ($\chi^2 = 4,19$, $p = 0,03$). Следует отметить, что значительная часть женщин основной и контрольной групп указывала на перенесенные неспецифические воспалительные заболевания половых органов – 122 (95,3 %) и 58 (93,5 %) беременных соответственно ($\chi^2 = 0,26$, $p = 0,61$).

При изучении структуры и частоты встречаемости гестационных осложнений нами установлено, что ведущее место занимает хроническая плацентарная недостаточность, которая у беременных основной группы диагностировалась в 2 раза чаще (47 (36,7 %) женщин), чем у беременных группы контроля (11 (17,7 %) беременных) ($\chi^2 = 7,09$, $p = 0,008$) (табл. 2).

Таблица 2. **Гестационные осложнения беременности у женщин исследуемых групп**

Table 2. **Pregnancy complications in the patients of the studied groups**

Нозология	Группа 1 (основная, $n = 128$)		Группа 2 (контрольная, $n = 62$)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	χ^2_{1-2}	p_{1-2}
Угроза прерывания беременности в I триместре	30	23,4	6	9,7	4,29	0,038
Истмико-цервикальная недостаточность	27	21,1	5	8,1	4,18	0,041
Угроза преждевременных родов	32	25	7	11,3	4,01	0,045
Хроническая плацентарная недостаточность	47	36,7	11	17,7	7,09	0,008
Задержка роста плода	15	11,7	2	3,2	2,73	0,043
Преэклампсия умеренная	26	20,3	12	19,3	0,02	0,877
Многоводие	9	7,03	3	4,8	0,07	0,412
Маловодие	18	14,1	5	8,1	0,9	0,341
Преждевременный разрыв плодных оболочек	37	28,9	8	12,9	5,07	0,024

Сочетание нарушений фетоплацентарного кровотока и задержки роста плода в 3,6 раза чаще наблюдалось у беременных основной группы, чем у женщин контрольной группы ($\chi^2 = 2,73$, $p = 0,043$). Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, угроза прерывания беременности в I триместре встречалась у 30 (23,4%) беременных основной группы и у 6 (9,7 %) женщин контрольной группы ($\chi^2 = 4,29$, $p = 0,038$). Следует также отметить, что угроза преждевременных родов при беременности на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей встречалась в 2,2 раза чаще, чем у женщин без варикозного расширения вен нижних конечностей ($\chi^2 = 4,01$,

$p = 0{,}045$). При этом истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 27 (21,1 %) и 5 (8,1 %) беременных основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 4{,}18$, $p = 0{,}041$). Статистически значимых различий по преэклампсии нами не выявлено: χ^2 составил 0,02 ($p = 0{,}877$), однако следует отметить, что указанное осложнение гестации встречалось у каждой 5-й беременной основной (20,3 %) и контрольной (19,3 %) групп.

Нами также проанализирована частота встречаемости патологии амниотической жидкости у беременных женщин обеих групп. Как видно из табл. 2, маловодие встречалось в 1,7 раза чаще у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей (18 женщин (14,1 %) основной группы против 5 (8,1 %) женщин контрольной группы), многоводие – в 1,7 раза чаще у беременных основной группы в сравнении с группой контроля (9 (7 %) и 3 (4,8 %) соответственно). В то же время статистически значимых различий по патологии амниотической жидкости не выявлено. Полученные нами результаты в отношении преждевременного разрыва плодных оболочек свидетельствуют о том, что наличие варикозного расширения вен нижних конечностей является значимым показателем повышенного риска развития указанного гестационного осложнения – у 37 (28,9 %) женщин в основной группе против 8 (12,9 %) в контрольной группе (OR = 2,74, 95 % ДИ 1,19–6,32).

Возможность профилактики осложнений беременности, как и любого другого патологического состояния, основывается на предотвращении патогенетического механизма его развития. Учитывая роль дисбаланса между веществами с вазодилатирующими и сосудосуживающими свойствами в возникновении системных нарушений микроциркуляции при беременности [19, 20], нами проведен сравнительный анализ концентрации фактора роста эндотелия сосудов и вазоконстрикторного фактора – эндотелина у беременных женщин исследуемых групп (табл. 3).

Таблица 3. **Сравнительный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных женщин исследуемых групп, Me (LQ – UQ)**

Table 3. **Comparative analysis of serum levels of endothelial dysfunction markers in the patients of the studied groups, Me (LQ – UQ)**

Исследуемый параметр	Основная группа ($n = 128$)		Контроль (группа 3, $n = 62$)	Статистическая значимость различий
	Подгруппа 1 (беременные с плацентарными нарушениями, $n = 47$)	Подгруппа 2 (беременные без плацентарных нарушений, $n = 81$)		
СЭФР, нг/мл	29 (27–31)	24 (22–25)	21 (20–23)	$p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$
Эндотелин, нг/мл	6,1 (5–8,5)	4 (3–5)	2,5 (2–3,4)	$p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$

У женщин с плацентарными нарушениями в сочетании с варикозным расширением вен нижних конечностей отмечались более высокие значения сосудисто-эндотелиального фактора роста (29 (27–31) нг/мл), чем у беременных без плацентарных нарушений основной группы (24 (22–25) нг/мл) и у беременных группы контроля (21 (20–23) нг/мл) ($p < 0{,}001$), что указывает на наличие механизмов патологических реакций при формировании сосудистой сети плаценты. Полученные результаты согласуются с данными исследований других авторов, демонстрирующих изменения в концентрации факторов роста в крови женщин с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода [19].

В основной группе у беременных как с плацентарными нарушениями, так и без плацентарных нарушений уровень эндотелина в периферической крови был выше (6,1 (5–8,5) и 4 (3–5) нг/мл соответственно, $p < 0{,}001$), чем у женщин контрольной группы (2,5 (2–3,4) нг/мл, $p < 0{,}001$). Поскольку основными индукторами синтеза эндотелина являются гипоксия, ишемия и гемодинамические нарушения, полученные результаты могут свидетельствовать о наличии системной дисфункции эндотелия у беременных на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей [20].

Как свидетельствуют исследования А. М. Никитиной (2014), M. Budzyń (2018), при нарушении целостности стенки вен и обнажении субэндотелиального слоя, ослабевает тромборезистентность эндотелия [6, 7]. Для определения значимости коагуляционного звена гемостаза в формировании функциональной недостаточности плаценты нами проведен сравнительный анализ основных показателей свертывающей системы крови (табл. 4).

Таблица 4. **Сравнительный анализ показателей свертывающей системы крови у беременных женщин исследуемых групп, Me (LQ – UQ)**

Table 4. **Comparative analysis of parameters of coagulation factors in the patients of the studied groups, Me (LQ – UQ)**

Исследуемый параметр	Основная группа (n = 128)		Контроль (группа 3, n = 62)	Статистическая значимость различий
	Подгруппа 1 (беременные с плацентарными нарушениями, n = 47)	Подгруппа 2 (беременные без плацентарных нарушений, n = 81)		
АЧТВ, с	27 (24,8–28,5)	26,9 (20–36)	27,1 (24,8–28.6)	p_{1-3} = 0,864 p_{2-3} = 0,749 p_{1-2} = 0,965
Фибриноген, г/л	5,5 (4,6–6,2)	4,8 (4,1–5,5)	5,2 (4,7– 5,7)	p_{1-3} = 0,244 p_{2-3} = 0,014 p_{1-2} = 0,001
Д-димеры, нг/мл	520 (345–740)	415 (315–543)	399 (294–482)	p_{1-3} = 0,001 p_{2-3} = 0,521 p_{1-2} = 0,004
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	244 (190–290)	230 (196–264)	233 (203–273)	p_{1-3} = 0,953 p_{2-3} = 0,501 p_{1-2} = 0,598

Согласно полученным результатам, на начальном этапе исследования содержание оцениваемых параметров коагуляционного звена гемостаза находилось в пределах референсных значений. Однако средняя концентрация фибриногена оказалась выше у женщин с хронической плацентарной недостаточностью – 5,5 (4,6– 6,2) г/л, тогда как у женщин без хронических нарушений функции плаценты средний уровень фибриногена был равен 4,8 (4,1–5,5) г/л (p = 0,001). У женщин контрольной группы концентрация фибриногена составила 5,2 (4,7–5,7) г/л и не имела статистически значимых различий по сравнению с его уровнем в подгруппе беременных с плацентарными нарушениями (p = 0,244). Из представленных в табл. 4 данных также следует, что у беременных с плацентарными нарушениями наблюдалось более высокое содержание Д-димеров, чем у женщин без хронической плацентарной недостаточности (520 (345–740) и 415 (315–543) нг/мл соответственно) (p = 0,004). Следует отметить, что концентрация Д-димеров у беременных кон-

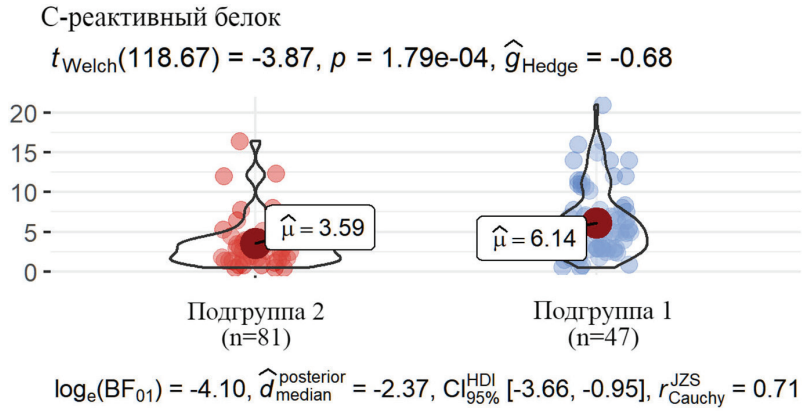


Рис. 2. Сравнительный анализ содержания С-реактивного белка у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 2. Comparative analysis of CRP concentration in the patients of the studied groups

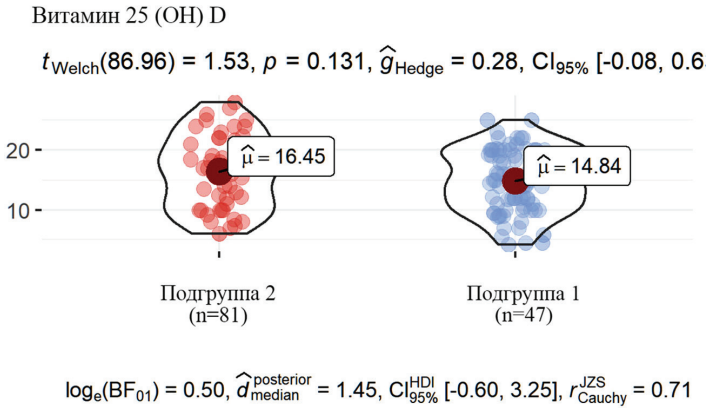


Рис. 3. Сравнительный анализ содержания витамина 25(OH)D у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 3. Comparative analysis of vitamin 25(OH)D concentration in the patients of the studied groups

трольной группы (399 (294–482) нг/мл) также имела статистически значимые различия по сравнению с их уровнем у женщин с хронической плацентарной недостаточностью основной группы ($p = 0{,}001$). В то же время в сравниваемых нами группах беременных не обнаружено статистически значимых различий по уровню АЧТВ и содержанию тромбоцитов.

Косвенным методом оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелия [21]. Для оценки воспалительного компонента в сосудистой стенке нами проведен анализ содержания С-реактивного протеина в исследуемых группах (рис. 2). Оценивая данные, полученные при обследовании женщин с плацентарными нарушениями, следует отметить, что среднее значение СРБ составило 6,1 (4–10,7) мг/л, превышая таковое у женщин без нарушений состояния плаценты – 3,6 (1,7–5) мг/л ($p < 0{,}001$) и у беременных контрольной группы – 3,4 (2,05–4,5) мг/л ($p < 0{,}001$), что можно объяснить наличием иммуновоспалительного механизма структурных и функциональных изменений при эндотелиальной дисфункции [21].

Проведенное исследование концентрации витамина 25(OH)D у всех обследованных нами беременных не выявило статистически значимых различий: средний его уровень в сыворотке крови у женщин с хронической плацентарной недостаточностью составил 14,8 (10,8–20,2) нг/мл, у беременных без плацентарных нарушений — 16,4 (10,5–20,4) нг/мл ($p = 0{,}131$, $U = 1213{,}0$) (рис. 3).

Содержание 25(OH)D в контрольной группе беременных женщин составило 15,5 (10,7–20,5) нг/мл и также не имело статистически значимых различий по сравнению с таковым у беременных женщин с плацентарным нарушениями ($p = 0{,}798$, $U = 1185{,}5$) и у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей без плацентарных нарушений ($p = 0{,}868$, $U = 2070{,}0$). При этом важно отметить, что у большей половины женщин обеих групп (85 (68 %) в основной группе и 40 (64,5 %) в контрольной) диагностирован дефицит витамина Д ($\chi^2 = 1{,}3$, $p = 0{,}25$). В проведенных ранее исследованиях дефицит витамина 25(OH)D у беременных рассматривался как фактор риска развития воспалительной реакции и дисфункции эндотелия через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, однако полученные результаты до сих пор остаются противоречивыми [11, 12].

Для изучения взаимосвязи между развитием плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и уровнем ангиогенных факторов, основных параметров свертывающей системы крови, нами применялась ранговая корреляция (табл. 5).

Согласно представленным в табл. 5 данным, имеется корреляция средней силы между концентрацией фактора роста эндотелия сосудов и развитием плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей (коэффициент корреляции 0,658, $p < 0{,}001$), а также умеренная положительная связь между концентрацией эндотелина и развитием хронической плацентарной недостаточности (коэффициент корреляции 0,492, $p < 0{,}001$). Корреляционные связи между развитием хронической плацентарной недостаточности и такими параметрами гемостаза, как фибриноген и Д-димеры, оказались слабыми (коэффициент корреляции 0,266, $p = 0{,}002$ и $p = 0{,}25$, $p = 0{,}003$ соответственно).

Таблица 5. **Ранговая корреляция содержания ангиогенных факторов, параметров гемостаза, белка острой фазы воспаления и развития плацентарных нарушений у беременных основной группы**

Table 5. **Rank correlation of the content of angiogenic factors, hemostasis parameters, protein of the acute phase of inflammation and the development of placental disorders in the pregnant women of the main group**

Показатель	Коэффициент корреляции (Spearman R)	Статистическая значимость различий
СЭФР, нг/мл	0,658	$p < 0{,}001$
Эндотелин, нг/мл	0,492	$p < 0{,}001$
СРБ, мг/л	0,375	$p < 0{,}001$
Фибриноген, г/л	0,266	$p = 0{,}002$
Д-димеры, пг/мл	0,256	$p = 0{,}003$

Для изучения влияния степени тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей на развитие плацентарных нарушений проанализированы изменения маркеров дисфункции эндотелия у беременных основной группы в зависимости от класса тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей (рис. 4).

Нами выявлены статистически значимые различия в содержании сосудисто-эндотелиального фактора роста (27,9 пг/мл) и эндотелина (6,6 пг/мл) у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и наличием признаков хронической венозной недостаточности, классифицируемых как С3 по системе CEAP, по сравнению с аналогичными показателями у беременных с С2 классом хронических заболеваний вен нижних конечностей ($p < 0{,}001$). Корреляционная связь между развитием хронической плацентарной недостаточности и клиническим классом хронических заболеваний вен нижних конечностей оказалась статистически значимой – выявлена корреляция средней силы (коэффициент корреляции 0,44, $p < 0{,}001$).

Учитывая патогенетическую связь повреждений сосудистого эндотелия со многими осложнениями беременности [2], для прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей исследуемые маркеры эндотелиальной дисфункции целесообразно применять в комбинации с другими прогностическими маркерами.

В связи с этим для моделирования вероятности возникновения хронических плацентарных нарушений нами был выбран подход, основанный на обобщенных линейных моделях с логистической функцией связи, включающий анализ нескольких потенциальных предикторов, характеризующих различные патогенетические звенья развития плацентарных нарушений. В результате отбора признаков методом максимального правдоподобия в модификации Lasso в модель включены наиболее значимые потенциальные предикторы: уровни фактора роста эндотелия сосудов, эндотелина-1, СРБ, фибриногена, Д-димеров, ИМТ, класс хронических заболеваний вен нижних конечностей по системе CEAP (рис. 5).

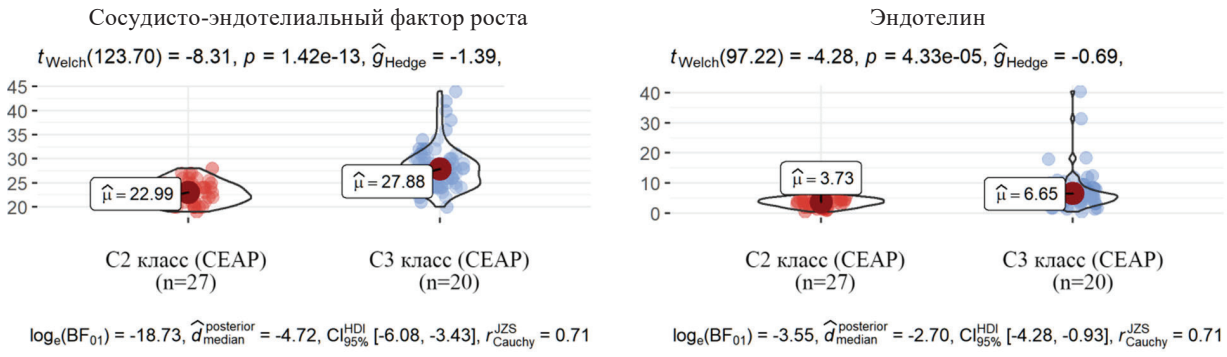


Рис. 4. Сравнительный анализ содержания маркеров дисфункции эндотелия у беременных основной группы в зависимости от класса тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей

Fig. 4. Comparative analysis of the content of endothelial dysfunction markers in the pregnant women of the main group depending on the severity class of chronic venous diseases of the lower extremities

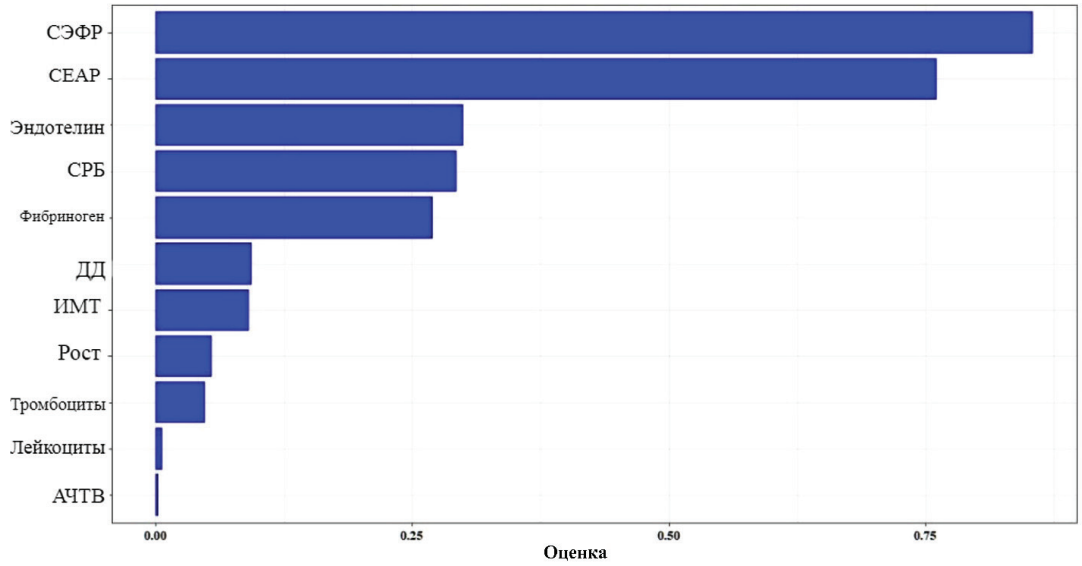


Рис. 5. Оценка релевантности выбранных параметров при моделировании вероятности развития хронических плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей

Fig. 5. Assessment of the relevance of the selected parameters in modeling the likelihood of developing chronic placental disorders in the pregnant women with varicose veins of the lower extremities

На основании анализа клинико-лабораторных признаков с помощью алгоритмов машинного обучения построена регрессионная модель, позволяющая оценить вероятность развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей. Согласно полученной модели, уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$P = (\varepsilon_i - 1) = E\varepsilon_i = g(x_i^T \beta),$$

где x_i – вектор анализов, β – оцениваемые коэффициенты, ε_i – наличие патологии у пациента *i*.

После построения математической модели для представления результатов нами применен ROC-анализ и определена вероятность развития плацентарных нарушений.

Графическое отображение ROC-кривой представлено на рис. 6.

Представленная ROC-кривая обладает хорошей дискриминационной способностью: AUC = 0,94 (0,842–0,956), чувствительность – 87,5 %, специфичность – 76,5 %, $p < 0{,}001$.

Для практической реализации полученной математической модели нами создано веб-приложение с графическим интерфейсом для интерактивного моделирования и визуализации стати-

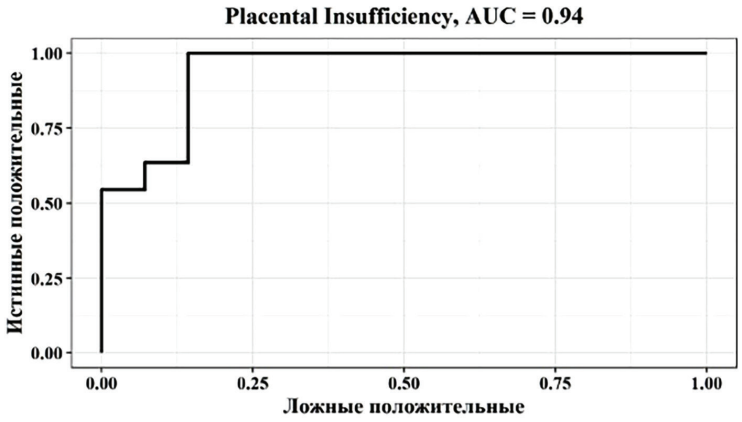


Рис. 6. ROC-анализ качества разработанной прогностической модели

Fig. 6. Performance of the cross-validation model to predict placental lesions

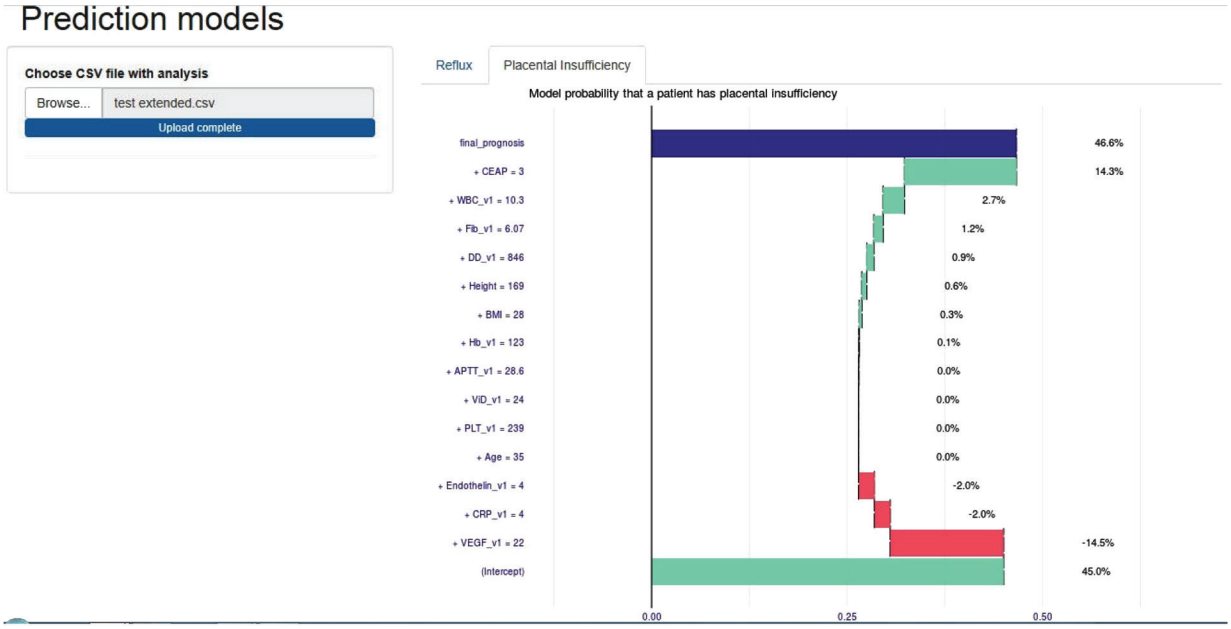


Рис. 7. Модель оценки вероятности развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей

Fig. 7. Prediction model of placental insufficiency in women with varicose veins

стических данных. Для определения вероятности развития хронических плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей необходимо ввести значения уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, С-реактивного белка, фибриногена, Д-димеров, определенных в сроке гестации 22–24 недели, в соответствующие ячейки файла для тестирования; указать класс хронических заболеваний вен по CEAP, а затем запустить приложение, воспользовавшись программной платформой Shiny [22] для расчета итогового показателя (рис. 7).

Результаты проведенного исследования позволяют патогенетически обосновать включение предикторов плацентарной недостаточности в комплекс диагностических мероприятий для повышения точности выявления указанного гестационного осложнения. Разработанная математическая модель рациональна, высокоинформативна и удобна для применения в клинической практике, а кроме того, позволяет своевременно решать задачу профилактики и ранней диагностики плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Заключение. Учитывая высокую частоту встречаемости плацентарной патологии среди беременных женщин, а также полиэтиологичность указанного акушерского осложнения и большое число факторов риска, своевременная диагностика и рациональная превентивная терапия приобретают первостепенное значение. Так, по результатам проведенного исследования, плацентарные нарушения занимают ведущее место в структуре гестационных осложнений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и выявляются у 36,7 % беременных.

Изменение значений показателей, предложенных нами для оценки функционального состояния плаценты, позволяет анализировать протекающие компенсаторно-приспособительные процессы в плаценте, а система обследования беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, включающая определение уровня маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции, показателей коагуляционного звена гемостаза в комплексе с классом тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей, позволяет повысить ее прогностическую эффективность.

Предложенное веб-приложение на основании математической модели может быть использовано в ежедневной медицинской практике на амбулаторном и стационарном этапах оказания акушерско-гинекологической помощи для определения предикторов развития плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Рябова, С. А. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / С. А. Рябова ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2017. – 28 с.

2. Тезиков, Ю. В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ю. В. Тезиков; Самарск. гос. мед. ун-т. – Самара, 2013. – 56 с.

3. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. García-Honduvilla [et al.] // Human Pathology [Electronic resource]. – 2018. – Vol. 77. – P. 45–53. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022

4. The association of second trimester biomarkers in amniotic fluid and fetal outcome / I. Sterpu [et al.] // J. Matern.-Fetal Neonat. Med. – 2019. – Vol. 32, N 21. – P. 3627–3632. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1469127

5. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / R. Romero [et al.] // J. Matern Fetal Neon Med. – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 9–23. https://doi.org/10.1080/14767050701830480

6. Никитина, А. М. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / А. М. Никитина ; Нац. мед.-хирург. центр имени Н. И. Пирогова. – М., 2014. – 114 с.

7. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency / M. Budzyń [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. e0191902. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902

8. Влияние кровотока в венах нижних конечностей на гемодинамические процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при различной стереофункциональной организации системы «мать–плацента–плод» / Т. Л. Боташева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 87.

9. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И. М. Ордиянец [и др.] // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. – 2012. – № 6. – С. 193–197.

10. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia / I. C. Weel [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 6. – P. e0157584. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584_

11. Barber, G. A. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review / G. A. Barber, C. D. Weller, S. J. Gibson // J. Adv. Nurs. – 2018. – Vol. 74, N 4. – P. 774–787. https://doi.org/10.1111/jan.13474

12. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy / E. V. Schulz [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 173. – P. 273–279. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.02.003_

13. Mosteller, F. Data analysis, including statistics / F. Mostelle, J. W. Tukey // Handbook of Social Psychology. – Addison-Wesley, 1968. – Vol. 2. – P. 80–203.

14. Friedman, J. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent / J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani // J. Stat. Software. – 2010. – Vol. 33, N 1. – P. 1–22. https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01

15. Hastie, T. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – New York : Springer-Verlag, 2009. – 745 p.

16. Smote: synthetic minority over-sampling technique / N. V. Chawla [et al.] // J. Art. Intel. Res. – 2002. – Vol. 16. – P. 321–357. https://doi.org/10.1613/jair.953

17. Цуканов, Ю. Т. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 84–90.

18. Clinical and genetic determinants of varicose veins / E. Fukaya [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, N 25. – P. 2869–2880. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035584

19. Li, Y. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies / Y. Li, J. Liu // Medicine. – 2020. – Vol. 99, N 7. – P. e18897. https://doi.org/10.1097/md.0000000000018897

20. Transfer and vascular effect of endothelin receptor antagonists in the human placenta / E. Hitzerd [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, N 3. – P. 877–884. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183

21. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum / E. Bränn [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9. – Art. 1863. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w

22. Shiny applications on the Web: R Studio, PBC [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.shinyapps.io. – Date of access: 12.03.2021.

References

1. Ryabova S. A. *Predictive and diagnostic significance of methods for assessing the fetus state in placental insufficiency.* Abstract of Ph. D. diss. Samara, 2017. 28 p. (in Russian).

2. Tezikov Yu. V. *Prediction, early diagnosis and prevention of severe forms of placental insufficien.* Abstract of Ph. D. diss. Samara, 2013. 56 p. (in Russian).

3. García-Honduvilla N., Ortega M. A., Asúnsolo Á., Álvarez-Rocha M. J., Romero B., De León-Luis J., Álvarez-Mon M., Buján J. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress. *Human Pathology*, 2018, vol. 77, pp. 45–53. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022

4. Sterpu I., Anfelter P., Wray S., Kaihola H., Åkerud H., Wiberg-Itzel E. The association of second trimester biomarkers in amniotic fluid and fetal outcome. *Journal* of *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2019, vol. 32, no. 21, pp. 3627–3632. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1469127

5. Romero R., Nien J. K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. [et al.]. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 9–23. https://doi.org/10.1080/14767050701830480

6. Nikitina A. M. *Endothelial dysfunction in the development of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2014. 114 p. (in Russian).

7. Budzyń M., IskraM., Turkiewicz W., Krasiński Z., Gryszczyńska B., Kasprzak M. P. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, p. e0191902. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902

8. Botasheva T. L., Rudova O. I., Gudz' E. B., Zheleznyakova E. V., Babayan K. T., Ganikovskaya Yu. V. Influence of blood flow in the veins of the lower extremities on hemodynamic processes in the uteroplacental-fetal complex with different stereofunctional organization of the "mother–placenta–fetus" system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2017, vol. 7, no. 89, p. 87 (in Russian).

9. Ordiyants I. M., Dzhabiev A. V., Dzhabieva A. A., Smirnova T. V. The second wave of cytotrophoblast invasion in pregnant women with complicated and normal pregnancy. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya Meditsina* [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Medicine series], 2012, no. 6, pp. 193–197 (in Russian).

10. Weel I. C., Baergen R. N., Romão-Veiga M., Borges V. T., Ribeiro V. R., Witkin S. S., Bannwart-Castro C., Peraçoli J. C., De Oliveira L., Peraçoli M. T. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 6, p. e0157584. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584

11. Barber G. A., Weller C. D., Gibson S. J. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 2018, vol. 74, no. 4, pp. 774–787. https://doi.org/10.1111/jan.13474

12. Schulz E. V., Cruze L., Wei W., Gehris J., Wagner C. L. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, vol. 173, pp. 273–279. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.02.003

13. Mosteller F., Tukey J. W. Data analysis, including statistics. *Handbook of Social Psychology.* Addison–Wesley, 1968, pp. 80–203.

14. Friedman J., Hastie T., Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*, 2010, vol. 33, no. 1, pp. 1–22. https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01

15. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction.* New York, Springer-Verlag, 2009. 745 p.

16. Chawla N. V., Bowyer K. W., Hall L. O., Kegelmeyer W. P. Smote: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 2002, vol. 16, pp. 321–357. https://doi.org/10.1613/jair.953

17. Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. Varicose veins of the lower extremities as a consequence of connective tissue dysplasia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery], 2004, vol. 10, no. 2, pp. 84–90 (in Russian).

18. Fukaya E., Flores A. M., Lindholm D., Gustafsson S., Zanetti D., Ingelsson E., Leeper N. J. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 25, pp. 2869–2880. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035584

19. Li Y., Liu J. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies. *Medicine*, 2020, vol. 99, no. 7, p. e18897. https://doi.org/10.1097/md.0000000000018897

20. Hitzerd E., Neuman R. I., Broekhuizen M., Simons S. H. P., Schoenmakers S., Reiss I. K. M., Koch B. C. P., van den Meiracker A. H., Versmissen J., Visser W., Danser A. H. J. Transfer and vascular effect of endothelin receptor antagonists in the human placenta. *Hypertension*, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 877–884. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183

21. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 1863, pp. 1–10. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w

22. *Shiny applications on the Web (2020): R Studio, PBC*. Available at: https://www.shinyapps.io (accessed 12.03.2021).

Информация об авторах

Можейко Людмила Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lfmozheiko@ gmail.com

Тихонович Евгения Валерьевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tihonovichev90@gmail.com

Information about the authors

Liudmila F. Mozhejko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Yauheniya V. Tsikhanovich – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tihonovichev90@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 617-089.844+615.076.9+59.084
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-340-350

Паступіў в рэдакцыю 03.11.2020
Received 03.11.2020

А. А. Бакуновіч[1], Ю. У. Ярашэнка[1], А. Ф. Радута[1], Е. В. Конанаў[2], В. У. Буко[1], А. А. Астроўскі[1]

[1]Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі, Гродна, Рэспубліка Беларусь
[2]Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Рэспубліка Беларусь

ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МАДЭЛЬ ДЛЯ АЦЭНКІ ГАТОЎНАСЦІ РАНАВАЙ ПАВЕРХНІ ДА ПРЫНЯЦЦЯ СКУРНЫХ ТРАНСПЛАНТАТАЎ

Анатацыя. Мэтай даследавання, выкананага на 65 пацуках пароды Вістар, было распрацаваць новую мадэль, каб высветліць, у якой ступені кверцэтын і нанакомплекс кверцэтын-2-гідраксіпрапіл-β-цыкладэкстрын, нанесеныя на рану, уплываюць на прыжыўляльнасць скурных аўтатрансплантатаў. Трансплантаты атрымлівалі з вушных ракавін жывёл, а іх прыжыўляльнасць ацэньвалі па ступені інгібіравання кантракцыі раны. Паказана, што апошняя залежыць ад плошчы трансплантатаў і часу, праз які яны былі размешчаны на ранавай паверхні пасля яе стварэння. Выяўлена, што кверцэтын пагаршае, а кверцэтын-2-гідраксіпрапіл-β-цыкладэкстрын не пагаршае здольнасць ранавай паверхні прымаць трансплантаты.

Ключавыя словы: кверцэтын, нанакомплекс кверцэтын-2-гідраксіпрапіл-β-цыкладэкстрын, паўнаслойная скурная рана, вушная ракавіна, аўтатрансплантацыя, кантракцыя раны

Для цытавання: Эксперыментальная мадэль для ацэнкі гатоўнасці ранавай паверхні да прыняцця скурных трансплантатаў / А. А. Бакуновіч [і інш.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 340–350. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-340-350

Aliaksei A. Bakunovich[1], Juliya V. Yarashenka[1], Elena F. Raduta[1], Evgeny V. Kononov[2], Vyacheslav U. Buko[1], Alexander A. Astrowski[1]

[1]Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
[2]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

EXPERIMENTAL MODEL FOR ASSESSING THE READINESS OF THE WOUND SURFACE TO ACCEPT SKIN GRAFTS

Abstract. The aim of the study, performed on 65 Wistar rats, was to develop a new model and, as an example, use it to identify the extent to which quercetin and the quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin nanocomplex, applied to the wound, affect the engraftment of skin autografts. Grafts were obtained from the ear shells of animals, and graft's survival rate was assessed by the degree of inhibition of wound contraction. It is shown that the latter depends on the area of grafts and the time after which they were located on the wound surface after its creation. It was shown that quercetin worsens, and quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin does not impair the ability of the wound surface to accept the graft.

Keywords: quercetin, nanocomplex quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, full-layer skin wound, auricle, autotransplantation, wound contraction

For citation: Bakunovich A. A., Yarashenka Y. V., Raduta E. F., Kononov E. V., Buko V. U., Astrowski A. A. Experimental model for assessing the readiness of the wound surface to accept skin grafts. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 340–350 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-340-350

Уводзіны. Поспех аўтатрансплантацыі (АТ), прызначанай забяспечыць закрыццё паўнаслойнага скурнага дэфекту (ПСД), залежыць ад стану рэцэптыўнага ложа (РЛ). На паверхні апошняга павінна прысутнічаць добра васкулярызаваная грануляцыйная тканка (ГТ), адсутнічаць ранавая інфекцыя [1, 2].

Паколькі ў клінічных умовах часта немагчыма адразу закрыць ПСД аўтатрансплантатамі (ТТ), даводзіцца рыхтаваць ранавую паверхню (РП). Аднак некаторыя раназагойвальныя рэчывы могуць негатыўна ўплываць на гатоўнасць РП да прыняцця ТТ [3]. Таксама бываюць сітуацыі, калі даводзіцца мяняць тактыку лячэння ран з кансерватыўнай (без АТ) на аператыўную (з АТ).

Прычынай гэтага можа быць хранічнае запаленне, складаная карціна ранавага працэсу, прамежкавы паміж вялікім і малым памер раны [4–6].

Раней у эксперыментах на лабараторных жывёлах было паказана, што кверцэтын (КВ) [7–11] і нанакомплекс кверцэтын-2-гідраксіпрапіл-β-цыкладэкстрын (КВЦД) [12, 13] маюць раназагойвальныя ўласцівасці. Але пры выкарыстанні дадзеных субстанцый на паверхні паўнаслойнай скурнай раны (ПСР) застаюцца часцінкі КВ, што абумоўлена малай распушчальнасцю гэтага рэчыва (0,3 мг/мл) [14]. Таму паўстала пытанне: наколькі гэтыя часцінкі могуць перашкаджаць прыжыўленню ТТ пры пераходзе ад кансерватыўнага лячэння да АТ?

Аднак нам не ўдалося знайсці інфармацыю пра мадэлі, неабходныя для высвятлення гэтага пытання. Некаторыя аўтары сцвярджаюць, што сёння не існуе нават крытэра, па якім можна было б ацаніць гатоўнасць РП да прыняцця ТТ, а тыя, якія выкарыстоўваюцца, з'яўляюцца недастаткова інфарматыўнымі [15].

Для ацэнкі гатоўнасці РП да прыняцця ТТ было вырашана выкарыстаць з'яву інгібіравання прыжылым ТТ ранавай кантракцыі – чым лепш РП прыгодна для прыняцця ТТ, тым лепш той прыжывае, а затым мацней інгібіруе кантракцыю. Таму ступень інгібіравання кантракцыі РП за кошт ТТ будзе сведчыць пра гатоўнасць РП да іх прыняцця.

У эксперыментальных даследаваннях на скуры ў якасці ТТ выкарыстоўваюцца эпідэрміс, расшчэплены і паўнаслойны скурны ласкут [5, 16–18], скурна-фасцыяльны ласкут [19]. Эпідэрміс і вельмі тонкі расшчэплены скураны ласкут слаба інгібіруюць кантракцыю, іншыя – моцна [20].

У якасці крыніцы атрымання ТТ намі была абраная вушная ракавіна пацука, пакрытая тонкай скурай. Апошнюю для эксперыментальных трансплантацыйных даследаванняў выкарыстоўвалі яшчэ Medawar і Billingham. Пры гэтым яны аддавалі перавагу чыста скурным ТТ, атрыманым з вушных ракавін (СВТ) [21–23].

У сучаснай навуковай літаратуры таксама ёсць звесткі аб выкарыстанні СВТ, але з захаваным храстковым пластом (ХП), які выконвае функцыю механічнай апоры. Такія мадэлі карыстаюцца асаблівай папулярнасцю ў імунолагаў [24–28]. Некаторыя аўтары не агаворваюць выдаленне ХП, але прыводзяць у публікацыях фатаграфіі гісталагічных прэпаратаў з ХП [29, 30]. Мы таксама лічым, што пласт храстковых клетак, які прысутнічае ў ТТ, дапамагае атрымліваць ТТ неабходнага памеру і формы, не дае ім зморшчвацца на РП, дазваляе дакладна ідэнтыфікаваць мяжу паміж ТТ і РЛ на гісталагічных прэпаратах.

Мэта дадзенага даследавання – распрацоўка мадэлі для ацэнкі гатоўнасці ранавай паверхні к прыняццю скурнага трансплантата, атрыманага з вушных ракавін, і высвятленне з яе дапамогай, у якой ступені часцінкі кверцэтыну на паверхні паўнаслойнай скурнай раны могуць перашкаджаць прыняццю аўтатрансплантата.

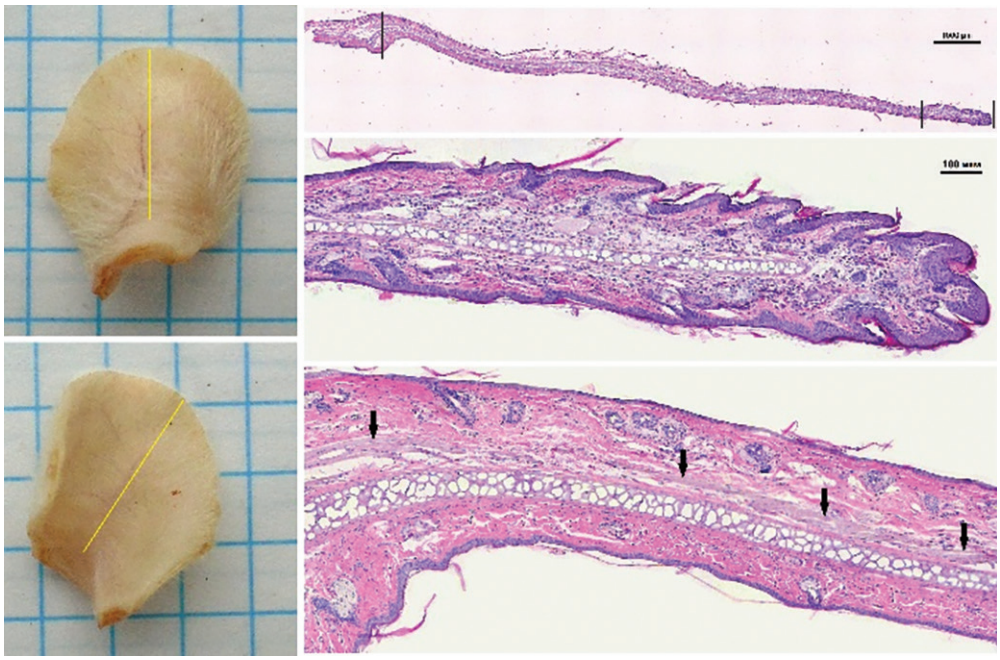
Матэрыялы і метады даследавання. У даследаванні было выкарыстана 65 пацукоў-самак пароды Wistar масай 200–300 г. Усе маніпуляцыі з жывёламі былі выкананы пад глыбокім эфірным наркозам, у адпаведнасці з ДАСТ 33215-2014, ДАСТ 33216-2014, а таксама ТКП 125-2008 (02040) «Належная лабараторная практыка».

Даследаванне было выканана ў 4 серыі.

У жывёл першай серыі (n = 9) вывучалі механічныя ўласцівасці і гісталагічную будову інтактнай вушной ракавіны і двух атрыманых з яе ласкутоў (са скурай вонкавай і ўнутранай паверхні). Тканкі фіксавалі ў сумесі фармалін–спірт–воцатная кіслата, прамывалі, абязводжвалі і залівалі ў парафін. Рабілі вертыкальныя зрэзы таўшчынёй 5 мкм уздоўж лініі, пазначанай на мал. 1. Іх афарбоўвалі гематаксілінам і эазінам. Прэпараты вывучалі і фатаграфавалі, выкарыстоўваючы мікраскоп Leica DM6 B.

У жывёл другой серыі (n = 20) вывучалі інгібіраванне кантракцыі раны (ІКР) ва ўмовах пераносу ТТ рознай плошчы на РП.

Для стварэння механічнай ПСР ва ўсіх жывёл у міжлапатачнай вобласці выдалялі поўсць, скуру прамывалі і высушвалі. У міжлапатачнай вобласці да скуры 8 швамі падшывалі ахоўную камеру круглай формы, зробленую з інэртнай пластмасы, з унутраным дыяметрам 19 мм (мал. 2). На скуры ўнутры яе выразалі паўнаслойны скурны ласкут (да падскурнай клятчаткі) плошчай 100 мм^2. Пры гэтым з-за сілы нацяжэння, дзеючай унутры скуры, ствараласа ПСР плошчай каля



Мал. 1. Выгляд адрэзаных вушных ракавін пацука: злева уверсе – звонку, злева унізе – знутры; справа – на папярочным гісталагічным зрэзе (ідзе уздоўж жоўтай лініі, паказанай злева): уверсе – пры малым павелічэнні, унізе – пры большым павелічэнні (верхняе фота). Скура ўнутранай паверхні (знізу) і ХП вушной ракавіны маюць блізкую будову на ўсім працяжэнні ракавіны – ад яе кончыка да аснавання. Пад скурай вонкавай паверхні органа (зверху) знаходзяцца цягліцы (паказаны стрэлкамі)

Fig. 1. View of the severed rat auricles: top left – outside, bottom left – inside; right – on the transverse histological section (it goes along the yellow line indicated on the left): top – at low magnification, bottom – at higher magnification (top photo). The skin of the inner surface (below) and the cartilage layer of the auricle have the same structure along the whole length of the shell – from its tip to the base. Under the skin of the outer surface of the organ (top) there are the muscles (shown by the arrows)

120–150 мм^2. На раны накладвалі 4 марлевыя дыскі, на якія наносілі 200 мкл фізраствору, і марлевы тампон. Камеру прыкрывалі крышачкай (мал. 2).

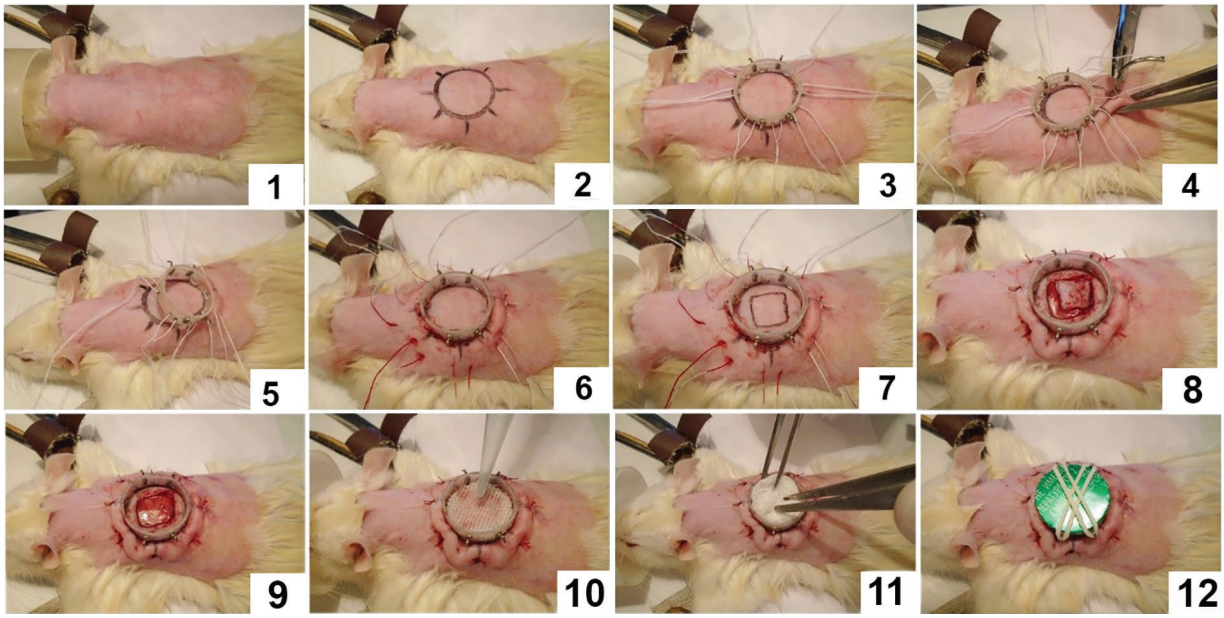
Перавязкі рабілі кожныя суткі да поўнага загойвання раны (час наступлення поўнай эпідэрмізацыі) пад эфірным наркозам. Вобласць раны фатаграфавалі (выкарыстоўвалі лічбавы фотаапарат Cyber shot DSC W800, Sony, 20.1 megapixels).

Праз 2 сут з моманту стварэння раны падрыхтаваныя ТТ былі пасаджаны на РП. Пры гэтым нажніцамі ў пацука забіралі адну з вушных ракавін, з якой шляхам расшчаплення атрымлівалі ўнутраны ласкут скуры, з якога ў сваю чаргу атрымлівалі квадратны ласкут плошчай 100 мм^2. Апошні дзялілі на 9 квадратных кавалкаў плошчай па 11 мм^2. Атрыманыя ТТ часова размяшчалі на кроплі фізраствору.

У залежнасці ад колькасці перасаджаных ТТ жывёлы дадзенай серыі былі падзелены на 4 групы: у першай кантрольнай групе (n = 6) АТ не рабілася, хаця вушныя ракавіны таксама забіралі; у другой групе (n = 5) на рану клалі адзін ТТ плошчай ($S_т$) 11 мм^2; у трэцяй (n = 4) – тры ТТ ($S_т$ = 33 мм^2); у чацвёртай (n = 5) – 9 ТТ ($S_т$ = 100 мм^2).

Пасля АТ на працягу 17 сут праводзілі штодзённыя перавязкі з фатаграфаваннем РП (паколькі у кантрольных жывёл за гэты час, як правіла, завяршалася поўная эпідэрмізацыя РП). Апошні раз вобласць былой раны фатаграфавалі праз 100 сут пасля АТ.

Вынікі загойвання ран ацэньвалі метадам фотапланіметрыі. У кожнай жывёлы з дапамогай праграмы ImageJ вымяралі (у пікселях) плошчу вобласці, абмежаванай ніжнім краем унутранай сценкі камеры ($S_к$), а таксама плошчу раны ($S_р$, пікс), якую вызначалі па лініі, якая праходзіла паміж краем інтактнай скуры і РП (альбо ТТ). Абсалютнае значэнне $S_р$ вылічалі па формуле $S_р$ (мм^2) = $S_р$ (пікс)·π·9,5^2/$S_к$.



Мал. 2. Асноўныя этапы мадэлявання раны: *1* – пацук знаходзіцца на аперацыйным століку пад уздзеяннем эфірнага наркозу, у міжлапатачнай вобласці поўсць выдалена; *2* – нанесена метка для фіксацыі камеры; *3* – камера гатовая да падшывання; *4* – накладанне першага шва; *5* – камера зафіксавана адным швом; *6* – накладанне астатніх швоў без іх завязвання; *7* – у цэнтры камеры нанесена метка для выразання паўнаслойнага скурнага ласкута; *8* – падрэзаны ласкут ляжыць на РП, усе швы завязаныя; *9* – скурны ласкут выдалены; *10* – рана закрыта марлевымі дыскамі, наносіцца фізраствор; *11* – накладаецца марлевы тампон; *12* – крышачка зафіксавана гумкамі

Fig. 2. Main stages of the wound modeling: *1* – the rat is on the operating table under the influence of ether anesthesia; the interscapular region, the wool is removed; *2* – the place in the interscapular region is marked for fixing camera; *3* – the camera is ready for stitching; *4* – putting the first suture; *5* – the camera is fixed with one suture; *6* – putting the rest of the sutures without tying them; *7* – to the center of the chamber the place is marked for cutting a full-thickness skin graft; *8* – the cut graft lies on the wound surface, all the sutures are tied; *9* – the skin graft is removed; *10* – the wound closed with gauze discs, saline is applied; *11* – the gauze swab is applied; *12* – the cap is fixed with elastic bands

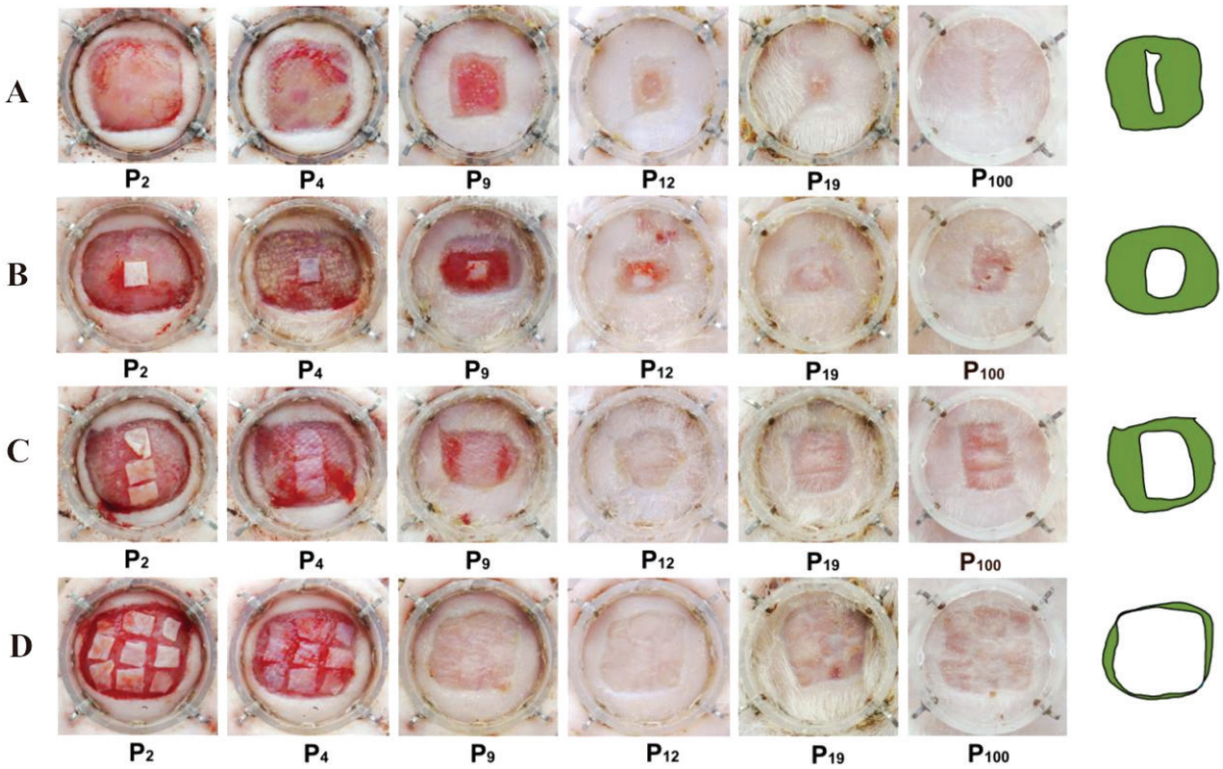
Статыстычную апрацоўку праводзілі ў праграме GraphPad Prism 8, даставернасць адрозненняў ацэньвалі па няпарным *t*-тэсце. Выбаркі правяралі на нармальнасць пры дапамозе крытэрыя Шапіра–Уілка і крытэрыя Калмагорава–Смірнова з папраўкай Лілліефорса.

У трэцяй серыі (n = 21) вывучалі ІКР ва ўмовах размяшчэння ТТ на РП праз розны час пасля яе стварэння. Для гэтага ТТ (9 шт. агульнай плошчай 100 мм^2) пераносілі на ПСР альбо адразу пасля яе стварэння (n = 6), альбо праз 2, 4 і 6 сут (па 5 пацукоў на кожны час). ІКР ацэньвалі праз 17 сут пасля АТ.

Праз 60 сут у 5 жывёл забіралі тканкі для гісталагічнага даследавання, якое выконвалі так, як апісана ў першай серыі.

У чацвёртай серыі (n = 15, па 5 шт. у трох групах) даследавалі інгібіраванне кантракцыі ПСР, якую 3 сут перад АТ пакрывалі марлечкамі, на якія ў сваю чаргу наносілі па 200 мкл альбо фізраствора (кантрольная група), альбо субстанцыю КВ у фізрастворы, альбо суспензію нанакомплекса КВЦД. Растворы рыхтавалі па апісанай Savic з сааўт. [31] методыцы ў мадыфікацыі, прыведзенай у рабоце [13]. Затым была выканана АТ 9 ТТ агульнай плошчай 100 мм^2. ІКР таксама ацэньвалі праз 17 сут пасля АТ.

Вынікі і іх абмеркаванне. У *першай серыі даследаванняў* было выяўлена, што будова вушной ракавіны заснавана на механічных уласцівасцях ХП (гл. мал. 1), які вызначае яе памер і форму. Скура на знешняй паверхні вушной ракавіны тонкая, з вытворнымі эпідэрміса (валасянымі фалікуламі, сальнымі залозамі). Але яе таўшчыня ад кончыка вушной ракавіны да яе аснавання некалькі павялічваецца. Акрамя таго, пад гэтай скурай знаходзяцца шкілетныя цягліцы, якія забяспечваюць рух вушной ракавіны, і большая ці меншая колькасць адзіпацытаў. У сваю чаргу ўнутраны пласт скуры вушной ракавіны больш тонкі і аднастайны па сваёй таўшчыні, не мае цягліц,



Мал. 3. Прыклады загойвання ран у жывёл з рознай плошчай ТТ: *A* (па гарызанталі) – у аднаго з пацукоў першай кантрольнай групы (АТ не рабілі), *B* – у другой групе (на РП пераносілі ТТ плошчай 11 мм^2), *C* – у трэцяй групе (ТТ агульнай плошчай 33 мм^2), *D* – у чацвёртай групе (перасаджвалі ТТ агульнай плошчай 100 мм^2). Р – рана, лічбы – суткі пасля стварэння ПСД. Справа схематычна зялёным колерам пазначана зыходная плошча раны, белым – плошча знутры ад края інтактнай скуры праз 100 сут пасля стварэння ПСД. Бачна, што чым больш прыжылося ТТ, тым больш было ІКР

Fig. 3. Examples of wound healing in animals with different graft areas: *A* – horizontal-wound surface healing in one rat of the first control group (no transplantation was performed), *B* – the example of healing in the second group (11 mm^2 grafts were transplanted to the wound surface), *C* – the third group (grafts with a total area of 33 mm^2), *D* – the fourth group (transplants with a total area of 100 mm^2 were transplanted). P – the wound, numbers – the days after the creation of a full-thickness skin wound. On the right, the initial area of the wound is indicated schematically in green and the area inside, which is in white colour, indicates the edge of the intact skin 100 days after the creation of a full-thickness skin wound. It can be seen that the better went engraftment, the greater was the inhibition of wound contraction

у ім мала адзіпацытаў, а дэрма гэтай скуры шчыльна звязана з фібрознай капсулай, якая пакрывае ХП (мал. 1).

Апошняе тлумачыць, чаму пры механічным расслаенні вушной ракавіны на два пласты большасць частак ХП, як правіла, застаецца на скуры ўнутранай паверхні вушной ракавіны.

Прыклад загойвання ран у жывёл *другой серыі* паданы на мал. 3. Бачна, што ТТ большай агульнай плошчы, перанесеныя на РП, выклікалі і большую ступень ІКР.

Вынікі дадзенай серыі даследавання ў графічным выглядзе паданы на мал. 4. Бачна, што праз 17 і 100 сут з часу стварэння ПСР адносная $S_р$ (у адпаведны час адносна $S_р$ праз 2 сут пасля стварэння ПСД) ва ўсіх жывёл, якім на РП трансплантавалі ТТ, аказалася дакладна статыстычна большай у параўнанні з адноснай $S_р$ у кантрольных жывёл. Прычым чым большай была плошча ТТ, тым большай была і ступень ІКР.

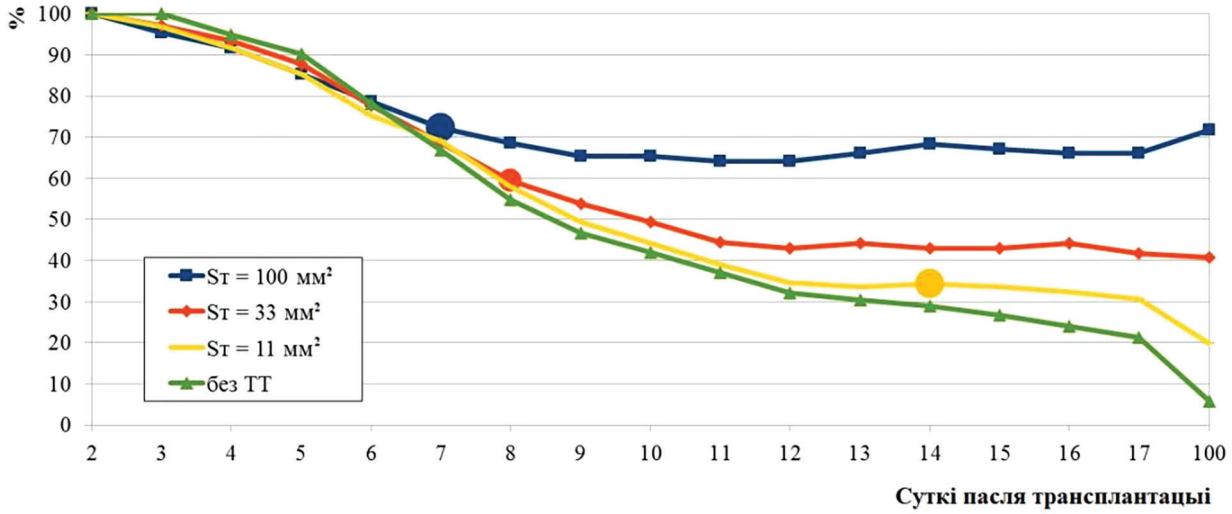
Так, праз 17 сут з часу АТ адносная $S_р$ у жывёл з ТТ статыстычна даставерна адрознівалася ад $S_р$ у кантрольнай групе: у групе з $S_т$ = 11 мм^2 адносная $S_р$ была большай на 35,9 % (p = 0,0062); у групе з $S_т$ = 33 мм^2 – на 78,2 % (p < 0,0001); у групе з $S_т$ = 100 мм^2 – у 2,6 раза (p < 0,0001). Праз 100 сут з часу АТ адносная $S_р$ у жывёл эксперыментальных груп з ТТ статыстычна дакладна адрознівалася ад адпаведнага кантроля: у групе з $S_т$ = 11 мм^2 адносная $S_р$ была больш у 3,4 раза (p = 0,0001), у групе з $S_т$ = 33 мм^2 – у 7 раз (p < 0,0001), у групе з $S_т$ = 100 мм^2 – у 12,4 раза (p < 0,0001).

Мал. 4. Сярэднія $S_р$ у групах жывёл з рознай $S_т$ праз 17 сут (чорныя слупкі) і 100 сут (белыя слупкі) з часу АТ адносна $S_р$ праз 2 сут пасля стварэння ПСД. Статыстычная дакладнасць пры параўнанні з адпаведнай па часе кантрольнай групай без ТТ. ** – $p < 0{,}01$; *** – $p < 0{,}001$

Fig. 4. Average wound areas in the groups of animals with different graft areas after 17 days (black bars) and 100 days (white bars) from the time of autotransplantation relative to $S_р$ 2 days after the creation of a full-layer skin wound. Statistical significance when compared with the corresponding time-based control group without transplants. ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$

Варта адзначыць, што ў інтэрвале часу паміж 17-мі і 100-мі суткамі пасля АТ плошча $S_р$ істотна паменшылася ў жывёл кантрольнай групы, менш істотна – у групах з адным ці трыма ТТ. Гэта абумоўлена ператварэннем ужо пад эпідэрмісам грануляцыйнай тканкі ў рубцовую, што суправаджалася працягам кантракцыі раны. Аднак у жывёл, якім перасаджвалі 9 ТТ, адносная $S_р$ у тым жа інтэрвале часу павялічылася. Гэта адбылося, верагодна, з-за таго, што тут грануляцыйнай тканкі было мала, затое з узростам у жывёл адбылося павелічэнне памераў цела, з-за чаго выросла скура і разам з ёй плошча былой раны, пакрытая ТТ.

Дынаміка пасуткавых змен $S_р$ у жывёл другой серыі паказана на мал. 5. Бачны даставерныя адрозненні $S_р$ у жывёл з ТТ у параўнанні з кантрольнай групай (пасля стварэння ПСД): у групе

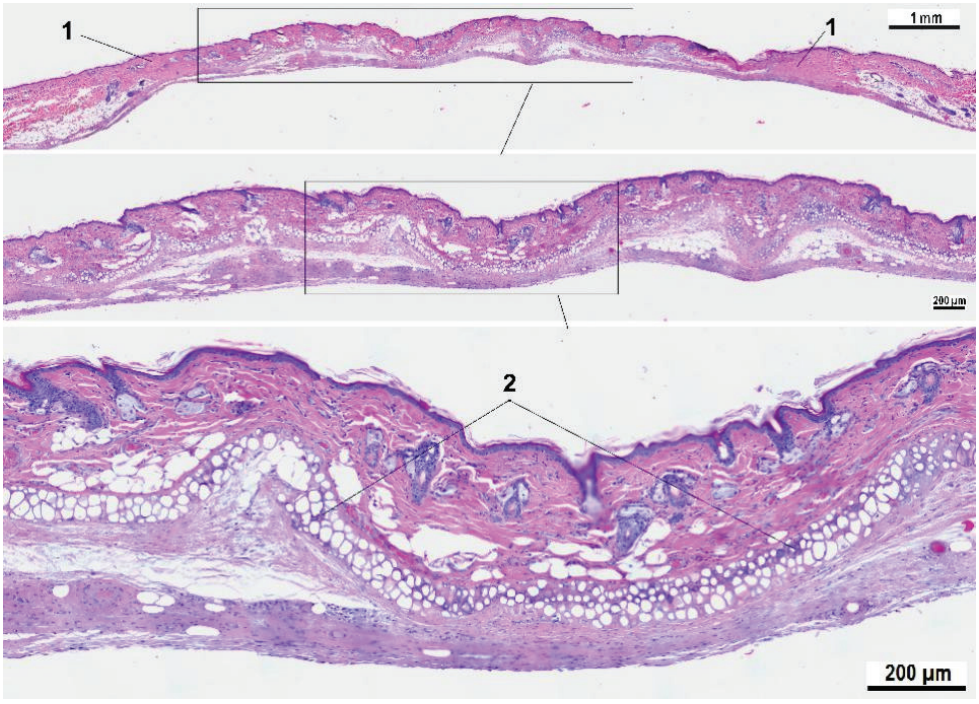


Мал. 5. Уплыў $S_т$ на дынаміку кантракцыі раны. Круглымі меткамі пазначаны суткі, на якія $S_р$ становіцца статыстычна дакладнай ($p < 0{,}05$) адносна кантрольнай групы (без ТТ)

Fig. 5. Effect of the graft area on the dynamics of wound contraction. Round markers indicate the day on which the difference in the area of the wound becomes statistically significant ($p < 0.05$) relative to the control group-without grafts

Мал. 6. Сярэднія значэнні адноснай $S_р$ у групах жывёл праз 17 сут пасля АТ, выкананай у розны час пасля стварэння ПСД. ТТ, перанесеныя на РП праз 6 сут пасля стварэння раны, не здолелі ў поўнай меры інгібіраваць яе кантракцыю. ** – статыстычна пэўныя адрозненні ($p < 0{,}01$) адносна ўсіх груп

Fig. 6. Average values of the relative area of wounds in the groups of animals 17 days after autotransplantation performed at different times after the creation of a full-thickness skin wound. Grafts transferred to the wound surface 6 days after the wound was created were not able to fully inhibit wound contraction.
** – statistically significant differences ($p < 0.01$) relative to all groups



Мал. 7. Вертыкальны зрэз у вобласці размяшчэння ТТ у адной з жывёл з паспяховай АТ: *1* – інтактная скура рэцэптыўнага ложа з вытворнымі эпідэрміса вакол былой раны з ТТ; *2* – ХП, які дадаткова пазначае ТТ. ТТ знаходзяцца ў цэнтры, па краях ад іх участкі інтактнай скуры, дзе валасяныя фалікулы накіраваны да цэнтра раны (паколькі тканкі былі ўзяты ўпоперак цела пацука)

Fig. 7. Vertical cross-section from the area of graft placement in one of the animals with successful autotransplantation:
1 – the intact skin of the receptive bed with epidermis derivatives around the former wound with grafts;
2 – the cartilage layer, which additionally indicates grafts. The grafts are located in the center, along the edges of them there are the areas of intact skin, where the hair follicles are directed to the center of the wound (since the tissue was taken across the body of the rat)

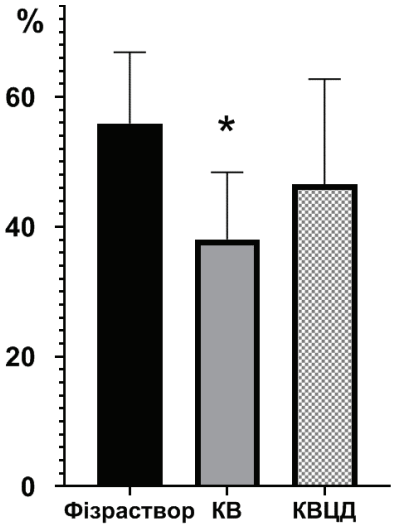
з $S_т$ = 11 мм^2 – праз 14 сут; у групе з $S_т$ = 33 мм^2 – праз 8; у групе з $S_т$ = 100 мм^2 – праз 7 сут. Такім чынам, чым большай была $S_т$, тым раней пачыналася ІКР.

У *трэцяй серыі* даследаванняў было выяўлена, што ступень ІКР скурнымі аўтатрансплантатамі ў інтэрвале часу 0–4 сут істотна не залежала ад таго, калі канкрэтна ў межах дадзенага інтэрвалу былі перасаджаны ТТ (мал. 6). Аднак калі ТТ былі перанесены на РП праз 6 сут пасля яе стварэння, то ТТ не змаглі ў поўнай меры праявіць свой інгібіруючы эфект – $S_р$ была даставерна меншай, чым у больш ранніх тэрміны АТ.

Такім чынам, калі неабходна максімальна выкарыстаць інгібіруючы эфект ТТ з мэтай ацэнкі ўплыву на РП розных чыннікаў, варта ўздзейнічаць на яе на працягу першых 3 (максімум 4) сут пасля стварэння ПСД.

Пры гісталагічным даследаванні тканак у вобласці былой раны праз 2 мес. пасля АТ добра выяўляюцца ТТ, вакол якіх знаходзяцца ўчасткі інтактнай скуры (мал. 7). Дэрма у іх у 2–3 разы меншай таўшчыні і пад ёй знаходзіцца ХП. У адрозненне ад участкаў з грануляцыйнай тканкай, у дэрме ТТ прысутнічаюць вытворныя эпідэрміса – валасяныя фалікулы і сальныя залозы (мал. 7).

У *чацвёртай серыі* было выяўлена, што ўздзеянне КВ на паверхню ПСД на працягу 3 сут пасля яе стварэння пагаршала прыжыўленне ТТ (паколькі іх здольнасць да ІКР памяншалася), а аналагічнае ўздзеянне КВЦД – не пагаршала (мал. 8). Верагодна, апошняе абумоўлена тым, што цыкладэкстрын, як вядома, істотна павялічвае распушчальнасць КВ.



Мал. 8. Сярэднія адносныя $S_р$ у групах жывёл, у якіх перад АТ на ПР уздзейнічаў фізраствор, КВ альбо КВЦД, праз 17 сут пасля АТ. * – $p < 0{,}05$

Fig. 8. Average relative wound areas 17 days after autotransplantation in the groups of animals whose wound surface was exposed to saline, quercetin or quercetin-2-hydroxypropil-b-cyclodextrine before autotransplantation. * – $p < 0.05$

Заключэнне. Такім чынам, паказана, што з вушной ракавіны лабараторных пацукоў пароды Вістар можна атрымліваць СВТ плошчай ад 11 да 100 мм^2. Для АТ лепш выкарыстоўваць СВТ з унутранай паверхні вушной ракавіны, паколькі ён мае ў сваім складзе паўнаслойную, тонкую дэрму, роўнаю па таўшчыні валасяным фалікулам і сальным залозам. Глыбей СВТ захоўвае ХП, які пасля АТ можа выконваць функцыю біялагічнай меткі для ТТ.

Пацверджана здольнасць СВТ пасля прыжыўлення на РП інгібіраваць кантракцыю раны. Пры гэтым выяўлена, што для ацэнкі такога эфекта дастаткова вызначаць адносную $S_р$ ужо праз 17 сут пасля АТ і што ступень такога інгібіравання прапарцыйна плошчы перанесеных ТТ і эфектыўнасці іх прыжыўлення. Дадзены феномен можа быць выкарыстаны для выяўлення ступені падрыхтаванасці РП да прыняцця ТТ.

Паказана, што для выяўлення найбольшага інгібіруючага кантракцыю патэнцыялу АТ павінна быць выканана ва ўмовах выкарыстанай мадэлі не пазней як праз 3 (максімум 4) сут пасля сварэння РП.

У даследаванні ўпершыню паказана, што часцінкі КВ, якія могуць заставацца на РП пасля ўздзеяння на яе субстанцыі КВ, у пэўнай ступені пагаршаюць, а пасля ўздзеяння субстанцыі КВЦД не пагаршаюць здольнасць РП прымаць ТТ.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Падзяка. Праца была выканана пры фінансавай падтрымцы Беларускага рэспубліканскага фонду фундаментальных даследаванняў (БРФФД, дагавор №М19М-145, № гос. рэгістрацыі 20.191.840).

Acknowledgements. The work was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (BRFFD, contract No. M19M-145, No. state registration 20.191.840).

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Falanga, V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds / V. Falanga // Wound Repair and Regeneration. – 2000. – Vol. 8, N 5. – P. 347–352. https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2000.00347.x

2. Золтан, Я. Пересадка кожи : пер. с венг. / Я. Золтан. – Будапешт : Акад. наук Венгрии, 1984. – 304 с.

3. Максименя, Г. Г. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для обработки ран / Г. Г. Максименя // Воен. медицина. – 2014. – № 2. – С. 105–114.

4. Nurses' and surgeons' views and experiences of surgical wounds healing by secondary intention: a qualitative study / D. McCaughan [et al.] // J. Clin. Nursing. – 2020. – Vol. 29, N 13–14. – P. 2557–2571. https://doi.org/10.1111/jocn.15279

5. Липатов, К. В. Значение аутотрансплантации расщепленной кожи в гнойной хирургии / К. В. Липатов, Е. А. Комарова // Трансплантология. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 5–9.

6. Об утверждении клинического протокола лечения глубоких ожогов кожи методом трансплантации [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохр. Респ. Беларусь, 24 марта 2011 г., № 293 // Аналитическая правовая система Бизнес-Инфо. – Режим доступа: http://bii.by/tx.dll?d=226257. – Дата доступа: 22.07.2020.

7. Ambika, A. P. Wound healing activity of plants from the Convolvulaceae family. Advances in wound care / A. P. Ambika, S. N. Nair // Adv. Wound Care. – 2019. – Vol. 1, N 1. – P. 28–37. https://doi.org/10.1089/wound.2017.0781

8. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes / B. Beken [et al.] // Adv. Wound Care. – 2020. – Vol. 33, N 2. – P. 69–79. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1137

9. Doersch, K. M. The impact of Quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression / K. M. Doersch, M. K. Newell-Rogers // Exp. Biol. Med. – 2017. – Vol. 242, N 14. – P. 1424–1431. https://doi.org/10.1177/1535370217712961

10. Nayak, S. B. Wound-healing potential of oil of Hypercium perforatum in excision wounds of male sprague dawley rats / S. B. Nayak, K. Isik, J. R. Marshall // Adv. Wound Care. – 2017. – Vol. 6, N 12. – P. 401–406. https://doi.org/10.1089/wound.2017.0746

11. Pereira, R. F. Traditional therapies for skin wound healing / R. F. Pereira, P. J. Bártolo // Adv. Wound Care. – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 208–229. https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506

12. Ранозаживляющие и иммуномодулирующие свойство нанокомплекса кверцетина с гидроксипропил-β-циклодекстрином / А. А. Бакунович [и др.] // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 15–16 мая 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, 2018. – С. 10–12.

13. Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэкстрынам на загойванне апёкавых ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [і інш.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2019. – № 4. – С. 410–423.

14. Kaur, H. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols / H. Kaur, G. Kaur // J. Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–14. https://doi.org/10.1155/2014/180845

15. Евтеев, А. А. Неудачи аутодермопластики / А. А. Евтеев, Ю. И. Тюрников. – М : ООО «РА ИЛЬФ», 2011. – 159 с.

16. Biologic and synthetic skin substitutes : an overview / A. S. Halim [et al.] // Indian J. Plast. Surg. – 2010. – N 43. – P. 23–28. https://doi.org/10.4103/0970-0358.70712

17. Островский, А. А. Развитие межфолликулярного эпидермиса на поверхности коллагенового каркаса дермы в эксперименте / А. А. Островский, В. О. Шатрова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – № 5. – С. 542–545.

18. Островский, А. А. Развитие межфолликулярного эпидермиса крыс после аутотрансплантации / А. А. Островский, О. И. Лэвэ, В. О. Шатрова // Морфология. – 1992. – № 6. – С. 105–112.

19. Состояние сосудистого русла в свободном реваскуляризируемом паховом лоскуте под воздействием различных форм экстракта иловой сульфидной грязи в эксперименте / И. С. Малиновская [и др]. // Сибир. мед. журн. – 2008. – № 4–2. – С. 46–50.

20. Autologous graft thickness affects scar contraction and quality in a porcine excisional wound model / R. K. Chan [et al.] // Plast. Reconstruct. Surg. – Global Open. – 2015. – Vol. 3, N 7. – P. e468. https://doi.org/10.1097/gox.0000000000000426

21. Barker, C. F. The lymphatic status of hamster cheek pouch tissue in relation to its properties as a graft and as a graft site / C. F. Barker, R. E. Billingham // J. Exp. Med. – 1971. – Vol. 133, N 3. – P. 620–639. https://doi.org/10.1084/jem.133.3.620

22. Billingham, R. E. The technique of free skin grafting in mammals / R. E. Billingham, P. B. Medawar // J. Exp. Biol. – 1951. – Vol. 28, N 3. – P. 385–402. https://doi.org/10.1242/jeb.28.3.385

23. Billingham, R. F. The freezing, drying, and storage of mammalian skin / R. F. Billingham, P. B. Medawar // J. Exp. Biol. – 1952. – Vol. 29, N 3. – P. 454–468. https://doi.org/10.1242/jeb.29.3.454

24. IFN-dictates allograft fate via opposing effects on the graft and on recipient CD8 T cell responses / S. M. Coley [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 182, N 1. – P. 225–233. https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.225

25. Anti-CD40 monoclonal antibody synergizes with CTLA4-Ig in promoting long-term graft survival in murine models of transplantation / C. R. Gilson [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183, N 3. – P. 1625–1635. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900339

26. Impaired antigen presentation and effectiveness of combined active/passive immunotherapy for epithelial tumors / K. Matsumoto [et al.] // J. Nat. Cancer Institute. – 2004. – Vol. 96, N 21. – P. 1611–1619. https://doi.org/10.1093/jnci/djh301

27. Secretion of IFN- but not IL-17 by CD1d-restricted NKT cells enhances rejection of skin grafts expressing epithelial cell-derived antigen / S. R. Mattarollo [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, N 10. – P. 5663–5669. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903730

28. A new method for skin grafting in murine model / M. Pakyari [et al.] // Wound Repair Regeneration. – 2016. – Vol. 24, N 4. – P. 695–704. https://doi.org/10.1111/wrr.12445

29. *In vivo* platelet-endothelial cell interactions in response to major histocompatibility complex alloantibody / C. N. Morrell [et al.] // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102, N 7. – P. 777–785. https://doi.org/10.1161/circresaha.107.170332

30. Platelets contribute to allograft rejection through glutamate receptor signaling / A. F. Swaim [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185, N 11. – P. 6999–7006. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000929

31. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)-β-cyclodextrin / I. M. Savic [et al.]// J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2015. – Vol. 82, N 3–4. – P. 383–394. https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4

References

1. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2000, vol. 8, no. 5, pp. 347–352. https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2000.00347.x

2. Zoltan Y. A. *Skin grafting: translated from Hungarian*. Budapesht, Hungarian Academy of Sciences, 1984. 304 p. (in Russian).

3. Maksimenya G. G. Clinico-pharmacological characteristics of drugs for wound treatment. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2014, no. 2, pp. 105–114 (in Russian).

4. McCaughan D., Sheard L., Cullum N., Dumville J., Chetter I. Nurses' and surgeons' views and experiences of surgical wounds healing by secondary intention: A qualitative study. *Journal of Clinical Nursing*, 2020, vol. 29, no. 13–14, pp. 2557–2571. https://doi.org/10.1111/jocn.15279

5. Lipatov K. V., Komarova K. V. Significance of split skin autotransplantation in purulent surgery. *Transplantologiya* [Transplantology], 2012, vol. 1, no. 1, pp. 5–9 (in Russian).

6. Approval of the clinical protocol for the treatment of deep skin burns by transplantation. Available at: http://bii.by/tx.dll?d=226257/ (accessed 22.07.2020) (in Russian).

7. Ambika A. P., Nair S. N. Wound healing activity of plants from the Convolvulaceae family. Advances in wound care. *Advances in Wound Care*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 28–37. https://doi.org/10.1089/wound.2017.0781

8. Beken B., Serttaş R., Yazicioglu M., Türkekul K., Erdogan S. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes. *Advances in Wound Care*, 2020, vol. 33, no. 2, pp. 69–79. https://doi.org/10.1089/ped.2019.1137

9. Doersch K. M., Newell-Rogers M. K. The impact of Quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression. *Experimental Biology and Medicine*, 2017, vol. 242, no. 14, pp. 1424–1431. https://doi.org/10.1177/1535370217712961

10. Nayak S. B., Isik K., Marshall J. R. Wound-healing potential of oil of Hypercium perforatum in excision wounds of male sprague dawley rats. *Advances in Wound Care*, 2017, vol. 6, no. 12, pp. 401–406. https://doi.org/10.1089/wound.2017.0746

11. Pereira R. F., Bártolo P. J. Traditional therapies for skin wound healing. *Advances in Wound Care*, 2016, vol. 5, no. 5, pp. 208–229. https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506

12. Bakunovich A. A., Ostrovskii A. A., Moroz V. L., Buko V. U. Wound-healing and immunomodulatory properties of the quercetin nanocomplex with hydroxypropyl-β-cyclodextrin. *Kislorod i svobodnye radikaly: sbornik materialov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Grodno, 15–16 maya 2018 goda)* [Oxygen and free radicals: collection of materials of the International scientific and practical conference (Grodno, May 15–16, 2018)]. Grodno, 2018, pp. 10–12 (in Russian).

13. Bakunovich A. A., Ostrovskii A. A., Shlyakhtun A. G., Moroz V. L., Ostrovskaya O. B., Melamed V. D., Buko V. U. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of burn wounds in laboratory rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 410–423 (in Belarusian).

14. Kaur H., Kaur G. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, vol. 2014, pp. 1–14. https://doi.org/10.1155/2014/180845

15. Evteev A. A., Tyurnikov Yu. I. Failures of autodermoplasty. Moscow, Limited Liability Company "RA ILF", 2011. 160 p. (in Russian).

16. Halim A. S., Khoo T. L., Mohd Yussof S. J. Biologic and synthetic skin substitutes: an overview. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 2010, no. 43, pp. 23–28. https://doi.org/10.4103/0970-0358.70712

17. Ostrovskii A. A., Shatrova V. O. Development of the interfollicular epidermis on the surface of the collagen framework of the dermis in the experiment. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 1992, no. 5, pp. 542–545 (in Russian).

18. Ostrovskii A. A., Leve O. I., Shatrova V. O. Development of rat interfollicular epidermis after autotransplantation. *Morfologiya* [Morphology], 1992, no. 6, pp. 105–112 (in Russian).

19. Malinovskaya I. S., Sinichev D. N., Semichev E. V., Baitinger V. F., Malinovskii S. V., Selyaninov K. V., Baranova E. N., Logvinov S. V. The condition of the vascular bed in a free revascularized inguinal graft under the influence of various forms of silt sulfide mud extract in the experiment. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian medical journal], 2008, no. 4-2, pp. 46–50 (in Russian).

20. Chan R. K., Rose L. F., Wu J. C., Tucker D. I., Chan M. M., Christy R. J., Hale R. G., Leung K. P. Autologous graft thickness affects scar contraction and quality in a porcine excisional wound model. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 2015, vol. 3, no. 7, p. e468. https://doi.org/10.1097/gox.0000000000000426

21. Barker C. F., Billingham R. E. The lymphatic status of hamster cheek pouch tissue in relation to its properties as a graft and as a graft site. *Journal of Experimental Medicine*, 1971, vol. 133, no. 3, pp. 620–639. https://doi.org/10.1084/jem.133.3.620

22. Billingham R. F., Medawar P. B. The technique of free skin grafting in mammals. *Journal of Experimental Biology*, 1951, vol. 28, no. 3, pp. 385–402. https://doi.org/10.1242/jeb.28.3.385

23. Billingham R. F., Medawar P. B. The freezing, drying, and storage of mammalian. *Journal of Experimental Biology*, 1952, vol. 29, no. 3, pp. 454–468. https://doi.org/10.1242/jeb.29.3.454

24. Coley S. M., Ford M. L., Hanna S. C., Wagener M. E., Kirk A. D., Larsen C. P. IFN- dictates allograft fate via opposing effects on the graft and on recipient CD8 T cell responses. *Journal of Immunology*, 2008, vol. 182, no. 1, pp. 225–233. https://doi.org/ 10.4049/jimmunol.182.1.225

25. Gilson C. R., Milas Z., Gangappa S., Hollenbaugh D., Pearson T. C., Ford M. L., Larsen C. P. Anti-CD40 monoclonal antibody synergizes with CTLA4-Ig in promoting long-term graft survival in murine models of transplantation. *Journal of Immunology*, 2009, vol. 183, no. 3, pp. 1625–1635. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900339

26. Matsumoto K., Leggatt G., Zhong J., Liu X., Kluyver R., Peters T., Fernando G., Liem A., Lambert P., Frazer I. Impaired antigen presentation and effectiveness of combined active/passive immunotherapy for epithelial tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004, vol. 96, no. 21, pp. 1611–1619. https://doi.org/10.1093/jnci/djh301

27. Mattarollo S. R., Yong M., Tan L., Frazer I. H., Leggatt G. R. Secretion of IFN- but not IL-17 by CD1d-restricted NKT cells enhances rejection of skin grafts expressing epithelial cell-derived antigen. *Journal of Immunology*, 2010, vol. 184, no. 10, pp. 5663–5669. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903730

28. Pakyari M., Farokhi A., Khosravi-Maharlooei M., Kilani R. T., Ghahary A., Brown E. A new method for skin grafting in murine model. *Wound Repair and Regeneration*, 2016, vol. 24, no. 4, pp. 695–704. https://doi.org/10.1111/wrr.12445

29. Morrell C. N., Murata K., Swaim A. M., Mason E., Martin T. V., Thompson L. E., Ballard M., Fox-Talbot K., Wasowska B., Baldwin W. M. 3rd. *In vivo* platelet-endothelial cell interactions in response to major histocompatibility complex alloantibody. *Circulation Research*, 2008, vol. 102, no. 7, pp. 777–785. https://doi.org/10.1161/circresaha.107.170332

30. Swaim A. F., Field D. J., Fox-Talbot K., Baldwin W. M. 3rd, Morrell C. N. Platelets contribute to allograft rejection through glutamate receptor signaling. *Journal of Immunology*, 2010, vol. 185, no. 11, pp. 6999–7006. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000929

31. Savic I. M., Nikolic V. D., Savic-Gajic I., Nikolic L. B., Radovanovic B. C., Mladenovic J. D. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)-β-cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2015, vol. 82, no. 3–4, pp. 383–394. https://doi.org/10.1007/s10847-015-0500-4

Інфармацыя пра аўтараў

Бакунович Алексей Алексеевич – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: bakunovich.aliaksei@ibiochemistry.by

Ерошенко Юлия Владимировна – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: julia2222@yandex.ru

Радута Елена Францевна – ст. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: e.raduta@ibiochemistry.by

Кононов Евгений Васильевич – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: kononov.eugen@gmail.com

Буко Вячеслав Ульянович – д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vu.buko@tut.by

Островский Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

Information about the authors

Aliaksei A. Bakunovich – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: bakunovich.aliaksei@ibiochemistry.by

Juliya V. Yarashenka – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: julia2222@yandex.ru

Elena F. Raduta – Senior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: e.raduta@ibiochemistry.by

Evgeny V. Kononov – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: kononov.eugen@gmail.com

Vyacheslav U. Buko – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vu.buko@tut.by

Alexander A. Astrowski – D. Sc. (Med.), Professor, Leading Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowski@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 546.57-022:542.057:615.281.9.015.8
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-351-361

Поступила в редакцию 26.03.2021
Received 26.03.2021

Р. И. Довнар[1], А. Ю. Васильков[2], Т. Н. Соколова[1], А. В. Наумкин[2], А. В. Будников[2], И. С. Довнар[1], Н. Н. Иоскевич[1]

[1]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь
[2]Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА: ЭКОЛОГИЧНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА, СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Аннотация. Проведена количественная оценка антибактериального влияния наночастиц серебра на полиантибиотикорезистентные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Наночастицы серебра синтезированы экологически допустимым методом металло-парового синтеза. Размер и электронное состояние наночастиц исследованы методами просвечивающей электронной и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Оценка антибактериальных свойств наноматериалов выполнена на двух клинических патогенных штаммах грамположительных и четырех штаммах грамотрицательных микроорганизмов. Типирование и оценка устойчивости бактерий к антибиотикам проведены на микробиологическом анализаторе. Количественная оценка антибактериального влияния наночастиц выполнена с использованием метода разведений и путем определения минимальных ингибирующей и бактерицидной концентраций.

Установлено, что размер изучаемых наночастиц серебра составляет от 5 до 24 нм, средний диаметр – 10,8 нм. Показано, что для всех использованных в исследовании клинических штаммов микроорганизмов характерна множественная антибактериальная устойчивость (процент антибиотикорезистентности для них составляет от 12,5 до 93,3 %). Установлено, что для исследованных микроорганизмов значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) находятся в интервале от 7,81 до 31,25 мкг/мл, а минимальной бактерицидной концентрации (МБК) – в пределах от 31,25 до 62,50 мкг/мл.

Полученные по МИК и МБК данные могут быть использованы при создании перспективных антимикробных препаратов и изделий медицинского назначения следующего поколения.

Ключевые слова: наночастицы серебра, антибиотики, резистентность, микроорганизмы, минимальная ингибирующая концентрация, минимальная бактерицидная концентрация

Для цитирования: Наночастицы серебра: экологичный метод синтеза, свойства и использование против антибиотикорезистентной микрофлоры / Р. И. Довнар [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 351–361. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-351-361

Ruslan I. Dovnar[1], Alexander Yu. Vasil'kov[2], Tatsiana M. Sakalova[1], Alexander V. Naumkin[2], Alexander V. Budnikov[2], Igor S. Dovnar[1], Nikolai N. Iaskevich[1]

[1]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus
[2]A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

SILVER NANOPARTICLES: AN ECOLOGICAL METHOD OF SYNTHESIS, PROPERTIES AND USE AGAINST ANTIBIOTIC RESISTANT MICROFLORA

Abstract. A quantitative assessment of the antibacterial effect of silver nanoparticles on polyantibiotic-resistant gram-positive and gram-negative microorganisms was carried out. Silver nanoparticles were synthesized by the environmentally friendly metal-steam synthesis method. The size and electronic state of nanoparticles were investigated by transmission electron and X-ray photoelectron spectroscopy. The antibacterial properties of nanomaterials were assessed on two clinical pathogenic strains of gram-positive and four strains of gram-negative microorganisms. The typing and assessment of bacterial resistance to antibiotics were carried out on a microbiological analyzer. The antibacterial effect of nanoparticles was quantitatively assessed using the dilution method and the determination of the minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations.

It was found that the studied silver nanoparticles have sizes in the range from 5 to 24 nm with an average diameter of 10.8 nm. It was shown that all clinical strains of microorganisms used in the study are characterized by multiple antibacterial resistance; the percentage of their antibiotic resistance ranges from 12.5 to 93.3 %. It was found that for the studied microorganism, the values of the minimum inhibitory concentration (MIC) are in the range from 7.81 to 31.25 μg/ml, and the minimum bactericidal concentration (MBC) is in the range from 31.25 to 62.50 μg/ml.

наночастиц серебра – 1 мг/мл. При этом в первой лунке планшета была приготовлена концентрация наночастиц серебра в разведении 1:2 от начальной, в последующих лунках формировались убывающие двухкратные разведения наночастиц – 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; 1:256. В каждую лунку планшетов, объемом 200 мкл каждая, помещали 100 мкл золя наночастиц серебра, 5 мкл взвеси микроорганизмов в концентрации $7{,}5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл и питательный бульон объемом 95 мкл. В качестве питательного бульона использовали мясопептонный бульон Мюллера–Хинтона. Контроль концентрации микроорганизмов производили по стандарту мутности на лабораторном денситометре Biosan McFarland DEN-1. В исследовании была применена методика положительного и отрицательного контроля. Были созданы три контрольные группы: лунки с мясопептонным бульоном, микроорганизмами и изопропиловым спиртом (контроль-1), мясопептонным бульоном и взвесью микроорганизмов (контроль-2) и мясопептонным бульоном (контроль-3). После заполнения лунок в опытной и контрольных группах определяли оптическую плотность на фотометре при длине волны 540 нм, после чего осуществляли суточную инкубацию в термостате ТС 1/80 СПУ при 37 °С. В дальнейшем повторно определяли оптическую плотность опытной и контрольных лунок на фотометре Ф300, позволяющем работать с 96 луночными плоскодонными планшетами и обрабатывать результаты с помощью встроенного микроконтроллера. При этом отсутствие роста микроорганизмов подтверждалось идентичными данными фотометра, в то время как фиксируемая прибором мутность была обусловлена микробным ростом. Минимальная ингибирующая концентрация соответствовала концентрации препарата в последней лунке с видимой задержкой роста (прозрачная питательная среда). Минимальную ингибирующую концентрацию наночастиц серебра изучали с использованием методики положительного и отрицательного контроля. Положительный контроль был представлен группой «контроль 2», в которой в мясопептонный бульон была внесена взвесь микроорганизмов и наблюдался их рост. Отрицательный контроль состоял в наличии группы «контроль 3», в которой имелся только мясопептонный бульон в стерильных условиях, следовательно, роста микроорганизмов в нем не происходило. Для получения достоверных результатов эксперименты проводили в 5-кратной повторности с каждой концентрацией наночастиц и исследуемой культурой микроорганизмов.

Для определения минимальной бактерицидной концентрации из опытных лунок планшеток с задержкой роста производили высев на чашки после вышеописанного культивирования в термостате. Для этого с помощью дозатора и стерильных наконечников отбирали по 10 мкл суспензии, которую переносили на чашки Петри с соответствующими питательными средами, где каплю растирали по поверхности стерильным шпателем. Затем осуществляли инкубирование в термостате при 37 °С в течение 24 ч с последующей оценкой выросших колоний. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) наночастиц серебра соответствовала лунке планшетки, посев из которой роста микрофлоры не давал. Минимальная бактерицидная концентрация является наименьшей концентрацией наночастиц, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени. Исходя из определения, МБК не может быть меньше МИК. Иными словами, МИК – наименьшая концентрация препарата, который тормозит рост тестовой культуры, вызывая бактериостатическое действие, а МБК – наименьшая концентрация препарата, который вызывает бактерицидный эффект.

Статистическую обработку результатов осуществляли традиционными методами с помощью лицензионных пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США).

Результаты и их обсуждение. Методом МПС была получена чернь наночастиц Ag, для которой были проведены исследования методами ПЭМ и РФЭС.

На рис. 1 представлены микрофотографии ПЭМ черни Ag и гистограмма распределения наночастиц по размерам.

Анализ микрофотографий показал, что чернь металла представляет собой агрегаты частиц размером от 5 до 24 нм, которые имеют структуру «грозди винограда», состоящей из наночастиц Ag, средний размер которых 10,8 нм.

На рис. 2 представлены фотоэлектронные спектры C 1s, O 1s и Ag 3d, измеренные при различных величинах напряжения смещения $U_{см}$, подаваемого на держатель образцов для выявления

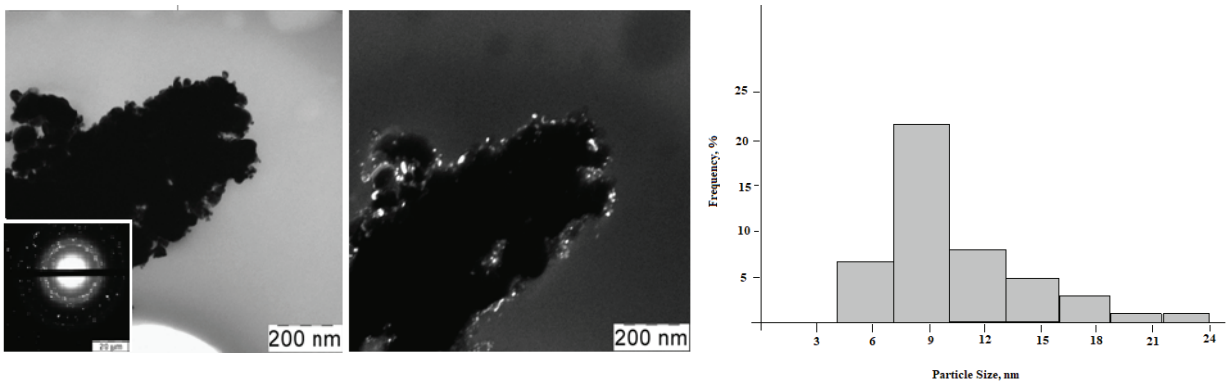


Рис. 1. Микрофотографии ПЭМ черни Ag (*a* – в светлом поле (в левом нижнем углу – электронограмма наночастиц Ag), *b* – в темном поле) и гистограмма распределения частиц Ag по размерам (*c*)

Fig. 1. TEM image Ag black (*a* – in bright field (in the lower left corner – selected area diffraction pattern), *b* – in dark field) and Ag particle size distribution (*c*)

физических и химических неоднородностей в образце. Для удобства сравнения формы спектров, спектры C 1s и O 1s, измеренные при $U_{см}$ = 7 В, смещали до достижения совпадения их максимумов с соответствующим пиком Ag $3d_{5/2}$, а другие спектры смещали на эту же величину [20].

Анализ данных РФЭС показал, что спектры Ag 3d слабо зависят от $U_{см}$, тогда как в спектрах C 1s и O 1s, измеренных при $U_{см}$, равном 0 и 7 В, появляются хорошо разрешенные пики. В спектрах O 1s они появляются в области низких энергий связи и, согласно [8], обусловлены присутствием связей Ag-O, тогда как в спектрах C 1s – в области высоких энергий связи и обусловлены присутствием связей C-O. Появление новых пиков по различным сторонам от основного пика в спектрах C 1s и O 1s вызвано различной электропроводностью областей, содержащих группы C-O и Ag-O, и проявлением дифференциальной зарядки. Следует отметить присутствие в спектре Ag 3d слабовыраженного пика плазмонных потерь с энергией связи около 371,8 эВ, который является идентификатором состояния Ag^0. Исходя из присутствия в спектрах O 1s пика, соответствующего связям Ag-O, проведен анализ по их проявлению в спектрах Ag 3d. С этой целью, после учета величин $U_{см}$, был получен разностный спектр Ag 3d ($U_{см}$ = –7 В) – Ag 3d ($U_{см}$ = 7 В), максимум которого имеет энергию связи 367,7 эВ, соответствующую состоянию Ag^+. Его доля в спектре Ag 3d близка к 0,3.

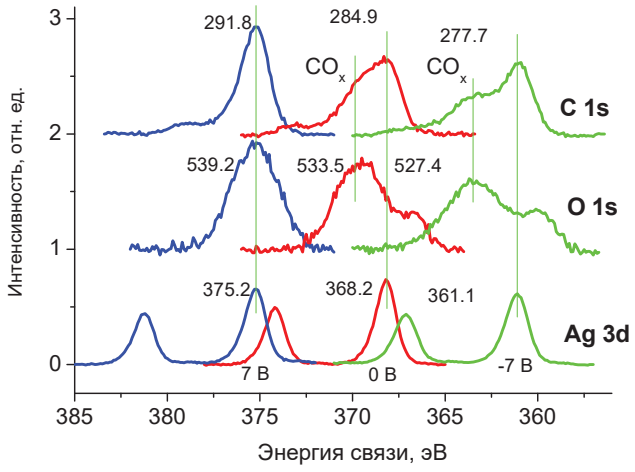


Рис. 2. Фотоэлектронные спектры C 1s, O 1s и Ag 3d, измеренные при подаче напряжения смещения –7, 0 и 7 В на держатель образцов

Fig. 2. The C 1s, O 1s and Ag 3d photoelectron spectra measured at –7, 0 and 7 V bias voltages applied to the sample holder

Результаты определения антибактериальной чувствительности изучаемых микроорганизмов были выражены процентным соотношением количества антибиотиков, к которым устойчив штамм, к общему количеству исследованных антибиотиков. При этом процент антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* составил 12,5 %, *Staphylococcus haemolyticus* – 37,5, *Pseudomonas aeruginosa* – 46,7, *Proteus mirabilis* – 81,3, *Klebsiella pneumonia* – 93,3 %. Таким образом, у всех использованных в исследовании микроорганизмов наблюдалась множественная антибактериальная устойчивость. При этом оба штамма стафилококка являлись метициллинрезистентными, а *Staphylococcus haemolyticus* еще и ванкомицин-резистентным. Из грамотрицательных микроорганизмов наибольшая антибиотикоустойчивость наблюдалась у *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis.* Все грамотрицательные микроорганизмы были резистентны к ампициллину, а синегнойная палочка – и к меропенему. Следовательно, все использованные в исследовании клинические штаммы были полиантибиотикоустойчивыми. При этом антибиотикорезистентность сильнее была выражена у грамотрицательных микроорганизмов.

В табл. 1 представлены данные, полученные при изучении влияния различных концентраций наночастиц серебра на патогенные штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Таблица 1. **Результаты роста микроорганизмов после 24-часовой инкубации в термостате при 37 °С в различных группах в 96-луночных планшетках**

Table 1. **Microbial growth results after 24-hour incubation in a thermostat at 37 °C in different groups in 96-well plates**

Штамм микроорганизма	Группа	Пропорции разведения золя							
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Staphylococcus aureus	Опыт	н	н	н	н	н	н	н	р
	Контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
Staphylococcus haemoliticus	Опыт	н	н	н	н	н	н	н	р
	Контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
Pseudomonas aeruginosa	Опыт	н	н	н	н	н	н	р	р
	Контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
Klebsiella pneumonia	Опыт	н	н	н	н	н	р	р	р
	Контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
Escherichia coli	Опыт	н	н	н	н	н	р	р	р
	Контроль-1	н	н	р	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н
Proteus mirabilis	Опыт	н	н	н	н	н	н	р	р
	Контроль-1	н	н	н	р	р	р	р	р
	Контроль-2	р	р	р	р	р	р	р	р
	Контроль-3	н	н	н	н	н	н	н	н

Примечание. Здесь и в табл. 2: н – отсутствует рост микроорганизмов, р – имеется рост микроорганизмов.

References

1. *Global action plan on antimicrobial resistance.* Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (accessed 28.02.2021).

2. Bhattacharya P. K. Emergence of antibiotic-resistant bacterial strains, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, extended spectrum beta lactamases, and multi-drug resistance is a problem similar to global warming. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2014, vol. 47, no. 6, pp. 815–816. https://doi.org/10.1590/0037-8682-0139-2014

3. Holland T. L., Arnold C., Fowler Jr. V. G. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. *JAMA*, 2014, vol. 312, no. 13, pp. 1330–1341. https://doi.org/10.1001/jama.2014.9743

4. Rerambiah K. L., Ndong J. C., Mbakob Mengue M. P., Medzegue S., Elisee-Ndam M., Mintsa-Ndong A., Siawaya J. F. Antimicrobial profiles of bacterial clinical isolates from the Gabonese National Laboratory of Public Health: data from routine activity. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014, vol. 29, pp. 48–53. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.01.015

5. Okeke I. N., Klugman K. P., Bhutta Z. A., Duse A. G. Jenkins P., O'Brien T. F., Pablos-Mendez A., Laxminarayan R. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infectious Diseases*, 2005, vol. 5, no. 9, pp. 568–580. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70217-6

6. Rai M., Shegokar R. *Metal nanoparticles in pharma.* Cham, Springer, 2017. 493 p.

7. Deepak F. L. (ed.). *Metal nanoparticles and clusters. Advances in synthesis, properties and applications.* Cham, Springer, 2018. 426 p.

8. Vasil'kov A. Y., Dovnar R. I., Smotryn S. M., Iaskevich N. N., Naumkin A. V. Plasmon resonance of silver nanoparticles as a method of increasing their antibacterial action. *Antibiotics*, 2018, vol. 7, no. 3, art. 80. https://doi.org/10.3390/antibiotics7030080

9. Vasil'kov A., Naumkin A., Rubina M., Gromovykh T., Pigaleva M. Hybrid materials based on metal-containing microcrystalline and bacterial cellulose: green synthesis and characterization. *19th International multidisciplinary scientific geoconference SGEM 2019.* Sofia, 2019, vol. 19, no. 6.1, pp. 199–206.

10. Olenin A. Yu., Leenson I. A., Lisichkin G. V. Cryochemical co-condensation of metal vapors and organic compounds. *Direct synthesis of metal complexes*. Amsterdam, 2018, pp. 143–179.

11. Bhaskar S. P., Jagirdar B. R. Digestive ripening: a synthetic method par excellence for core-shell, alloy, and composite nanostructured materials. *Journal of Chemical Sciences*, 2012, vol. 124, no. 6, pp. 1175–1180. https://doi.org/10.1007/s12039-012-0317-2

12. Bhattacharya C., Jagirdar B. R. Monodisperse colloidal metal nanoparticles to core-shell structures and alloy nanosystems via digestive ripening in conjunction with solvated metal atom dispersion: a mechanistic study. *Journal of Physical Chemistry C*, 2018, vol. 122, no. 19, pp. 10559–10574. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b00874

13. Cárdenas-Triviño G., Cruzat-Contreras C. Study of aggregation of gold nanoparticles in chitosan. *Journal of Cluster Science*, 2018, vol. 29, no. 6, pp. 1081–1088. https://doi.org/10.1007/s10876-018-1419-x

14. Rubina M. S., Said-Galiev E. E., Naumkin A. V., Shulenina A. V., Belyakova O. A., Vasil'kov A. Yu. Preparation and characterization of biomedical collagen–chitosan scaffolds with entrapped ibuprofen and silver nanoparticles. *Polymer Engineering and Science*, 2019, vol. 59, no. 12, pp. 2479–2487. https://doi.org/10.1002/pen.25122

15. Krasnov A. P., Said-Galiev E. E., Vasil'kov A. Yu., Nikolaev A. Yu., Podshibikhin V. L., Afonicheva O. V., Mit' V. A., Khokhlov A. R., Gavryushenko N. S., Bulgakov V. G., Mironov S. P. *Method for making polymer sliding friction components for artificial endoprostheses*. Patent RF, no. 2354668, 2009 (in Russian).

16. Nikitin L. N., Vasil'kov A. Y., Banchero M., Manna L., Naumkin A. V., Podshibikhin V. L., Abramchuk S. S., Buzin M. I., Korlyukov A. A., Khokhlov A. R. Composite materials for medical purposes based on polyvinylpyrrolidone modified with ketoprofen and silver nanoparticles. *Journal of Physical Chemistry*, 2011, vol. 85, no. 7, pp. 1190–1195 (in Russian). https://doi.org/10.1134/S0036024411070223

17. Rubina M. S., Kamitov E. E., Zubavichus Ya. V., Peters G. S., Naumkin A. V., Suzer S., Vasil'kov A. Yu. Collagen-chitosan scaffold modified with Au and Ag nanoparticles: synthesis and structure. *Applied Surface Science*, 2016, vol. 366, pp. 365–371. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.01.107

18. Vasil'kov A., Rubina M., Naumkin A., Buzin M., Dorovatovskii P., Peters G., Zubavichus Y. Cellulose-based hydrogels and aerogels embedded with silver nanoparticles: preparation and characterization. *Gels*, 2021, vol. 7, pp. 82–99. https://doi.org/10.3390/gels7030082

19. Vasil'kov A., Budnikov A., Naumkin A. Gold-containing polytetrafluoroethylene modified by ketoprofen: synthesis and spectroscopic characterization. *19th International multidisciplinary scientific geoconference SGEM 2019.* Sofia, 2019, vol. 19, no. 6.3, pp. 9–16.

20. Naumkin A. V., Kraut-Vass A., Gaarenstroom S. W., Powell C. J. *NIST X-ray Photoelectron Spectroscopy Database.* Available at: https://doi.org/10.18434/T4T88K (accessed 28.02.2021).

21. Wei L., Lu J., Xu H., Patel A., Chen Z.-S., Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discovery Today*, 2015, vol. 20, no. 5, pp. 595–601. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.11.014

22. Sondi I., Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *Journal* of *Colloid and Interface Science*, 2004, vol. 275, no. 1, pp. 177–182. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.012

Если асцит вызван портальной гипертензией, сывороточно-асцитический градиент альбумина превышает 1,1 г/дл [31]. Этот параметр обратно коррелирует с вязкостью асцитической жидкости, увеличение которой указывает на угрозу развития острого повреждения почек [32].

Заключение. Проведенный анализ обследования пациентов с циррозом печени и асцитом после выполнения лапароцентеза позволил выявить ряд факторов, которые оказывают влияние на наступление неблагоприятного исхода. Разработанные способы прогнозирования являются высокоинформативными, эффективными, доступными и могут найти широкое применение в клинической практике. Возможность прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с портальной гипертензией и асцитом после лапароцентеза позволяет осуществить персонифицированный выбор наиболее действенных, но и более дорогостоящих методов лечения, таких как TIPS, что будет способствовать повышению эффективности терапии и выживаемости данной когорты пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Pose, E. Translating our current understanding of ascites management into new therapies for patients with cirrhosis and fluid retention / E. Pose, A. Cardenas // Dig. Dis. – 2017. – Vol. 35, N 4. – P. 402−410. https://doi.org/10.1159/000456595

2. Garbuzenko, D. V. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites / D. V. Garbuzenko, N. O. Arefyev // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, N 28. – P. 3738−3752. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3738

3. Optimal management of cirrhotic ascites: a review for internal medicine physicians / A. Gallo [et al.] // J. Transl. Int. Med. – 2020. – Vol. 8, N 4. – P. 220−236. https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0035

4. Fortune, B. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis / B. Fortune, A. Cardenas // Gastroenterol. Rep. – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 104−112. https://doi.org/10.1093/gastro/gox010

5. Salerno F., Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis // Liver Int. – 2010. – Vol. 30, N 7. – P. 937−947. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x

6. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: systematic review / I. Stundiene [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, N 32. – P. 4779−4795. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4779

7. Bai, M. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis / M. Bai // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, N 10. – P. 2704−2714. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704

8. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in cirrhosis: a matched cohort analysis / A. S. Allegretti [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2016. – Vol. 68, N 3. – P. 381−391. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.041

9. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? / J. C. García-Pagán [et al.] // JHEP Rep. – 2020. – Vol. 2, N 4. – P. 100122. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122

10. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone / A. E. Ruf [et al.] // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, N 3. – P. 336−343. https://doi.org/10.1002/lt.20329

11. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death / D. M. Heuman [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, N 4. – P. 802–810. https://doi.org/10.1002/hep.1840400409

12. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites / M. Guevara [et al.] // Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. – Malden : Blackwell, 2005. – P. 260−270.

13. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 4. – P. 1246−1256.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019

14. Clinical characteristics and outcome of cirrhotic patients with high protein concentrations in ascites: a prospective study / M. Guillaume [et al.] // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. – 2016. – Vol. 28, N 11. – P. 1268–1274. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000697

15. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis / N. H. Urrunaga [et al.] // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58, N 6. – P. 1113−1118. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.015

16. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with Acute on chronic liver failure admitted to the ward / R. Barosa [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2017. – Vol. 109. – P. 399−405. https://doi.org/10.17235/reed.2017.4701/2016

17. Wang, R. Quantification of ascites based on abdomino-pelvic computed tomography scans for predicting the in-hospital mortality of liver cirrhosis / R. Wang, X. Qi, X. Guo // Exp. Ther. Med. – 2017. – Vol. 14. – P. 5733−5742. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5321

18. The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis induced circulatory dysfunction / M. M. Elsabaawy [et al.] // Clin. Mol. Hepatol. – 2015. – Vol. 21. – P. 365−371. https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.365

19. Sola-Vera, J. Understanding the mechanisms of paracentesis-induced crculatory dysfunction / J. Sola-Vera, J. Such // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16, N 3. – P. 295−298. https://doi.org/10.1097/00042737-200403000-00008

20. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials / M. Bernardi [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55, N 4. – P. 1172–1181. https://doi.org/10.1002/hep.24786

21. Sahay, M. Hyponatremia: a practical approach / M. Sahay, R. Sahay // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 18, N 6. – P. 760−771. https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320

22. Principles of management of severe hyponatremia / A. H. Tzamaloukas [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, N 4. – P. e005199. https://doi.org/10.1161/jaha.113.000240

23. Ginès, P. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management / P. Ginès, M. Guevara // Hepatology. – 2008. – Vol. 48, N 3. – P. 1002−1010. https://doi.org/10.1002/hep.22418

24. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema / E. Solà [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, N 6. – P. 1199−1206. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.020

25. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis / M. Guevara [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, N 6. – P. 1382−1389. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.293

26. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD / S. W. Biggins [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 6. – P. 1652−1660. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010

27. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation / M. C. Londoño [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1135−1143. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.017

28. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study / M. F. Dawwas [et al.] // Liver Transpl. – 2007. – Vol. 13, N 8. – P. 1115−1124. https://doi.org/10.1002/lt.21154

29. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list / W. R. Kim [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 10. – P. 1018−1026. https://doi.org/10.1056/nejmoa0801209

30. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / A. Rimola [et al.] // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, N 1. – P. 142−153. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80201-9

31. New biochemical parameters in the differential diagnosis of ascitic fluids / A. Angeleri [et al.] // Gastroenterol. Res. – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 7−21. https://doi.org/10.14740/gr700w

32. Hanafy, A. S. The role of ascitic fluid viscosity in differentiating the nature of ascites and in the prediction of renal impairment and duration of ICU stay / A. S. Hanafy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 28, N 9. – P. 1021−1027. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000669

References

1. Pose E., Cardenas A. Translating our current understanding of ascites management into new therapies for patients with cirrhosis and fluid retention. *Digestive Diseases*, 2017, vol. 35, no. 4, pp. 402−410. https://doi.org/10.1159/000456595

2. Garbuzenko D. V., Arefyev N. O. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, vol. 25, no. 28, pp. 3738−3752. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3738

3. Gallo A., Dedionigi C., Civitelli C., Panzeri A., Corradi C., Squizzato A. Optimal management of cirrhotic ascites: a review for internal medicine physicians. *Journal of Translational Internal Medicine*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 220−236. https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0035

4. Fortune B., Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterology Report*, 2017, vol. 5, no. 2, pp. 104−112. https://doi.org/10.1093/gastro/gox010

5. Salerno F., Guevara M., Bernardi M., Moreau R., Wong F., Angeli P., Garcia-Tsao G., Lee S. S. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver International*, 2010, vol. 30, no. 7, pp. 937−947. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x

6. Stundiene I., Sarnelyte Ju., Norkute A., Aidietiene S., Liakina V., Masalaite L., Valantinas J. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, vol. 25, no. 32, pp. 4779−4795. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4779

7. Bai M. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 10, pp. 2704−2714. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704

8. Allegretti A. S., Ortiz G., Cui J., Wenger Ju., Bhan I., Chung R. T., Thadhani R. I., Irani Z. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in cirrhosis: a matched cohort analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 381−391. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.041

9. García-Pagán J. C., Saffo S., Mandorfer M., Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Reports*, 2020, vol. 2, no. 4, p. 100122. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122

10. Ruf A. E., Kremers W. K., Chavez L. L., Descalzi V. I., Podesta L. G., Villamil F. G. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation*, 2005, vol. 11, no. 3, pp. 336−343. https://doi.org/10.1002/lt.20329

11. Heuman D. M., Abou-Assi S. G., Habib A., Williams L. M., Stravitz R. T., Sanyal A. J., Fisher R. A., Mihas A. A. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*, 2004, vol. 40, no. 4, pp. 802–810. https://doi.org/10.1002/hep.1840400409

12. Guevara M., Crdenas A., Urz J., Gins P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden, Blackwell, 2005, pp. 260−270.

13. Arvaniti V., D'Amico G., Fede G., Manousou P., Tsochatzis E., Pleguezuelo M., Burroughs A. K. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*, 2010, vol. 139, no. 4, pp. 1246−1256.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019

14. Guillaume M., Robic M.-A., Péron J.-M., Selves J., Otal Ph., Sirach E., Vinel J.-P., Bureau Ch. Clinical characteristics and outcome of cirrhotic patients with high protein concentrations in ascites: a prospective study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 28, no. 11, pp. 1268–1274. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000697

15. Urrunaga N. H., Singal A. G., Cuthbert J. A., Rockey D. C. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2013, vol. 58, no. 6, pp. 1113−1118. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.015

16. Barosa RRamos., L. R., Patita M., Nunes G., Fonseca J. CLIF-C ACLF score is a better mortality predictor than MELD, MELD-Na and CTP in patients with Acute on chronic liver failure admitted to the ward. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2017, vol. 109, pp. 399−405. https://doi.org/10.17235/reed.2017.4701/2016

17. Wang R., Qi X., Guo X. Quantification of ascites based on abdomino-pelvic computed tomography scans for predicting the in-hospital mortality of liver cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, vol. 14, pp. 5733−5742. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5321

18. Elsabaawy M. M., Abdelhamid Sh. R., Alsebaey A., Abdelsamee E., Obada M. A., Salman T. A., Rewisha E. The impact of paracentesis flow rate in patients with liver cirrhosis on the development of paracentesis induced circulatory dysfunction. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 365−371. https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.365

19. Sola-Vera J., Such J. Understanding the mechanisms of paracentesis-induced crculatory dysfunction. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2004, vol. 16, no. 3, pp. 295−298. https://doi.org/10.1097/00042737-200403000-00008

20. Bernardi M., Caraceni P., Navickis R. J., Wilkes M. M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 1172–1181. https://doi.org/10.1002/hep.24786

21. Sahay M., Sahay R. Hyponatremia: a practical approach. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2014, vol. 18, no. 6, pp. 760−771. https://doi.org/10.4103/2230-8210.141320

22. Tzamaloukas A. H., Malhotra D., Rosen B. H., Raj D. S., Murata G. H., Shapiro J. I. Principles of management of severe hyponatremia. *Journal of the American Heart Association*, 2013, vol. 2, no. 4, p. e005199. https://doi.org/10.1161/jaha.113.000240

23. Ginès P., Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 1002−1010. https://doi.org/10.1002/hep.22418

24. Solà E., Watson H., Graupera I., Turón F., Barreto R., Rodríguez E., Pavesi M., Arroyo V., Guevara M., Ginès P. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 1199−1206. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.020

25. Guevara M., Baccaro M. E., Torre A., Gómez-Ansón B., Ríos J., Torres F. [et al.]. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 2009, vol. 104, no. 6, pp. 1382−1389. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.293

26. Biggins S. W., Kim W. R., Terrault N. A., Saab S., Balan V., Schiano T. [et al.]. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, no. 6, pp. 1652−1660. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010

27. Londoño M. C., Guevara M., Rimola A., Navasa M., Taurà P., Mas A., García-Valdecasas J.-C., Arroyo V., Ginès P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, no. 4, pp. 1135−1143. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.017

28. Dawwas M. F., Lewsey J. D., Neuberger J. M., Gimson A. E. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transplantation*, 2007, vol. 13, no. 8, pp. 1115−1124. https://doi.org/10.1002/lt.21154

29. Kim W. R., Biggins S. W., Kremers W. K., Wiesner R. H., Kamath P. S., Benson J. T., Edwards E., Therneau T. M. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 359, no. 10, pp. 1018−1026. https://doi.org/10.1056/nejmoa0801209

30. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M., Piddock L. J. V., Planas R., Bernard B., Inadomi J. M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology*, 2000, vol. 32, no. 1, pp. 142−153. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80201-9

31. Angeleri A., Rocher A., Caracciolo B., Pandolfo M., Palaoro L., Perazzi B. New biochemical parameters in the differential diagnosis of ascitic fluids. *Gastroenterology Research*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 7−21. https://doi.org/10.14740/gr700w

32. Hanafy A. S. The role of ascitic fluid viscosity in differentiating the nature of ascites and in the prediction of renal impairment and duration of ICU stay. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 28, no. 9, pp. 1021−1027. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000669

Информация об авторах

Могилевец Эдуард Владиславович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: emogilevec@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7542-0980

Божко Елена Николаевна – заведующий отделением. Городская клиническая больница № 4 г. Гродно (проспект Янки Купалы, 89, 230026, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: gastro@gkb4.by

Могилевец Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: modened@yandex.ru

Information about the authors

Eduard V. Mahiliavets – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: emogilevec@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-7542-0980

Yelena N. Bozhko – Head of the Department. City Clinical Hospital No. 4 (89, Yanka Kupala Ave., 230026, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: gastro@gkb4.by

Olga N. Mahiliavets – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: modened@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.155.392.2-036.11-036.87]-053.2/.8:614.8.026.1
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384

Поступила в редакцию 24.02.2021
Received 24.02.2021

Д. В. Прудников, Н. П. Кирсанова, Ю. Е. Марейко, Н. В. Минаковская, О. В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Аннотация. Известно, что после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) от HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора у 20–25 % пациентов с острыми лейкозами наблюдается рецидив основного заболевания.

Цель исследования – проанализировать влияние различных факторов на частоту возникновения рецидивов после алло-ТГСК у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

Изучено влияние таких факторов, как пол и возраст донора на момент трансплантации, пол и возраст реципиента на момент трансплантации, вид и количество предшествующих ТГСК рецидивов, вид кондиционирования, тип трансплантации, источник стволовых клеток, параметры трансплантата, наличие или отсутствие острой (оРТПХ) или хронической (хрРТПХ) реакции трансплантат против хозяина, наличие KIR-аллореактивности естественных киллеров пары донор/реципиент.

Установлено, что возраст пациентов менее 4 лет на момент трансплантации (p = 0,0042), время возникновения рецидива (очень ранний и ранний рецидив) (p = 0,0047), отсутствие оРТПХ (p = 0,0183) или хрРТПХ (p = 0,0384) являются факторами, ассоциированными с риском развития рецидива после алло-ТГСК.

Ключевые слова: острые лейкозы, факторы риска, рецидивы, дети, острая РТПХ, хроническая РТПХ

Для цитирования: Факторы риска рецидива при аллогенной трансплантации у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом / Д. В. Прудников [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 375–384. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384

Dmitry V. Prudnikau, Natalia P. Kirsanava, Yulia E. Mareika, Nina V. Minakovskaya, Olga V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

RELAPSE RISK FACTORS DURING ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Abstract. More than 20–25 % of patients with acute leukemia underwent transplantation of HSC from HLA-identical sibling or unrelated donor had relapse.

Therefore, the purpose of this study was to evaluate the influence of different factors on the risk of post-transplantation relapse in children and teenagers with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

The gender, the age of a donor at the time of transplantation; the gender, the age of a recipient at the time of transplantation; the type, the number of relapses of previous HSCTs; the type of conditioning; the type of transplantation; the source of stem cells; transplant parameters; the acute (aGVHD) and chronic (cGVHD) graft-versus-host disease or its absence; the KIR-alloreactivity of donor NK cells were estimated as risk factors for the disease relapse in our study.

We established that the recipient's age of less than 4 years at the time of transplantation (p = 0.0042); the time of relapse (very early and early) (p = 0.0047); the absence of aGVHD (p = 0.0183) or cGVHD (p = 0.0384) have been the important factors for the disease relapse of patients with ALL after allogeneic HSC transplantation.

Keywords: acute leukemia, risk factors, relapses, children, acute GVHD, chronic GVHD

For citation: Prudnikau D. V., Kirsanava N. P., Mareika Yu. E., Minakovskaya N. V., Aleinikova O. V. Relapse risk factors during allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 375–384 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) стала стандартным видом терапии у детей с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении острых лейкозов (ОЛ), рецидивы после ТГСК остаются наиболее частой причиной неудачного лечения, а также смертности. Согласно литературным данным, после трансплантации от HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора почти у 20–25 % пациентов с ОЛ отмечаются рецидивы [2].

Многие факторы риска, такие как тип заболевания, возраст пациентов, инициальный лейкоцитоз [3–7], статус заболевания на момент трансплантации [8, 9], режим кондиционирования [10–12], цитогенетические и молекулярные поломки [13], продолжительность ремиссии и время проведения трансплантации [14], наличие или отсутствие острой (оРТПХ) или хронической (хрРТПХ) реакции трансплантат против хозяина [15–18], клеточный состав трансплантата [19–21], значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией [22–24], описаны как факторы, ассоциированные с рецидивом. Выявление таких факторов и формирование групп пациентов в зависимости от наличия тех или иных из них позволяет снизить интенсивность терапии для одних групп пациентов и усилить терапевтические подходы для других. Это актуально как для пациентов высокой группы риска с вновь выявленным острым

Проанализировано влияние следующих факторов на развитие рецидива после алло-ТГСК: пол и возраст донора на момент трансплантации, пол и возраст реципиента на момент трансплантации, количество рецидивов, предшествующих ТГСК (статус заболевания на момент трансплантации (ПР1/ПР2/ПР > 2)), время возникновения рецидива до ТГСК (для пациентов, трансплантированных не в первой ремиссии), вид кондиционирования (наличие/отсутствие тотального облучения тела (ТОТ)), тип трансплантации (родственные отношения донора и реципиента), источник стволовых клеток (костный мозг (КМ), периферические стволовые клетки (ПСК)), параметры трансплантата (число ядросодержащих клеток (ЯСК), CD34+ клеток и CD3+ клеток на 1 кг веса пациента), наличие или отсутствие оРТПХ, хрРТПХ, наличие KIR-аллореактивности естественных киллеров (ЕК) пары донор/реципиент.

Факторы оценивали путем унивариантного анализа кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) с использованием программного обеспечения R-statistica. Факторы, показавшие значимость в унивариантном анализе, были включены в многофакторный анализ. Статистическая значимость для КЧР определялась с помощью Grey-теста. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Алло-ТГСК была проведена 37 (36,0 %) пациентам с ОЛЛ от родственного совместимого донора (РСД), 61 (59,0 %) – от неродственного совместимого донора (НД). Полностью совместимы с донором (10/10 аллель-совместимые) были 85 (83,0 %) пациентов, совместимы (9/10) – 13 (13,0 %): различия по А антигену были у 2 человек, по В – у 1, по С – у 8, по DQB1 – у 2 реципиентов. Гаплоидентичная трансплантация от одного из родителей была проведена 5 (5,0 %) пациентам. Пациенты мужского пола составляли 59,0 % (n = 61), женского – 41,0 % (n = 42). В возрасте до 10 лет были 43 (42,0 %) реципиента, остальные 60 (58,0 %) – в возрасте 10 лет и старше. Молекулярно-генетические маркеры были найдены у 30 (29,0 %) человек. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. **Характеристика пациентов с ОЛЛ (n = 103)**

Table 2. **Characteristics of ALL patients (n = 103)**

Характеристика	К-во пациентов	
	n	%
Возраст <10/ ≥10 лет (≥18 лет)	43/60 (25)	42/58 (42)
Пол (м/ж)	61/42	59/41
Донор сиблинг/неродственный/родств. гаплоид	37/61/5	36/59/5
Статус ремиссии: ПР1/ПР2/ПР > 2	29/56/18	28/54/18
Источник стволовых клеток: КМ/ПСК/пуповинная кровь	66/36/1	64/35/1
Кондиционирование (протокол): ALLSCTI-BFM2003(2006)/другой (см. табл. 4)	79/24	77/23
Кондиционирование (ТОТ): ТОТ/без ТОТ	68/35	66/34
Рецидивы после ТГСК (до года)	26 (19)	25 (73)
Моллекулярно-генетические маркеры:		
BCR/ABL, t(9;22)	19	18
E2A/PBX1, t(1;19)	2	2
TEL/AML, t(12;21)	1	1
SIL/TAL1, del(1)p(32)	1	1
MLL/AF4, t(4;11)	6	6
ENL/MLL, t(19;11)	1	1
Медиана возраста на момент ТГСК, лет	11,1 (1,3–32,8)	
Медиана времени возникновения рецидива после ТГСК, дни	242 (61–1202)	
Медиана времени наблюдения, лет	3,1 (0,14–21,6)	

В исследуемой нами группе пациентов (n = 103) рецидивы случились у 26 человек. Установлено, что для этих пациентов медиана времени возникновения рецидивов составила 242,5 (61–1202) дня. Чаще всего рецидив был диагностирован в течение 6–12 мес. после ТГСК (13 (50,0 %) человек).

Всего в течение первого года наблюдения после ТГСК рецидивы случились у 19 человек, что составило 73,1% от всех пациентов, у которых случились рецидивы после ТГСК. Пятилетняя кумулятивная частота рецидива после алло-ТГСК составила 25,7 ± 4,4 %.

С помощью универиантного анализа показателей, ассоциированных с риском развития рецидива после алло-ТГСК, установлено, что у пациентов с ОЛЛ повышение вероятности рецидива статистически значимо связано с такими факторами, как отсутствие у пациента острой, хронической РТПХ, возраст пациента менее 4 лет на момент ТГСК, время возникновения рецидива до ТГСК, наличие аллореактивности в паре донор/реципиент при трансплантации от НД, РСД (табл. 3).

Таблица 3. **Универиантный анализ показателей, ассоциированных с риском развития рецидивов**

Table 3. **Univariate analysis of indicators associated with the risk of recurrence**

Показатель	К-во пациентов (абс.)	К-во рецидивов (абс.)	КЧР, %	p_{Grey}
Фаза ремиссии:				
ПР1	29	6	21,5 ± 8,0	
ПР2	56	13	23,4 ± 5,8	0,3383
ПР > 2	18	7	38,9 ± 12,0	
Время возникновения рецидива перед ТГСК (n = 74):				
очень ранний	3	2	66,7 ± 37,3	
ранний	27	11	41,5 ± 9,9	0,0047*
поздний	44	7	15,9 ± 5,6	
Кондиционирование:				
ТОТ-содержащее	68	16	23,6 ± 5,2	0,6118
без ТОТ	35	10	29,4 ± 8,0	
Наличие оРТПХ):				
да (I–IV ст.)	55	9	16,8 ± 5,2	0,0183*
нет	48	17	35,4 ± 7,0	
Наличие хрРТПХ:				
да	35	5	14,4 ± 6,1	0,0384*
нет	68	21	31,0 ± 5,7	
ЯСК, $\times 10^8$/кг (медиана) (n = 96):				
<4,62	48	11	22,9 ± 6,1	0,8578
≥4,62	48	12	25,9 ± 6,6	
CD3+, $\times 10^8$/кг (медиана) (n = 85):				
<0,5	43	11	25,8 ± 6,8	0,8509
≥0,5	42	10	24,5 ± 6,9	
CD34+, $\times 10^6$/кг (медиана) (n = 96):				
<4,92	48	11	23,2 ± 6,2	0,7824
≥4,92	48	12	25,5 ± 6,5	
Источник стволовых клеток:				
КМ	66	13	20,1 ± 5,0	0,1603
ПСК	29	10	33,3 ± 9,4	
Родство донора и реципиента:				
гапло	5	2	40,0 ± 27,7	
РСД	37	8	22,0 ± 7,0	0,6456
НД	61	16	26,4 ± 5,7	
Пол донора:				
женский	43	11	25,8 ± 6,8	0,9765
мужской	60	15	25,2 ± 5,7	

Окончание табл. 3

Показатель	К-во пациентов (абс.)	К-во рецидивов (абс.)	КЧР, %	p_{Grey}
Возраст донора (медиана), лет:				
<27,0	56	17	31,1 ± 6,4	0,2243
≥27,0	47	9	19,2 ± 5,8	
Пол реципиента:				
женский	42	13	31,0 ± 7,3	0,2655
мужской	61	13	22,0 ± 5,5	
Возраст реципиента (медиана), лет:				
<11,1	52	16	31,7 ± 6,7	0,1720
≥11,1	51	10	19,6 ± 5,6	
Возраст реципиента, лет:				
<4,0	7	5	71,4 ± 20,0	0,0042*
≥4,0	96	21	22,0 ± 4,3	
KIR-аллореактивность (гапло, НД, РСД) (n = 69):				
да	45	8	17,9 ± 5,8	0,0746
нет	24	9	39,1 ± 10,7	
KIR-аллореактивность (НД, РСД) (n = 63):				
да	41	6	14,6 ± 5,6	0,0218*
нет	22	9	42,7 ± 11,4	

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 4: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Так, КЧР в группе пациентов с оРТПХ I–IV степени составляла 16,8 ± 5,2 %, а в группе без оРТПХ – 35,4 ± 7,0 % (p = 0,0183). У пациентов с хрРТПХ (n = 35) было выявлено 5 рецидивов, а КЧР составляла 14,4 ± 6,1 %, что значимо меньше, чем у реципиентов без хрРТПХ (n = 68), КЧР у которых была 31,0 ± 5,7 % (p = 0,0384). Locatelli в своей работе, описывающей влияние сниженных доз циклоспорина на частоту рецидива, показал снижение вероятности развития рецидива (до 15,0 %) при использовании более низких доз циклоспорина, а при использовании более высоких доз иммуносупрессантов вероятность рецидива составила 41,0 % (p = 0,034). При этом частота оРТПХ II–IV степени составила 57,0 и 38,0 % соответственно (p = 0,06) [17]. Jernberg описывает влияние хрРТПХ на снижение частоты рецидивов у детей с ОЛ в посттрансплантационном периоде. Вероятность рецидива среди пациентов с хрРТПХ была ниже (30,0 %), чем у реципиентов, у которых хрРТПХ отсутствовала (45,0 %) (p = 0,01). Разницы по частоте рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия оРТПХ в данном исследовании получено не было [18].

При оценке возраста реципиента установлено, что у пациентов в возрасте 4 года и старше рецидивы возникали реже (22,0 ± 4,3 %), чем у детей младше 4 лет (71,4 ± 20,0 %) (p = 0,0042). При этом ввиду возрастных ограничений реципиенты младше 4 лет чаще получали кондиционирование, основным компонентом которого были химиопрепараты (n = 6; 85,7 %), реже – кондиционирование с ТОТ (n = 1; 14,3 %), в то время как реципиенты в возрасте 4 года и старше чаще получали ТОТ – базирующиеся режимы кондиционирования (n = 67; 69,8 %). В общей группе пациентов (n = 103) нами не выявлено различий в частоте рецидивов в зависимости от кондиционирования с ТОТ или без него (p = 0,6118).

В настоящее время сохраняется неоднозначность в отношении выбора режима кондиционирования при ОЛЛ (базирующегося на ТОТ или на химиотерапии). При этом, согласно ретроспективным данным из EBMT-PDWP регистра, для детей и подростков с ОЛЛ, получивших ТГСК с 2000 по 2012 г. в статусе ПР2, использование режимов кондиционирования, базирующихся на ТОТ, значимо улучшает исходы после ТГСК в сравнении с чисто химиотерапевтическими режимами [25]. Это также подтверждается в проспективном международном мультицентровом исследовании ALL SCTped 2012 FORUM (в котором участвует и РНПЦДОГиИ), результаты которого указывают на преимущество использования ТОТ-содержащих режимов кондиционирования для общей выживаемости. При этом использование ТОТ у детей увеличивает количество таких

поздних нежелательных эффектов, как эндокринные нарушения, бесплодие, когнитивные расстройства, катаракта, увеличивается и риск вторичных опухолей [26, 27]. Эти осложнения и ограничивают использование ТОТ в возрасте 2–4 лет с целью уменьшить негативное воздействие на растущий организм, но, по нашим данным и данным международного исследования, при этом увеличивается риск рецидива.

Очень ранний и ранний рецидив перед ТГСК у пациентов, которые были трансплантированы в ПР ≥ 2, статистически значимо увеличивали частоту рецидива (КЧР 66,7 ± 37,3 и 41,5 ± 9,9 % соответственно) по сравнению с пациентами, у которых отмечен поздний рецидив до ТГСК (КЧР 15,9 ± 5,6 %) (p = 0,0047). Схожие данные приводятся авторами исследования, проведенного на базе университета Миннесоты. Частота рецидива в течение 3 лет после ТГСК у пациентов с поздним рецидивом перед ТСГК составила 19,0 %, а у реципиентов с ранним рецидивом – 53,0 % (p = 0,04) [14].

В последнее время большое количество публикаций посвящено исследованию аллореактивности ЕК пары донор/реципиент. Функция ЕК регулируется как ингибирующими, так и активирующими сигналами. Экспрессия ингибирующих KIR на ЕК привела к открытию аллореактивности этих клеток при ТГСК. При этом донорские ЕК могут атаковать гемопоэтические клетки пациента при отсутствии лиганда для соответствующего ингибирующего KIR. Это приводит к опосредованному аллореактивными ЕК эффекту «трансплантат против лейкоза» и снижению риска развития рецидива, описанному в литературе как при ТГСК от гаплоидентичных доноров после Т-клеточной деплеции, так и при трансплантации от НД/РСД [28, 29].

В нашем исследовании, вне зависимости от донора (n = 69), не получено статистически значимых различий в частоте рецидива по наличию/отсутствию аллореактивности в парах донор/реципиент (p = 0,0746). Также не получено значимых различий при оценке КЧР в случае трансплантации от НД (p = 0,0702), хотя частота рецидива при отсутствии аллореактивности была выше и составляла от 39,0 до 42,0 % в зависимости от донора, в то время как при выявленной аллореактивности в парах донор/реципиент КЧР составляла 15,0–18,0 %. При этом в группе пациентов, трансплантированных от РСД, НД и с наличием KIR-аллореактивности ЕК пары донор/реципиент, КЧР была значимо ниже – 14,6 ± 5,6 %. В случае отсутствия аллореактивности частота рецидива составила 42,7 ± 11,4 % (p = 0,0218).

Примененный нами унивариантный анализ не выявил значимого влияния других факторов, а именно: количества предшествующих рецидивов (статус заболевания на момент трансплантации); ТОТ в кондиционировании; источника ГСК; родства между донором и реципиентом; возраста, пола донора; содержания в трансплантате ЯСК/кг, CD34+ клеток/кг, CD3+ клеток/кг массы тела донора на частоту развития рецидивов после алло-ТГСК среди пациентов с ОЛЛ.

Многофакторный анализ исследованных факторов. Использование нами модели мультивариантного анализа факторов, имевших значимость в унивариантном анализе в отношении КЧР после ТГСК (табл. 4), показало, что наличие очень раннего и раннего рецидивов у реципиентов ТГСК увеличивает риск развития рецидива (КЧР) в 4,41 раза (2,5–97,5 % КИ – 1,68–11,57; p = 0,0026) по сравнению с пациентами, у которых до ТГСК случился поздний рецидив. Выше риск развития рецидива и у пациентов с отсутствием хрРТПХ после ТГСК (ОР – 4,65; 2,5–97,5 % КИ – 1,07–20,19; p = 0,0400). Возраст реципиента менее 4 лет и оРТПХ I–IV степени в качестве фактора, оказывающего влияние на развитие рецидива (КЧР), после ТГСК при проведении мультивариантного анализа были незначимы.

Таблица 4. **Мультивариантный анализ частоты рецидивов у пациентов с ОЛЛ**

Table 4. **Multivariate analysis of relapse rates in ALL patients**

Фактор	КЧР		
	ОР	2,5–97,5 % КИ	p
Возраст реципиента:			
≥4 лет	1		0,1600
<4 лет	2,97	0,66–13,32	

Окончание табл. 4

Фактор	КЧР		
	ОР	2,5–97,5 % КИ	*p*
Время рецидива до ТГСК: поздний ранний и очень ранний	1 4,41	1,68–11,57	**0,0026***
Наличие оРТПХ I–IV ст.: да нет	1 2,54	0,91–7,09	0,0750
Наличие хрРТПХ: да нет	1 4,65	1,07–20,19	**0,0400***

Заключение. Таким образом, нами установлено, что факторами риска развития рецидива после трансплантации являются: возраст пациентов менее 4 лет на момент трансплантации ($p = 0{,}0042$); время возникновения рецидива (очень ранний, ранний рецидив) на этапе инициальной терапии ($p = 0{,}0047$); отсутствие острой ($p = 0{,}0183$) или хронической ($p = 0{,}0384$) реакции трансплантат против хозяина после ТГСК.

При проведении многофакторного анализа как наиболее значимые определены следующие факторы, увеличивающие риск развития рецидива более чем в 4 раза в посттрансплантационном периоде: время возникновения рецидива на этапе инициальной терапии ($p = 0{,}0026$) и отсутствие хронической РТПХ в посттрансплантационном периоде ($p = 0{,}0400$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Miano [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39, N 2. – P. 89–99. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550

2. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors – The ALL-SCT-BFM-2003 Trial / C. Peters [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, N 11. – P. 1265–1273. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9747

3. Pui, C-H. Acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui, W. E. Evans // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N 9. – P. 605–615. https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907

4. NCI first international workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies / E. P. Alyea [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 1037–1069. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.004

5. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts / S. Chiaretti [et al.] // Haematologica. – 2013. – Vol. 98, N 11. – P. 1702–1710. https://doi.org/10.3324/haematol.2012.080432

6. Prognostic index for relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplant / K. Matsumoto [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2014. – Vol. 55, N 12. – P. 2808–2812. https://doi.org/10.3109/10428194.2014.896004

7. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia–rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Liu [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, N 7. – P. 929–936. https://doi.org/ 10.1016/j.bbmt.2014.03.008

8. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research / M. Eapen [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107, N 12. – P. 4961–4967. https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-4942

9. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy / F. Ceppi [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 9. – P. e0160310. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160310

10. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome / M. B. Tomblyn [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 22. – P. 3634–3641. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2960

11. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission /

D. I. Marks [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 438–453. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.029

12. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience / A. M. Willasch [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 52, N 2. – P. 201–208. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224

13. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention / F. Ceppi [et al.] // Expert Rev. Hematol. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 57–70. https://doi.org/ 10.1586/17474086.2015.978281

14. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse / J. C. Beck [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46, N 7. – P. 950–955. https://doi.org/10.1038/bmt.2010.217

15. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL / M. A. Pulsipher [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 49, N 10. – P. 1259–1265. https://doi.org/10.1038/bmt.2014.114

16. The graft-versus-leukaemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors / M. Remberger [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2002. – Vol. 30, N 7. – P. 761–768. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703735

17. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial / F. Locatelli [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95, N 5. – P. 1572–1579. https://doi.org/10.1182/blood.v95.5.1572.005k12_1572_1579

18. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival / A. Gustafsson Jernberg [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2003. – Vol. 31 (3). – P. 175–181. https://doi.org/ 10.1038/sj.bmt.1703808

19. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates / R. Nakamura [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 14, N 4. – P. 449–457. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.02.005

20. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose / M. A. Pulsipher [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, N 3. – P. 2606–2616. https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208355

21. Higher CD34+ and CD3+ cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after *in vivo* T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children / K. Kałwak [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 16, N 10. – P. 1388–1401. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.001

22. Risk factors and timing of relapse after allogeneic transplantation in Pediatric ALL: for whom and when should interventions be tested? / M. A. Pulsipher [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 50, N 9. – P. 1173–1179. https://doi.org/10.1038/bmt.2015.103

23. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group / P. Bader [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 377–384. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065

24. Minimal residual disease and childhood leukemia: standard of care recommendations from the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group / U. H. Athale [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2016. – Vol. 63, N 6. – P. 973–982. https://doi.org/10.1002/pbc.25939

25. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. A. Willasch [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2020. – Vol. 55, N 8. – P. 1540–1551. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0854-0

26. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters / D. Bresters [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 51, N 11. – P. 1482–1489. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.139

27. State-of the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015 / J.-H. Dalle [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 52, N 7. – P. 1029–1035. https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21

28. Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children / M. M. Pfeiffer [et al.] // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, N 8. – P. 1381–1388. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.021121

29. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research, the European blood and marrow transplant registry, and the Dutch registry / S. S. Farag [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 12, N 8. – P. 876–884. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.05.007

References

1. Miano M., Labopin M., Hartmann O., Angelucci E., Cornish J., Gluckman E. [et al.]. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 39, no. 2, pp. 89–99. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550

2. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W. [et al.]. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors – The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, vol. 33, no. 11, pp. 1265–1273. https://doi.org/ 10.1200/JCO.2014.58.9747

3. Pui C-H., Evans W. E. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1998, vol. 339, no. 9, pp. 605–615. https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907

4. Pavletic S. Z., Kumar S., Mohty M., de Lima M., Foran J. M., Pasquini M., Zhang M. J., Giralt S., Bishop M. R., Weisdorf D. NCI first international workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 1037–1069. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.004

5. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D., Fazi P. [et al.]. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*, 2013, vol. 98, no. 11, pp. 1702–1710. https://doi.org/10.3324/haematol.2012.080432

6. Matsumoto K., Yamamoto W., Ogusa E., Ishigatsubo Y., Kanamori H. Prognostic index for relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia and Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 12, pp. 2808–2812. https://doi.org/10.3109/10428194.2014.896004

7. Liu J., Wang Y., Xu L. P., Liu D. H., Qin Y. Z., Chang Y. J., Liu K. Y., Huang X. J. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia–rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 929–936. https://doi.org/ 10.1016/j.bbmt.2014.03.008

8. Eapen M., Raetz E., Zhang M. J., Muehlenbein C., Devidas M., Abshire T. [et al.]. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 12, pp. 4961–4967. https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-4942

9. Ceppi F., Duval M., Leclerc J. M., Laverdiere C., Delva Y. L., Cellot S., Teira P., Bittencourt H. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 9, p. e0160310. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160310

10. Tomblyn M. B., Arora M., Baker K. S., Blazar B. R., Brunstein C. G., Burns L. J. [et al.]. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 22, pp. 3634–3641. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2960

11. Marks D. I., Forman S. J., Blume K. G., Pérez W. S., Weisdorf D. J., Keating A. [et al.]. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 438–453. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.029

12. Willasch A. M., Salzmann-Manrique E., Krenn T., Duerken M., Faber J., Opper J. [et al.]. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, vol. 52, no. 2, pp. 201–208. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224

13. Ceppi F., Cazzaniga G., Colombini A., Biondi A., Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Review of Hematology*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 57–70. https://doi.org/ 10.1586/17474086.2015.978281

14. Beck J. C., Cao Q., Trotz B., Smith A. R., Weigel B. J., Verneris M. R., Burke M. J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse. *Bone Marrow Transplantation*, 2011, vol. 46, no. 7, pp. 950–955. https://doi.org/10.1038/bmt.2010.217

15. Pulsipher M. A., Wayne A. S., Schultz K. R. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplantation*, 2014, vol. 49, no. 10, pp. 1259–1265. https://doi.org/10.1038/bmt.2014.114

16. Remberger M., Mattsson J., Hentschke P., Aschan J., Barkholt L., Svennilson J., Ljungman P., Ringdén O. The graft-versus-leukaemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, 2002, vol. 30, no. 7, pp. 761–768. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703735

17. Locatelli F., Zecca M., Rondelli R., Bonetti F., Dini G., Prete A. [et al.]. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 5, pp. 1572–1579. https://doi.org/10.1182/blood.v95.5.1572.005k12_1572_1579

18. Gustafsson Jernberg A., Remberger M., Ringd'en O., Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplantation*, 2003, vol. 31 (3), pp. 175–181. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703808

19. Nakamura R., Auayporn N., Smith D. D., Palmer J., Sun J. Y., Schriber J. [et al.]. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 4, pp. 449–457. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.02.005

20. Pulsipher M. A., Chitphakdithai P., Logan B. R., Leitman S. F., Anderlini P., Klein J. P., Horowitz M. M., Miller J. P., King R. J., Confer D. L. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 3, pp. 2606–2616. https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208355

21. Kałwak K., Porwolik J., Mielcarek M., Gorczyńska E., Owoc-Lempach J., Ussowicz M. [et al.]. Higher CD34+ and CD3+ cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-

versus-host disease after *in vivo* T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1388–1401. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.001

22. Pulsipher M. A., Langholz B., Wall D. A., Schultz K. R., Bunin N., Carroll W. [et al.]. Risk factors and timing of relapse after allogeneic transplantation in Pediatric ALL: for whom and when should interventions be tested? *Bone Marrow Transplantation*, 2015, vol. 50, no. 9, pp. 1173–1179. https://doi.org/10.1038/bmt.2015.103

23. Bader P., Kreyenberg H., Henze G. H., Eckert C., Reising M., Willasch A. [et al.]. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 3, pp. 377–384. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065

24. Athale U. H., Gibson P. J., Bradley N. M., Malkin D. M., Hitzler J. Minimal residual disease and childhood leukemia: standard of care recommendations from the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group. *Pediatric Blood and Cancer*, 2016, vol. 63, no. 6, pp. 973–982. https://doi.org/10.1002/pbc.25939

25. Willasch A. M., Peters C., Sedláček P., Dalle J. H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A. [et al.]. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplantation*, 2020, vol. 55, no. 8, pp. 1540–1551. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0854-0

26. Bresters D., Lawitschka A., Cugno C., Pötschger U., Dalissier A., Michel G. [et al.]. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, vol. 51, no. 11, pp. 1482–1489. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.139

27. Dalle J.-H., Lucchini G., Balduzzi A., Ifversen M., Jahnukainen K., Macklon K. T. [et al.]. State-of the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, vol. 52, no. 7, pp. 1029–1035. https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21

28. Pfeiffer M. M., Feuchtinger T., Teltschik H. M., Schumm M., Müller I., Handgretinger R., Lang P. Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children. *Haematologica*, 2010, vol. 95, no. 8, pp. 1381–1388. https://doi.org/10.3324/haematol. 2009.021121

29. Farag S. S., Bacigalupo A., Eapen M., Hurley C., Dupont B., Caligiuri M. A. [et al.]. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research, the European blood and marrow transplant registry, and the Dutch registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, vol. 12, no. 8, pp. 876–884. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.05.007

Информация об авторах

Прудников Дмитрий Владимирович – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: dima1911@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7899-3773

Кирсанова Наталья Павловна – канд. мед. наук, врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3193-4864

Марейко Юлия Евгеньевна – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: mue@inbox.ru. ORCID iD: 0000-0003-4172-9466

Минаковская Нина Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент, врач-гематолог, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: minakovskaya@tut.by. https://orcid.org/0000-0003-4814-804X

Алейникова Ольга Витальевна – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0143-1921

Information about the authors

Dmitry V. Prudnikau – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: dima1911@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7899-3773

Natalia P. Kirsanava – Ph. D. (Med.), Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-3193-4864

Yulia E. Mareika – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mue@inbox.ru. https://orcid.org/0000-0003-4172-9466

Nina V. Minakovskaya – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Hematologist, Head of the Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: minakovskaya@tut.by. https://orcid.org/0000-0003-4814-804X

Olga V. Aleinikova – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru.https://orcid.org/0000-0003-0143-1921