



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК  
ОМСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 3  
Выпуск 1 (9)**

## Омский государственный медицинский университет

### «Научный вестник Омского государственного медицинского университета» - научно-

практический рецензируемый  
медицинский журнал.

Сетевое издание.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2020 году.

#### Адрес редакции:

644099, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237

med@omgtu.ru

+7 (3812) 21-11-30

Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.science-med.ru](http://www.science-med.ru) Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:

К.А. Андреев

Литературный редактор:

И.Л. Шарапова

ISSN (Online) 2782-3024

Свидетельство о регистрации

СМИ ЭЛ № ФС 77 - 79095

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц.(Омск)

### Редакционный совет

М.А. ЛИВЗАН, член-корр. РАН, д.м.н. (Омск) – председатель

О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск) – зам. председателя

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)

В.Д. ВАГНЕР, д.м.н., проф. (Москва)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)

А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., профессор (Омск)

О.Б. ОСПАНОВ, д.м.н., проф. (Астана)

Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

### Научные редакторы

*Клиническая медицина:* С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)

*Фундаментальная медицина:* О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)

*Фармация и фармакология:* Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)

*Микробиология:* Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

*Науки о здоровье и профилактическая медицина:* В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)

*Медицинская и биологическая статистика:* Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

*Философские, гуманитарные и социальные науки:* Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)

*Работы молодых ученых и студентов:* Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

### Члены редколлегии

Баринов С.В. (Омск), д.м.н., проф., Кравченко Е.Н. (Омск), д.м.н., проф., Савельева И.В. (Омск), д.м.н., доц., Викторова И.А. (Омск), д.м.н., проф., Друк И.В., (Омск) д.м.н., доц., Кореннова О.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Морова Н.А. (Омск), д.м.н., проф., Овсянников Н.В. (Омск), д.м.н., доц., Гудинова Ж.В. (Омск), д.м.н., проф., Никитин Ю.Б. (Омск), к.ф.м.н., доц., Пасечник О.А. (Омск), д.м.н., доц., Плотникова О.В. (Омск), д.м.н., доц., Турчанинов Д.В. (Омск), д.м.н., проф., Ашвиц И.В. (Омск), д.м.н., доц., Говорова Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Мордык А.В. (Омск), д.м.н., проф., Пузырева Л.В. (Омск), к.м.н., Рудаков Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Стасенко В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Ахмедов В.А.(Омск), д.м.н., проф., Шредер А.Ю. (Омск), к.п.н., доц., Акулинин В.А. (Омск), д.м.н., доц., Московский С.Н. (Омск), к.м.н., доц., Путалова И.Н. (Омск), д.м.н., проф., Русаков В.В. (Омск), д.м.н., доц., Храмых Т.П. (Омск), д.м.н., доц., Вьюшков Д.М. (Омск), к.м.н., Игнатъев Ю.Т. (Омск), д.м.н., проф., Хомутова Е.Ю. (Омск), д.м.н., доц., Кротов Ю.А. (Омск), д.м.н., проф., Ларькин В.И., (Омск), д.м.н., проф., Лебедев О.И. (Омск), д.м.н., проф., Антонов О.А. (Омск), д.м.н., доц., Белан Ю.Б. (Омск), д.м.н., проф., Павлинова Е.Б. (Омск), д.м.н., проф., Пискалов А.В. (Омск), д.м.н., проф., Котенко Е.Н. (Омск), к.п.н., доц., Максименко Л.А. (Омск), д.ф.н., доц., Мусохранова М.Б. (Омск), д.ф.н., к.п.н., доц., Усов Г.М. (Омск), д.м.н., доц., Григорович Э.Ш. (Омск), д.м.н., доц., Ломиашвили Л.М. (Омск), д.м.н., проф., Скрипкина Г.И. (Омск), д.м.н., доц., Стафеев А.А. (Омск), д.м.н., проф., Сулимов А.Ф. (Омск), д.м.н., проф., Худорошков Ю.Г. (Омск), к.м.н., доц., Василевская Е.С. (Омск), к.м.н., доц., Ефременко Е.С. (Омск), к.м.н., доц., Индутный А.В. (Омск), д.м.н., доц., Лукша Е.А. (Омск), к.ф.н., доц., Орлянская Т.Я. (Омск), д.б.н., доц., Степанова И.П. (Омск), д.б.н., проф., Фоминых С.Г. (Омск), д.м.н., доц., Деговцов Е.Н. (Омск), д.м.н., доц., Дзюба Г.Г. (Омск), д.м.н., доц., Новиков Ю.А. (Омск) д.м.н., доц., Полуэктов В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Цуканов А.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Черненко С.В. (Омск) к.м.н., доц.

## Оглавление

Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Калиниченко Д.А., Новиков А.Ю., Рожков К.Ю. ПЕРСПЕКТИВНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ИЛЕУСА В УРОЛОГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ .....	2
Байгозина Е.А. СОЧЕТАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....	11
Ермоленко А.А., Баринев С.В. ПРОБЛЕМА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ .....	18
Давыдов Г.С., Фоминых С.Г. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА .....	31
Джусоева Е.Г., Моисеева М.В. COVID-19 И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ И ИСХОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА. ....	41
Ермаков Р.И., Екимов Е.В. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТОВ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ С НЕСФОРМИРОВАННЫМИ КОРНЯМИ У ДЕТЕЙ.....	49
Зиновьев А.А., Лохмачева А.В. ЗА И ПРОТИВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ .....	59
Золотова С.А., Пальянов С.В. РОЛЬ АУТОФАГИИ В ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА .....	71
Клементьева Ю. А., Семенова Н.В. ОТРАВЛЕНИЕ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ: СТАТИСТИКА ПО СТРАНЕ И ОТДЕЛЬНЫМ РЕГИОНАМ. ....	84
Куберская А.П., Подгурская В.В. ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ .....	95

## **ПЕРСПЕКТИВНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ИЛЕУСА В УРОЛОГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ**

Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Калиниченко Д.А., Новиков А.Ю., Рожков К.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Калиниченко Дмитрий Анатольевич, к.м.н., доцент госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новиков Александр Юрьевич - ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Рожков Константин Юрьевич - к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Автор, ответственный за переписку:**

Трухан Дмитрий Иванович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

В хирургической практике после операций, затрагивающих прямо или косвенно органы брюшной полости, возможно развитие нарушений нормальной согласованной пропульсивной моторики желудочно-кишечного тракта. Это состояние динамической кишечной непроходимости обозначается как послеоперационный парез ЖКТ или послеоперационный илеус (ПОИ). Нами не найдено сведений о частоте ПОИ в урологии и травматологии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии от 10 до 30% и после гинекологических операций 10-15%.

Сохраняется актуальным вопрос лечения и профилактики ПОИ. В общемировой клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения послеоперационной кишечной непроходимости с начала XXI века. На запрос «postoperative ileus, chewing gum» только в

информационной базе PubMed найдена 141 ссылка, из них на рандомизированные клинические исследования (РКИ) – указывают 53 источника, на обзоры и систематические обзоры – 48, и на мета-анализы- 26. В рамках представленного обзора рассмотрены рандомизированные клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы, в которых изучались вопросы профилактики ПОИ в урологии и травматологии, свидетельствующие об эффективности и безопасности применения жевательной резинки в послеоперационном периоде для профилактики послеоперационного илеуса.

**Ключевые слова:** урология, травматология, колоректальная хирургия, послеоперационный парез ЖКТ, послеоперационный илеус, профилактика, жевательная резинка, флатус, дефекация.

## **PROSPECTIVE SOLUTION OF THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE ILEUS IN UROLOGY AND TRAUMATOLOGY**

Degovtsov E. N., Trukhan D.I., Kalinichenko D.A., Novikov A.Yu, Rozhkov K.Yu

Omsk State Medical University

In surgical practice, after operations that directly or indirectly affect the organs of the abdominal cavity, it is possible to develop disturbances in the normal coordinated propulsive motility of the gastrointestinal tract. This condition of dynamic intestinal obstruction is referred to as postoperative gastrointestinal paresis or postoperative ileus (POI). We did not find any information on the frequency of POI in urological practice, however, the frequency of POI in the clinic of colorectal surgery is known to be from 10 to 30% and after gynecological operations 10-15%. The issue of treatment and prevention of POI remains relevant.

In global clinical practice, chewing gum has been used after surgery to reduce postoperative intestinal obstruction since the beginning of the 21st century. 141 references were found for the query “postoperative ileus, chewing gum” in the PubMed database alone, of which 53 references to randomized clinical trials, 48 to reviews and systematic reviews, and 26 to meta-analyses.

The present review considers randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyzes that examined the prevention of POI in urology and traumatology, indicating the effectiveness and safety of the use of chewing gum in the postoperative period for the prevention of postoperative ileus.

**Key words:** urology, traumatology, colorectal surgery, postoperative gastrointestinal tract paresis, postoperative ileus, prevention, chewing gum, flatus, defecation.

В хирургической практике после операций, затрагивающих прямо или косвенно органы брюшной полости, возможно развитие нарушений нормальной согласованной пропульсивной моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это состояние динамической кишечной непроходимости обозначается как послеоперационный парез ЖКТ или послеоперационный илеус (ПОИ) [1, 2]. Развитие ПОИ увеличивает продолжительность госпитализации, стоимость лечения и послеоперационную заболеваемость [1-5]. Нами не найдено сведений о частоте ПОИ в урологии и травматологии, однако известна частота развития ПОИ в клинике колоректальной хирургии от 10 до 30% [6-8] и после гинекологических операций 10-15% [9, 10].

Сохраняется актуальным вопрос лечения и профилактики ПОИ [1-4]. В систематическом обзоре рекомендаций, направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости [11], авторами отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами были слабительные на основе магния (48,6%) и применение жевательной резинки (35,1%), и значительно реже - антагонист периферических опиоидных рецепторов периферического действия алвимопан (16,2%), лактулоза (10,8%), неостигмин и бисакодил (по 5,4%).

Вместе с тем, в отечественных обзорах, затрагивающих вопросы профилактики ПОИ, в колоректальной хирургии [1, 2] и акушерско-гинекологической практике [3, 4] возможностям применения жевательной резинки для профилактики послеоперационного пареза ЖКТ посвящено лишь по 1 абзацу, с небольшим количеством ссылок на литературные источники.

В общемировой клинической практике жевательная резинка используется после хирургических вмешательств для уменьшения послеоперационной кишечной непроходимости с начала XXI века [12, 13]. При дополнительном включении в стандартный послеоперационный уход жевательной резинки, пациенты отмечают более раннее появление флатуса и первого опорожнения кишечника по сравнению с обычным послеоперационным лечением, и имеют более низкую частоту послеоперационных осложнений.

В качестве возможных механизмов, объясняющий эффект жевательной резинки при ПОИ, рассматривается акт жевания, которое может действовать на цефально-вагусную стимуляцию пищеварения, вырабатывая гормоны, связанные с моторикой кишечника [12, 14-16], или в качестве «фиктивного» питания, которое стимулирует моторику двенадцатиперстной кишки, желудка и прямой кишки, а также секрецию слюны и панкреатического секрета [17, 18]. Также отмечается, что ключевыми ингредиентами в большинстве жевательных резинок без сахара является сорбит. Сорбит и другие гекситолы являются осмотическими слабительными средствами и соответственно позитивно влияют на моторику ЖКТ [17-19].

В информационной базе данных PubMed нами найдено большое число рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и мета-анализов, подтверждающих эффективность жевательной резинки, в профилактике ПОИ в колоректальной хирургии [20-38] и акушерско-гинекологической практике [39-47].

Британскими учеными в Кокрановский обзор [48], посвященный применению жевательной резинки для послеоперационного восстановления

функции ЖКТ, были включены 81 исследование, которые дополнительно были разделены на подгруппы: абдоминальная/колоректальная хирургия, кесарево сечение (КС) и другие хирургические вмешательства.

Авторы отметили, что применение жевательной резинки снижает время до первого флатуса [общее снижение на 10,4 часа (95% ДИ: -11,9, -8,9): 12,5 часов (95% ДИ: -17,2, -7,8) в абдоминальной хирургии, 7,9 часа (95% ДИ: -10,0, -5,8) при КС, 10,6 часа (95% ДИ: -12,7, -8,5) при других хирургических вмешательствах]. Применение жевательной резинки также снижало время до первой дефекации [общее снижение на 12,7 часа (95% ДИ: -14,5, -10,9): 18,1 часа (95% ДИ: -25,3, -10,9) в абдоминальной хирургии, 9,1 часа (95% ДИ: -11,4, -6,7) при КС, 12,3 часа (95% ДИ: -14,9, -9,7) при других хирургических вмешательствах]. Кроме этого, применение жевательной резинки несколько снижало время до появления кишечных шумов [общее снижение на 5,0 часов (95% ДИ: -6,4, -3,7): 3,21 часа (95% ДИ: -7,0, 0,6) при абдоминальной хирургии, 4,4 часа (95% ДИ: -5,9, -2,8) при КС, 6,3 часа (95% ДИ: -8,7, -3,8) при других хирургических вмешательствах] и умеренно уменьшало продолжительность пребывания в больнице [общее снижение на 0,7 дня (95% ДИ: -0,8, -0,5): 1,0 дня при абдоминальной хирургии (95% ДИ: -1,6, -0,4), 0,2 дня (95% ДИ: -0,3, -0,1) при КС, 0,8 дня (95% ДИ: -1,1, -0,5) при других хирургических вмешательствах].

В представленном Кокрановском обзоре оперативные вмешательства в урологии и травматологии включены в группу «другие хирургические вмешательства» [48].

Рассмотрим клинические исследования, обзоры и мета-анализы, в которых рассматривается профилактика ПОИ в урологии и травматологии.

Урология. Ученые из США провели исследование [49], направленное на изучение влияния жевания жевательной резинки в послеоперационном периоде пациентов, перенесших цистэктомию и

отведение мочи. В исследование было включено 102 пациента, после радикальной цистэктомии по поводу локализованного рака мочевого пузыря. Время появления флатуса было короче у пациентов, получавших жевательную резинку, по сравнению с контрольной группой (2,4 против 2,9 дней;  $P < 0.001$ ), также было сокращено время до дефекации у пациентов, получавших жевательную резинку (3,2 против 3,9 дней;  $P < 0.001$ ). Авторы указывают, что жевательная резинка может ускорить восстановление функции кишечника после цистэктомии.

Ученые из Южной Кореи [50] рандомизировали пациентов с открытой радикальной цистэктомией и роботизированной радикальной цистэктомией в группы AI и BI (без жевательной резинки) и группы AII и BII (с применением жевательной резинки). Медианное время до флатуса и опорожнения кишечника было значительно снижено в группах AII и BII (жевательной резинки) по сравнению с контрольными пациентами: соответственно 57,1 против 69,5 часов; 76,7 против 93,3 часа. У пациентов с открытой радикальной цистэктомией снижение времени до флатуса и дефекации наблюдалось в группе жевательной резинки (AII), чем в контрольной (AI) группе: соответственно 64,3 против 80,3 часов 83,8 против 104,2 часа. У пациентов с роботизированной радикальной цистэктомией снижение времени до флатуса и дефекации также было обнаружено в группе жевательной резинки (BII), чем в контрольной (BI) группе: соответственно 48,8 против 60,3 часов 69,1 против 84,6 часов. Никаких побочных эффектов при использовании жевательной резинки в исследовании не наблюдалось.

В следующем исследовании южнокорейских урологов [51] 37 пациентов, перенесших ретролобковую радикальную простатэктомию по поводу локализованного рака предстательной железы были разделены, по альтернативной схеме, на группу

жевательной резинки и контрольную группу. Время до флатуса было значительно короче в группе жевательной резинки, чем в контрольной группе (27,1 против 39,8 ч), а время до первого опорожнения кишечника было быстрее у пациентов, жующих жвачку (46,1 против 60,7 ч). Хирургическое пребывание в стационаре было короче в группе, жевательной резинке, чем в контрольной группе (5,1 против 6,4 дня). В заключении авторы отметили, что ретролобковая радикальная простатэктомия не включает в себя манипуляции с кишечником, однако, жевание жевательной резинки является эффективным и не имеющим побочных эффектов методом разрешения кишечной непроходимости после операции.

В исследовании китайских ученых [52] вошли 60 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, разделенные на 3 группы. В группе пациентов, применявших жевательную резинку медиана времени до флатуса составляла 57 часов (49-72 часа), а медиана времени до опорожнения кишечника составляла 95 часов (88-109 часов), которые были значимо сокращены по сравнению с двумя другими группами пациентов (82 часа, 109 часов в группе плацебо и 81 час, 108 часов в контрольной группе соответственно).

Еще в одном южнокорейском проспективном исследовании [], авторы провели анализ лечения послеоперационной кишечной непроходимости у 716 пациентов после роботизированной лапароскопической простатэктомии, и отметили позитивное влияние дополнения стандартной послеоперационной терапии жеванием жевательной резинки.

Ученые из Марокко [54] в марте 2017 года провели поиск литературы по MedLine, Scopus, CochraneLibrary и ClinicalTrials.Gov в соответствии с Кокрейновским справочником и предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров

и мета-анализов, для оценки пользы послеоперационного использования жевательной резинки у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию. Три исследования, включавшие 274 пациента в общей сложности, соответствовали критериям включения. Объединенные результаты продемонстрировали сокращение времени до флатуса на 11,82 часа (95 % ДИ: -15,43, -8,22 ч,  $P < 0,00001$ ) и на 19,57 часа времени до дефекации (95 % ДИ: -29,33, -9,81 ч,  $P < 0,0001$ ), а также тенденцию к снижению продолжительности пребывания в больнице на 2,85 дня (95 % ДИ: -6,13, -0,43,  $P = 0,09$ ) при использовании жевательной резинки. Авторы считают, что жевательная резинка может быть рекомендована после операции пациентам, перенесшим радикальную цистэктомию, для улучшения функции кишечника.

В недавно опубликованном систематическом обзоре и мета-анализе ученых из США [55] для оценки эффективности жевания жевательной резинки в восстановлении функции кишечника после радикальной цистэктомии, вошли 2 исследования со 100 пациентами. По сравнению с плацебо, жевательная резинка приводила к более быстрому восстановлению функции кишечника (взвешенная разница средних (ВСР) = -16,00; 95% ДИ от -18,67 до -13,32;  $P < 0,0001$ ). Кроме того, жевательная резинка уменьшала время до появления флатуса (ВСР= -14,81; 95% ДИ, от -22,14 до -7,47;  $P < 0,001$ ), но не уменьшила продолжительность пребывания (ВСР= 0,97; 95% ДИ, -1,23 до 3,18;  $P = 0,39$ ) и частоту развития послеоперационной кишечной непроходимости (отношение шансов –ОШ= 0,67, 95% ДИ 0,20 -2,23;  $P = 0,51$ ). По мнению авторов, жевательная резинка является недорогим вмешательством для улучшения функции кишечника у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию. Травматология. Травматологи из Южной Кореи провели проспективное РКИ для



оценки влияния жевательной резинки на послеоперационный илеус у пожилых пациентов после перелома бедра [56]. В 1-й группе 31 пациент получал дополнительно жевательную резинку без сахара, во 2-й контрольной группе было 43 пациента. Распространенность ПОИ у всех пациентов с переломом шейки бедра составила 63,5% (47/74). Распространенность ПОИ в 1-й группе была ниже статистически значимой, чем во 2-й группе (соответственно 41% и 79,1%,  $P = 0,01$ ).

Китайские травматологи в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании [57] продемонстрировали, что жевательная резинка способствует восстановлению функции кишечника у пожилых пациентов после поясничной хирургии позвоночника. В исследование были включены 60 последовательных пожилых пациентов (старше 60 лет) с поясничными дегенеративными заболеваниями, которые были разделены на 2 группы. Группа жевательной резинки (30 пациентов) начала применять жевательную резинку после пробуждения от анестезии до первой дефекации, в то время как контрольная группа (30 пациентов) получала стандартный послеоперационный уход. По сравнению с контрольной группой, группа жевательной резинки имела меньше времени до первого флатуса ( $12,4 \pm 2,9$  против  $17,8 \pm 2,2$  ч;  $P < 0,001$ ), появления кишечных шумов ( $17,3 \pm 2,8$  против  $25,0 \pm 2,5$  ч;  $P < 0,001$ ) и первой дефекации ( $51,9 \pm 5,2$  против  $76,1 \pm 3,8$  ч;  $P < 0,001$ ).

В опубликованном в конце 2022 года систематическом обзоре и мета-анализе китайских ученых [58] была проведена оценка влияния жевательной резинки на пациентов после операции на позвоночнике. Авторы использовали для выявления РКИ, включающих применение жевательной резинки в послеоперационном периоде из восьми баз данных: Кокрановская библиотека, PubMed, Embase, MEDLINE, Web of Science, Китайская национальная

инфраструктура знаний, База данных китайского научно-технического журнала и WanFang Data. В итоге, в исследование были включены 7 РКИ, суммарно 706 пациентов. Мета-анализ показал, что применение жевательной резинки может сократить интервал между операцией и первым опорожнением кишечника (BCR = - 23,02; 95% ДИ - 24,67, - 21,38;  $P < 0,00001$ ), первым флатусом (BCR = - 1,54; 95% ДИ - 2,48, - 0,60;  $P = 0,001$ ), и первыми кишечными шумами (BCR = - 5,08; 95% ДИ - 6,02, - 4,15;  $P < 0,00001$ ). Кроме того, наблюдалось значительное снижение послеоперационной дозы анальгетиков в течение первых 12 часов (BCR = - 0,28; 95% ДИ - 0,52, - 0,05;  $P = 0,02$ ).

Клинические рекомендации. Рекомендация по применению жевательной резинки в послеоперационном периоде после операций, затрагивающих прямо или косвенно органы брюшной полости, включена в ряд клинических рекомендаций. Так, в клинических рекомендациях Французского общества анестезиологов и реаниматологов (SFAR) и Французского общества гастрохирургов (SFCD) по усиленному восстановлению после плановой колоректальной хирургии [59, 60] отмечено, что среди анестезиологов и хирургов был достигнут консенсус по ряду тактик, которые недостаточно применяются в современных реабилитационных программах в колоректальной хирургии, в том числе и в отношении жевания жевательной резинки после операции. В недавно опубликованных консенсусных рекомендациях Американского урогинекологического общества (AUGS) и Международной урогинекологической ассоциации (IUGA) [61], отмечается, что использование жевательной резинки для уменьшения кишечной непроходимости имеет высокий уровень доказательств в поддержку ее применения в урогинекологической хирургии.

Заключение. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют об

эффективности и безопасности применения жевательной резинки в послеоперационном периоде для профилактики послеоперационного пареза ЖКТ. Таким образом, применение жевательной резинки в

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;3: 76-85. DOI: 10.17116/hirurgia2017376-85. Khomyakov E.A., Rybakov E.G. Postoperative paresis of the gastrointestinal tract. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. 2017;3:76-85. DOI: 10.17116/hirurgia2017376-85(in Russ.)
2. Фомин В.С. Послеоперационная динамическая кишечная непроходимость: профилактика и лечение. Фарматека. 2018;7: 97-101. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35104996>. Fomin V.S. Postoperative dynamic intestinal obstruction: prevention and treatment. Pharmateka. 2018;7:97-101. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35104996> (in Russ.)
3. Упрямова Е.Ю., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б. Послеоперационный парез кишечника в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2018;11: 159-164. DOI: 10.18565/aig.2018.11.159-164. Uprymova E.Yu., Novikova S.V., Tsvitsivadze E.B. Postoperative intestinal paresis in obstetric and gynecological practice. Obstetrics and gynecology. 2018;11:159-164. DOI: 10.18565/aig.2018.11.159-164 (in Russ.).
4. Фомин В.С., Луценко В.Д., Овешникова Т.З., Фомина М.Н. Современное состояние вопроса профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника в акушерской практике. Фарматека. 2019;6: 84-89. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.90-96. Fomin V.S., Lutsenko V.D., Oveshnikova T.Z., Fomina M.N. The current state of the issue of prevention and treatment of postoperative intestinal paresis in obstetric practice. Pharmateka. 2019;6:84-89. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.6.90-96 (in Russ.).
5. Gungorduk K, Ozdemir IA. Non-pharmacological interventions for the prevention of postoperative ileus after gynecologic cancer surgery. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 Jan;60(1):9-12. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.002.
6. Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, Meurette G. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. J Visc Surg. 2016 Dec;153(6):439-446. doi: 10.1016/j.jvisc.2016.08.010.
7. Wattchow D, Heitmann P, Smolilo D, Spencer NJ, Parker D, Hibberd T, Brookes SSSJ, Dinning PG, Costa M. Postoperative ileus-An ongoing conundrum. Neurogastroenterol Motil. 2021 May;33(5):e14046. doi: 10.1111/nmo.14046.
8. Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative Ileus. Clin Colon Rectal Surg. 2019 May;32(3):166-170. doi: 10.1055/s-0038-1677003.
9. Craciunas L, Sajid MS, Ahmed AS. Chewing gum in preventing postoperative ileus in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2014 Jun;121(7):793-9; discussion 799. doi: 10.1111/1471-0528.12696.
10. Amirian I. , Gögenur I. The use of chewing gum stimulates bowel motility after gynaecological surgery. Ugeskr Laeger. 2016 Apr 4;178(14):Vo2160093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045891/>
11. Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, Moore JW, Sammour T. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. ANZ J Surg. 2020 Jan;90(1-2):41-47. doi: 10.1111/ans.15319.
12. Fanning J, Hojat R. Safety and efficacy of immediate postoperative feeding and bowel stimulation to prevent ileus after major gynecologic surgical procedures. J Am Osteopath Assoc. 2011 Aug;111(8):469-72. doi: 10.7556/jaoa.2011.111.8.469.
13. Li S, Liu Y, Peng Q, Xie L, Wang J, Qin X. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;28(7):1122-32. doi: 10.1111/jgh.12206.
14. Zhang Q, Zhao P. Influence of gum chewing on return of gastrointestinal function after gastric abdominal surgery in children. Eur J Pediatr Surg. 2008 Feb;18(1):44-6. doi: 10.1055/s-2007-989273.
15. Noble EJ, Harris R, Hosie KB, Thomas S, Lewis SJ. Gum chewing reduces postoperative ileus? A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2009 Apr;7(2):100-5. doi: 10.1016/j.ijsu.2009.01.006.
16. Turkyay Ü, Yavuz A, Hortu İ, Terzi H, Kale A. The impact of chewing gum on postoperative bowel activity and postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy J Obstet Gynaecol. 2020 Jul;40(5):705-709. doi: 10.1080/01443615.2019.1652891.
17. Tandeter H. Hypothesis: hexitols in chewing gum may play a role in reducing postoperative ileus. Med Hypotheses. 2009 Jan;72(1):39-40. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.044.
18. Lepore M, Fitzgerald JE. Gum chewing is associated with early recovery of bowel motility and shorter length of hospital stay for women after caesarean section. Evid Based Med. 2015 Feb;20(1):22. doi: 10.1136/ebmed-2014-110058.

19. Gong Y, Zhang Q, Qiao L, Lv D, Ruan J, Chen H, Gong J, Shi G. Xylitol Gum Chewing to Achieve Early Postoperative Restoration of Bowel Motility After Laparoscopic Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Aug;25(4):303-6. doi: 10.1097/SLE.000000000000174.
20. Leier H. Does gum chewing help prevent impaired gastric motility in the postoperative period? *J Am Acad Nurse Pract.* 2007 Mar;19(3):133-6. doi: 10.1111/j.1745-7599.2006.00209.x.
21. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2007 Dec;50(12):2149-57. doi: 10.1007/s10350-007-9039-9.
22. Purkayastha S, Tilney HS, Darzi AW, Tekkis PP. Meta-analysis of randomized studies evaluating chewing gum to enhance postoperative recovery following colectomy. *Arch Surg.* 2008 Aug;143(8):788-93. doi: 10.1001/archsurg.143.8.788.
23. de Castro SM, van den Esschert JW, van Heek NT, Dalhuisen S, Koelemay MJ, Busch OR, Gouma DJ. A systematic review of the efficacy of gum chewing for the amelioration of postoperative ileus. *Dig Surg.* 2008;25(1):39-45. doi: 10.1159/000117822.
24. Kristensen SD, Lind K, Rosenberg J. Gum chewing reduces duration of postoperative ileus. *Ugeskr Laeger.* 2008 Sep 22;170(39):3062-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822234/>
25. Vásquez W, Hernández AV, Garcia-Sabrido JL. Is gum chewing useful for ileus after elective colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Gastrointest Surg.* 2009 Apr;13(4):649-56. doi: 10.1007/s11605-008-0756-8.
26. Fitzgerald JE, Ahmed I. Systematic review and meta-analysis of chewing-gum therapy in the reduction of postoperative paralytic ileus following gastrointestinal surgery. *World J Surg.* 2009 Dec;33(12):2557-66. doi: 10.1007/s00268-009-0104-5.
27. Hocevar BJ, Robinson B, Gray M. Does chewing gum shorten the duration of postoperative ileus in patients undergoing abdominal surgery and creation of a stoma? *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2010 Mar-Apr;37(2):140-6. doi: 10.1097/WON.0b013e3181d0b92b.
28. Wang XJ, Chi P. Effect of chewing gum on the promotion of intestinal function recovery after colorectal surgery: a meta-analysis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013 Nov;16(11):1078-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277405/>
29. Yin Z, Sun J, Liu T, Zhu Y, Peng S, Wang J. Gum chewing: another simple potential method for more rapid improvement of postoperative gastrointestinal function. *Digestion.* 2013;87(2):67-74. doi: 10.1159/000342637.
30. Wronski S. Chew on this: reducing postoperative ileus with chewing gum. *Nursing.* 2014 Aug;44(8):19-23. doi: 10.1097/01.NURSE.0000451535.63211.a8.
31. Ho YM, Smith SR, Pockney P, Lim P, Attia J. A meta-analysis on the effect of sham feeding following colectomy: should gum chewing be included in enhanced recovery after surgery protocols? *Dis Colon Rectum.* 2014 Jan;57(1):115-26. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a665be.
32. Su'a BU, Pollock TT, Lemanu DP, MacCormick AD, Connolly AB, Hill AG. Chewing gum and postoperative ileus in adults: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015 Feb;14:49-55. doi: 10.1016/j.ijisu.2014.12.032.
33. Song GM, Deng YH, Jin YH, Zhou JG, Tian X. Meta-analysis comparing chewing gum versus standard postoperative care after colorectal resection. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):70066-70079. doi: 10.18632/oncotarget.11735.
34. Liu Q, Jiang H, Xu D, Jin J. Effect of gum chewing on ameliorating ileus following colorectal surgery: A meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Nov;47:107-115. doi: 10.1016/j.ijisu.2017.07.107.
35. Mei B, Wang W, Cui F, Wen Z, Shen M. Chewing Gum for Intestinal Function Recovery after Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3087904. doi: 10.1155/2017/3087904.
36. Roslan F, Kushairi A, Cappuyns L, Daliya P, Adiamah A. The Impact of Sham Feeding with Chewing Gum on Postoperative Ileus Following Colorectal Surgery: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2020 Nov;24(11):2643-2653. doi: 10.1007/s11605-019-04507-3.
37. Sammut R, Trapani J, Deguara J, Ravasi V. The effect of gum chewing on postoperative ileus in open colorectal surgery patients: A review. *J Perioper Pract.* 2021 Apr;31(4):132-139. doi: 10.1177/1750458920917015.
38. Hsu YC, Szu SY. Effects of Gum Chewing on Recovery From Postoperative Ileus: A Randomized Clinical Trial. *J Nurs Res.* 2022 Oct 1;30(5):e233. doi: 10.1097/jnr.0000000000000510.
39. Zhu YP, Wang WJ, Zhang SL, Dai B, Ye DW. Effects of gum chewing on postoperative bowel motility after caesarean section: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG.* 2014 Jun;121(7):787-92. doi: 10.1111/1471-0528.12662.
40. Huang H-P, He M. Usefulness of chewing gum for recovering intestinal function after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;54(2):116-21. doi: 10.1016/j.tjog.2014.10.004.
41. Hochner H, Tenfelde SM, Abu Ahmad W, Liebergall-Wischnitzer M. Gum chewing and gastrointestinal function following caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2015 Jul;24(13-14):1795-804. doi: 10.1111/jocn.12836.
42. Wen Z, Shen M, Wu C, Ding J, Mei B. Chewing gum for intestinal function recovery after caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMC*

- Pregnancy Childbirth. 2017 Apr 18;17(1):105. doi: 10.1186/s12884-017-1286-8.
43. Wilson A. Does Chewing Gum Promote Bowel Function After Cesarean Section? *Am J Nurs*. 2017 Jul;117(7):21. doi: 10.1097/01.NAJ.0000520940.23976.94.
44. Ciardulli A, Saccone G, Di Mascio D, Caissutti C, Berghella V. Chewing gum improves postoperative recovery of gastrointestinal function after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jul;31(14):1924-1932. doi: 10.1080/14767058.2017.1330883.
45. Xu C, Peng J, Liu S, Qi DY. Effect of chewing gum on gastrointestinal function after gynecological surgery: A systematic literature review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 May;44(5):936-943. doi: 10.1111/jog.13602.
46. Yin YN, Xie H, Ren JH, Jiang NJ, Dai L. The impact of gum-chewing on postoperative ileus following gynecological cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2023 Jan 17;12:1059924. doi: 10.3389/fonc.2022.1059924.
47. Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, Macedo CR, Sarmiento Vasconcelos V, de Souza Pedrosa A, Torloni MR. Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 17;10(10):CD011562. doi: 10.1002/14651858.CD011562.pub2.
48. Short V, Herbert G, Perry R, Atkinson C, Ness AR, Penfold C, Thomas S, Andersen HK, Lewis SJ. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 20;2015(2):CD006506. doi: 10.1002/14651858.CD006506.pub3.
49. Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1053-6. doi: 10.1016/j.urology.2007.07.048.
50. Choi H, Kang SH, Yoon DK, Kang SG, Ko HY, Moon du G, Park JY, Joo KJ, Cheon J. Chewing gum has a stimulatory effect on bowel motility in patients after open or robotic radical cystectomy for bladder cancer: a prospective randomized comparative study. *Urology*. 2011 Apr;77(4):884-90. doi: 10.1016/j.urology.2010.06.042.
51. Choi H, Kim JH, Park JY, Ham BK, Shim Js, Bae JH. Gum chewing promotes bowel motility after a radical retropubic prostatectomy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014 Mar;10(1):53-9. doi: 10.1111/ajco.12113.
52. Wang Y, Meng YS, Fan Y, Chen C, Yu W, Hao H, Han WK, Hao JR, Jin J, Zhou LQ. Effect of gum chewing on bowel function recovery in patients after radical cystectomy with urinary diversion. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016 Oct 18;48(5):822-824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752163/>
53. Park JS, Kim J, Jang WS, Heo JE, Elghiaty A, Rha KH, Choi YD, Ham WS. Management of postoperative ileus after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13036. doi: 10.1097/MD.00000000000013036.
54. Ziouziou I, Ammani A, Karmouni T, El Khader K, Koutani A, Iben Attya Andaloussi A. Does chewing gum improve postoperative results in patients undergoing radical cystectomy? A systematic review of literature and meta-analysis. *Prog Urol*. 2017 Sep;27(10):513-520. doi: 10.1016/j.purol.2017.06.005
55. Atkins CS, Tubog TD, Schaffer SK. Chewing Gum After Radical Cystectomy With Urinary Diversion for Recovery of Intestinal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Perianesth Nurs*. 2022 Aug;37(4):467-473. doi: 10.1016/j.jopan.2021.10.003.
56. Cha YH, Nam DC, Song SY, Yoo JI. A prospective randomized controlled trial to evaluate effect of chewing gum on postoperative ileus in elderly patient after hip fracture. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e25321. doi: 10.1097/MD.00000000000025321
57. Du X, Ou Y, Jiang G, Luo W, Jiang D. Chewing gum promotes bowel function recovery in elderly patients after lumbar spinal surgery: a retrospective single-center cohort study. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):1216-1223. doi: 10.21037/apm-20-1077.
58. Liao XQ, Li SL, Peng YC, Chen LW, Lin YJ. Effects of chewing gum on gastrointestinal function in patients following spinal surgery: a meta-analysis and systematic review. *Eur Spine J*. 2022 Oct;31(10):2536-2546. doi: 10.1007/s00586-022-07304-w.
- ТРАВМАТОЛОГИЯ**
59. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; Working Group of Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR); Société française de chirurgie digestive (SFCD). French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg*. 2014 Feb;151(1):65-79. doi: 10.1016/j.jvisc.2013.10.006.
60. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D; le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar) et de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 May;33(5):370-84. doi: 10.1016/j.annfar.2014.03.007.
61. Latthe P, Panza J, Marquini GV, Jankowski CJ, Heisler C, Achtari C, Reagan K, Hickman LC, Haddad J. AUGS-IUGA Joint Clinical Consensus Statement on Enhanced Recovery After Urogynecologic Surgery: Developed by the Joint Writing Group of the International Urogynecological Association and the American Urogynecologic Society. Individual writing group members are noted in the Acknowledgements section. *Urogynecology (Hagerstown)*. 2022 Nov 1;28(11):716-734. doi: 10.1097/SPV.0000000000001252

## **СОЧЕТАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Байгозина Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор:**

Байгозина Евгения Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

### **Автор, ответственный за переписку:**

Байгозина Евгения Александровна, профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. pulmonology55@mail.ru

На фоне высокого уровня заболеваемости новой коронавирусной инфекцией повсеместно возрастает частота сочетанной патологии, в частности, с ВИЧ-инфекцией. Сложности дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний в подобной ситуации заключаются в похожей клинической картине, аналогичными рентгенологическими изменениями в легких (прежде всего, при пневмоцистной пневмонией и вирусным поражением, вызванным SARS-CoV-2), уменьшении доступности медицинских диагностических процедур в условиях пандемии. В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано редкое сочетание ко-инфекции - COVID-19, пневмоцистной пневмонии и туберкулеза - у пациента с вирусом иммунодефицита человека; описаны особенности течения данных инфекционных осложнений. У больного с низким уровнем CD4+ -Т – лимфоцитов, высокой вирусной нагрузкой, сопутствующей почечно-печеночной патологией наблюдалась длительная персистенция SARS-CoV-2 (лонг-ковид). Наличие «трио» инфекционных заболеваний затруднило своевременную диагностику туберкулеза. В период пандемии COVID-19 наблюдение за лицами, живущими с ВИЧ, должно включать спектр исследований для исключения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно у людей с низким уровнем CD4-клеток, высокой вирусной нагрузкой, отсутствием антиретровирусной терапии и клинического улучшения при стандартной терапии COVID-19 для своевременной терапии и уменьшения смертности таких пациентов.

**Ключевые слова:** ко-инфекция, COVID-19, ВИЧ, пневмоцистная пневмония, туберкулез.

## COMBINATION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN A PATIENT WITH IMMUNOSUPPRESSION (CLINICAL CASE)

Baigozina E.A.

Omsk State Medical University

Against the background of high incidence of new coronavirus infection there is a widespread increase in the incidence of co-infections, in particular, with HIV infection. Difficulties of differential diagnosis of infectious diseases in such a situation are similar clinical picture, similar radiological changes in the lungs (primarily with pneumocystis pneumonia and viral lesions caused by SARS-CoV-2), reduced availability of medical diagnostic procedures in a pandemic. The presented clinical case demonstrates a rare combination of co-infection - COVID-19, pneumocystis pneumonia and tuberculosis - in a patient with human immunodeficiency virus; the course of these infectious complications is described. A patient with a low level of CD4+ -T - lymphocytes, a high viral load, concomitant renal and hepatic pathology had long-term persistence of SARS-CoV-2 (longcoid). The presence of a "trio" of infectious diseases made timely diagnosis of tuberculosis difficult. During the COVID-19 pandemic, surveillance of individuals living with HIV should include a spectrum of investigations to rule out tuberculosis and opportunistic infections, especially in individuals with low CD4 cell counts, high viral load, lack of antiretroviral therapy, and clinical improvement with standard COVID-19 therapy for timely therapy and reduced mortality in such patients.

**Key words:** co-infection, COVID-19, HIV, pneumocystis pneumonia, tuberculosis.

В период глобальной пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 актуализация изучения особенностей течения SARS-CoV-2 у особой группы иммунокомпрометированных пациентов, а именно у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в контексте диагностики и терапии ко-инфекции у данной когорты больных является одной из приоритетных медицинских задач. В настоящее время в мире насчитывается около 40 млн. человек с ВИЧ-

инфекцией, из них более 1,1 млн. – в Российской Федерации [4]. Распространенность ВИЧ среди пациентов с COVID-19, по данным мета-анализа, проведенного Danwang C. с соавторами, составила 2,69% и была наиболее высокой в странах Африки (11,8%) по сравнению с другими странами (1,1%) [2]. Восприимчивость к заражению SARS-CoV-2 и риск смертности ЛЖВ, достаточно противоречивы. Так, в одном из мета-анализов, включавшем 22

исследования, Ssentongo P. и соавторами показано, что ЛВЖ имели значительно более высокий риск заражения SARS-CoV-2 и летальности (более 80%), чем ВИЧ-негативные пациенты с COVID-19 [6]. С другой стороны, результаты обзора Danwang C. и соавторов продемонстрировали лишь большую вероятность госпитализации в стационар ЛЖВ с COVID-19 при отсутствии связи с повышенным риском смертности или развития тяжелого заболевания в нескорректированном анализе (то есть без учета возраста и пола) у данной категории пациентов [2]. Подобные противоречия, по-видимому, связаны с разнородностью групп пациентов без учета стратификации по стадиям ВИЧ-инфекции, наличию/отсутствию/режима антиретровирусной терапии (АРТ), количеству CD4+-Т-лимфоцитов, возрасту и другим сопутствующим заболеваниям.

Одной из вероятных причин отсутствия влияния ко-инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2 на увеличение риска развития тяжелых форм COVID-19 авторы объясняют наличием иммунодепрессии, препятствующей развитию так называемого «цитокинового шторма», однако это утверждение было бы справедливо только для пациентов с низким количеством CD4+-Т-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой [2]. Подчеркивается необходимость проведения мета-анализа, стратифицирующего исходы в соответствии с количеством CD4+-Т-лимфоцитов, который позволил бы определить, имеют ли пациенты с тяжелым иммунодефицитом меньшую вероятность развития тяжелой формы COVID-19 по сравнению с пациентами, получающими АРТ, с количеством CD4+-Т-лимфоцитов выше 200 клеток/мкл. Более того, есть данные, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе у пациентов с количеством CD4+-Т-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл [3].

Вторичные заболевания, связанные с поражением легких при ВИЧ-инфекции, весьма многообразны: туберкулез, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, вирусные инфекции и т.д. Можно предполагать, что на прогноз течения SARS-CoV-2 у ЛЖВ оказывают влияния сопутствующие заболевания другой инфекционной природы, в частности вызываемые *Pneumocystis jirovecii* и микобактериями туберкулеза (МБТ). Так, в одном из систематических обзоров рассматривается тройное бремя COVID-19, туберкулеза и ВИЧ-инфекции как одна из основных глобальных проблем стран с высокой распространенностью туберкулеза [7]. Инфекция SARS-CoV-2 также истощает клеточный NAD+, который может быть основной детерминантой тяжести течения COVID-19 и риском смертности, т.к. предшествующая туберкулезная инфекция может усилить прогрессирование COVID-19 и наоборот [5,8]. В современных публикациях сочетание COVID-19 и пневмоцистной пневмонии у ЛЖВ встречается достаточно редко [1].

Литературных данных о комбинации COVID-19, туберкулеза легких и пневмоцистной пневмонии у ЛЖВ до настоящего времени не было.

В описанном ниже клиническом случае представлено именно подобное сочетание инфекционных заболеваний и сложности их диагностики и терапии.

Пациент Т., 32 л., в августе 2022 г. госпитализирован в отделение для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 Омской областной клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38° С, продуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что у пациента в 2014 г. диагностированы ВИЧ-инфекция (с 2017 г. проводилась АРТ (эфавиренз – 600 мг/сут. и ламивудин – 300 мг/сут.) и хронический вирусный гепатит С. Находился под наблюдением врача-инфекциониста. В

марте 2022 г. обратился за медицинской помощью в связи с появлением лихорадки, кашля, одышки. Проведено рентгенологическое исследование органов дыхания (обзорная рентгенограмма) с выявлением очаговых (фиброзных) изменений в легочной ткани, осуществлена консультация фтизиатра. По данным отрицательных результатов проб Манту и «Диаскинтест», дано заключение об отсутствии туберкулеза легких. После курса антибактериальной терапии лихорадка и кашель сохранялись длительное время. В июне 2022 г. госпитализирован в один из городских стационаров г. Омска с диагностированной коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения и почечной недостаточностью, где общая продолжительность лечения составила более 2-х месяцев. На фоне комплексного лечения, включая заместительную почечную терапию, температура тела нормализовалась, уменьшились кашель и одышка. В связи с сохраняющейся гиперазотемией и констатацией факта хронической почечной недостаточности сформирован постоянный сосудистый доступ для проведения гемодиализа. Спустя 3 дня после выписки из стационара у пациента повторно повышение температуры тела до 38° С, усиление кашля и одышки. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 29.08.2022 г., - признаки левосторонней верхнедолевой бронхопневмонии и бронхолита. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 положительный. Дальнейший диагностический поиск и терапия проводились в условиях Омской областной клинической больницы. При осмотре пациента состояние средней степени тяжести; обращали на себя внимание бледность кожного покрова и слизистых оболочек; дефицит массы тела (индекс массы тела – 18,0 кг/м<sup>2</sup>); одышка (частота дыхания – 20 в мин.); тахикардия (частота сердечных сокращений – 119 в мин.); показатель SpO<sub>2</sub> без дополнительной кислородной поддержки – 96%.

В лабораторных тестах наблюдались лейкоцитоз до 11 x 10<sup>9</sup>/л с лимфопенией 3%; анемия – гемоглобин 75 г/л; увеличение показателей креатинина до 449 мкмол/л, СРБ до 59 мг/л, лактатдегидрогеназы до 300 ЕД/л; прокальцитонина - ≥0,5 нг/мл; ферритина до 509 мг/л; D-димера до 3,5 мг/л (N-0,55 мг/л); фибриногена до 4,8 г/л; NT-proBNP ->2440 пг/мл. Исследование сыворотки крови на антитела коронавируса SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 IgG spike-количественный 6,27 BAU/мл («Имбиан»); SARS-CoV-2 IgM- отрицательный («Вектор – Бест»). Результаты трехкратного исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии отрицательные. Показатели иммунного статуса и вирусной нагрузки: содержание CD4+ -Т - лимфоцитов в 1 мкл – 72,09; вирусная нагрузка – 2,0803 x10<sup>6</sup> копий/мл. Результат качественной диагностики ДНК *Pneumocystis jirovecii* в мокроте показал положительный результат. На фоне проведенной терапии - ванкомицин, меропенем, котримоксазол, умифеновир, эноксапарин, трансфузия антиковидной плазмы, гемотрансфузии, сеансы гемодиализа № 4 – температура тела снизилась до нормы, одышка уменьшилась, кашель и общая слабость сохранялись. При повторном (четырёхкратном) тестировании на SARS-CoV-2 методом ПЦР-диагностики фиксировался положительный результат. При проведении рентгенологического исследования органов дыхания в динамике спустя 2 недели с момента начала терапии данные компьютерной томографии высокого разрешения указали на следующие изменения: на фоне очаговой диссеминации в легких значительно увеличились по площади участки "матового стекла" в верхних долях обоих легких (описанные зоны неоднородные, сливные); площадь поражения легочной ткани - около 35-40%. В средних и нижних отделах легких с двух сторон выявлялись многочисленные перибронхиальные



очаги до 3 мм в диаметре по типу «дерево в почках». В S 6 справа определялась зона альвеолярной инфильтрации. Выпот в плевральных полостях не определялся; внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Заключение: признаки двусторонних полисегментарных интерстициально-инфильтративных, диссеминированных мелкоочаговых изменений легких, средняя вероятность вирусной пневмонии (в том числе COVID-19), в сочетании с диссеминированным процессом в легких (рис. 1-4).

Учитывая на подозрительные в отношении туберкулеза легких КТ-признаки, пациенту впервые проведена метод ПЦР-диагностики выявления ДНК микобактерий туберкулеза, который показал положительный результат, что позволило установить диагноз «Диссеминированный туберкулез легких, двусторонний. КУМ «-» в сочетании с коронавирусной инфекцией COVID-19 средней степени тяжести, пневмоцистной пневмонией и бактериальной пневмонией» у пациента с ВИЧ-инфекцией 4В стадии. Для дальнейшей терапии пациент был переведен в стационар туберкулезного профиля.

Данный клинический случай показал несколько особенностей течения инфекционных заболеваний различной этиологии у пациента с ВИЧ-инфекцией с поздней стадией. Во-первых, их редкое сочетание («трио») – коронавирусная инфекция COVID-19, пневмоцистная пневмония и туберкулез. Во-вторых, длительная персистенция SARS-CoV-2 и клиническая картина у пациента с выраженной иммуносупрессией (лонг-ковид). В-третьих, наличие сочетания инфекционных заболеваний «маскировало» и затрудняло своевременную диагностику каждой патологии в отдельности. В-четвертых, наличие у пациента хронической болезни почек в стадии 5Д ограничивало применение ряда противовирусных и антимикробных препаратов в терапевтических дозах или было противопоказано вообще (ремдесевир и фавипиравир). Возможное сочетание инфекционных заболеваний у ЛЖВ/СПИД диктует необходимость специалистам здравоохранения проведение одномоментных исследований на COVID-19, туберкулез и оппортунистические инфекции при наличии очагово-инфильтративных и др. изменений в легких для улучшения прогноза у данной категории больных.

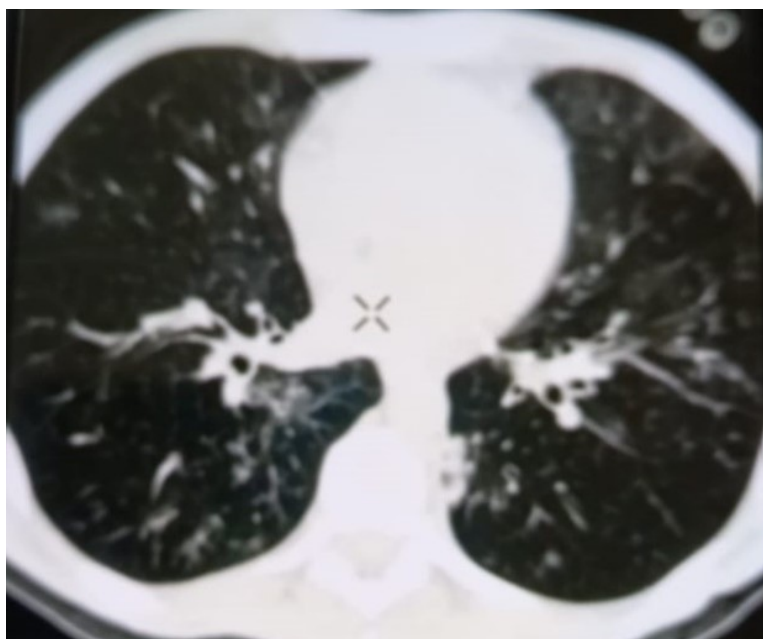


Рисунок 1

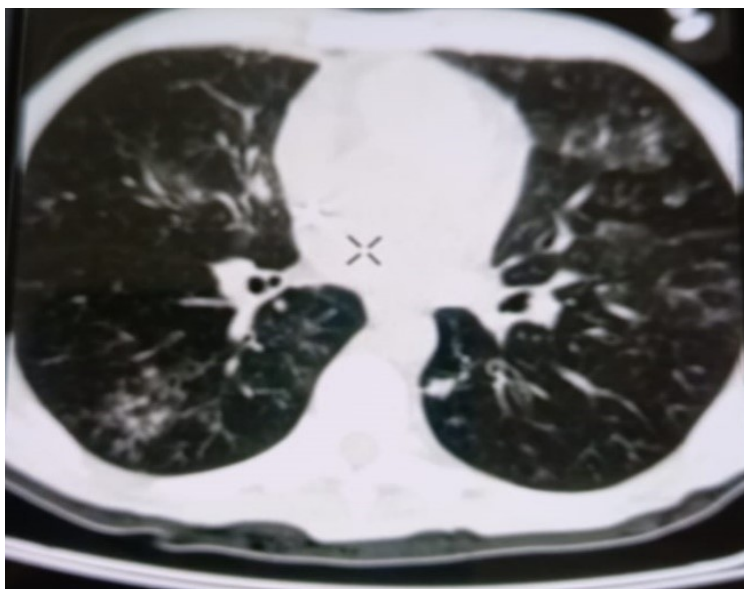


Рисунок 2

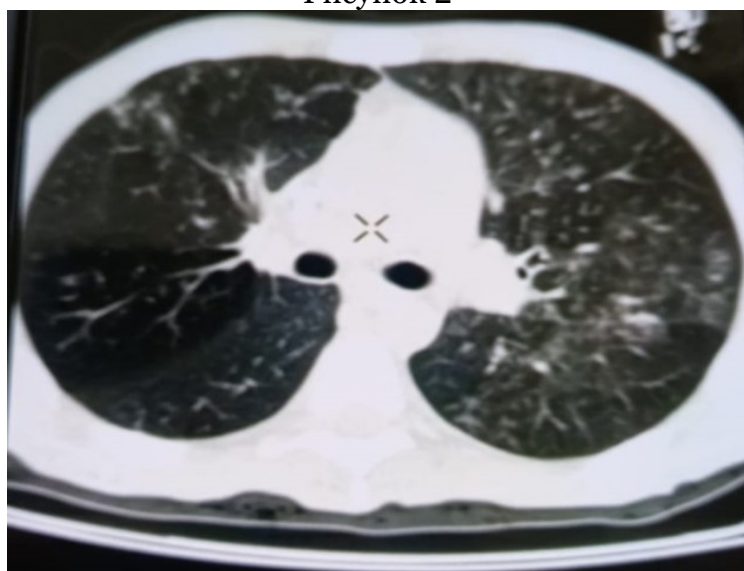


Рисунок 3

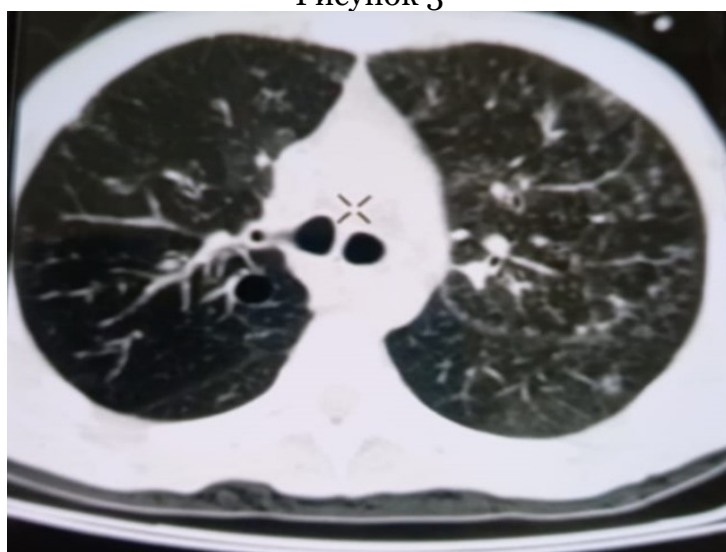


Рисунок 4

Рис. 1-4. Компьютерная томограмма пациента Т., с ВИЧ: чередование участков «матового стекла» с диссеминированным процессом, инфильтрацией легочной ткани справа, наличие симптома «дерево в почках» (респираторный бронхиолит).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anggraeni A.T., Soedarsono S., Soeprijanto B., et al. Concurrent COVID-19 Pneumocystic jirovecii pneumonia : The importance of radiological diagnostic and HIV testing. *Radiology Care Reports*, 2021, Vol. 16, pp. 3685-3689.
2. Danwang C., Noubiap J.J., Robert A., et al. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Research and Therapy*, 2022, Vol. 19, no. 3 ; [https : // doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y](https://doi.org/10.1186/s12981-021-00427-y).
3. 5th Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) ; Accessed 3 Nov 2021 ; [https : // www.bhiva.org/ Annual Conference 2021](https://www.bhiva.org/AnnualConference2021).
4. HIV/AIDS. WHO Regional Ofce for Africa . Accessed 3 Nov 2021; [https : // www.afro.who.int/health-topics/hivaids](https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids).
5. Miller R., Wentzel A.R., Richards G.A., et al. COVID-19 : NAD + deficiency may predispose the aged, obese and type 2 diabetics to mortality through its effect on SIRT1 activity. *Med Hypotheses*, 2020, Vol.144; doi: 10. 1016/j.mehy.2020.110044.
6. Ssentongo P., Heilbrunn, E.S., Ssentongo, A.E., et al. Epidemiology and outcomts of COVID-19 in HIV infected individuals : a systematic review and meta analysis. *Sci Rep*, 2021, Vol. 11, no. 6283 ; [https : //doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3).
7. Tamuzi J.L., Ayele B.T., Shumba C.S., et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB : A systematic review of evidence. *BMC Infectious Diseases*, 2020, Vol. 20, no. 744 ; [https : //doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4).
8. Udoakang A.J., Zune A.L.D., Tapela K., et al. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS : Menage a Trois. *Front. Immunol*, 2023, Vol. 14 ; [https : //doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3).

## **ПРОБЛЕМА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

Ермоленко А.А., Баринов С.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Ермоленко Александр Андреевич, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Баринов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

### **Автор, ответственный за переписку:**

Ермоленко Александр Андреевич, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. alesandro6387@gmail.com

За последние десятилетия частота операций кесарева сечения в мире возросла на 50%, а в Российской Федерации – в 10 раз, и врачи все чаще становятся свидетелями формирования несостоятельных рубцов на матке. Возникновение рубца на матке после кесарева сечения является неизбежным, поскольку гладкомышечная ткань обладает минимальными способностями к пролиферации и регенерации после повреждения. Частота встречаемости неполноценного рубца колеблется в диапазоне от 19% до 86%, что объясняется сложностью диагностики этого состояния. Наиболее часто клиническими проявлениями несостоятельности рубца выступают аномальное маточное кровотечение, хроническая тазовая боль, дисменорея, бесплодие; часто встречается бессимптомное течение. В настоящее время отсутствует единая терминология и не определены четкие критерии и рекомендации для оценки несостоятельного рубца на матке. Единственным общепринятым на сегодняшний день является международный консенсус «Delphi», утвержденный европейскими экспертами в 2019 году, однако он применим лишь по отношению к ультразвуковой оценке рубца. Многообещающим в диагностике признано использование соногистерографии с физиологическим раствором. Лечение показано в случае наличия симптомов и желания женщины восстановить утраченную фертильность. Возможности медикаментозного лечения несостоятельности рубца весьма ограничены и недостаточно исследованы. Современные исследования предполагают выполнение миниинвазивной процедуры резекции дефекта в качестве операции первого выбора. В настоящее время активно ведется дискуссия о предпочтительном методе родоразрешения у женщин, имеющих рубец на матке. Последние исследования указывают на то, что до 75% пациенток, перенесших операцию кесарева сечения, могут успешно перенести вагинальное родоразрешение. Успешные вагинальные роды ассоциируются с меньшим числом осложнений, чем повторная операция кесарева сечения. В настоящее время частота влагалищных родов у пациенток с рубцом на матке в Российской Федерации не превышает 1,5%. Требуется

дополнительное изучение причин формирования несостоятельного рубца на матке и совершенствование лечебно-диагностических мероприятий.

**Ключевые слова:** несостоятельный рубец, рубец на матке после кесарева сечения, маточная ниша, бесплодие, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография.

## THE PROBLEM OF THE UNTENABLENESS OF THE UTERINE SCAR AFTER CESAREAN SECTION

Ermolenko A.A., Barinov S.V.  
Omsk State Medical University

Over the past decades, the frequency of cesarean section operations in the world has increased by 50%, and in the Russian Federation – by 10 times, and doctors are increasingly witnessing the formation of untenable scars on the uterus. The appearance of a scar on the uterus after cesarean section is inevitable, since smooth muscle tissue has a minimal ability to proliferate and regenerate after the damage. The frequency of occurrence of an untenable scar ranges from 19% to 86%, which is explained by the complexity of diagnosing this condition. The most common clinical manifestations of scar defect are abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, dysmenorrhea, infertility; as well as an asymptomatic period that is often found. Currently, there is no common terminology and clear criteria and recommendations for assessing an untenable scar on the uterus. The only generally accepted is the Delphi international consensus, approved by European experts in 2019, but it is applicable only to the ultrasound assessment of the scar. The use of sonohysterography with saline solution is considered promising in diagnostics. The treatment is indicated in case of symptoms and a woman's desire to restore lost fertility. The possibilities of medication treatment of scar failure are very limited and insufficiently investigated. Modern research suggests performing a minimally invasive defect resection procedure as a first-choice operation. Currently, there is an active discussion about the preferred method of delivery in women with a scar on the uterus. Recent studies indicate that up to 75% of patients who have undergone cesarean section surgery can successfully undergo vaginal delivery. Successful vaginal delivery is associated with fewer complications than a repeated cesarean birth. Nowadays, the frequency of vaginal delivery in patients with a scar on the uterus in the Russian Federation does not exceed 1,5%. An additional study of the causes regarding formation of an untenable scar on the uterus and the improvements of therapeutic and diagnostic measures are required.

**Key words:** an untenable scar, uterine scar after cesarean section, uterine niche, infertility, ultrasound diagnostics, magnetic resonance imaging.

### Список сокращений

MPT	магнитно-резонансная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование
CSD	дефект рубца после кесарева сечения
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
SonoAVC	программа для автоматического расчета объема структур на УЗИ
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов
VTS	система оценки объема, толщины и дополнительных параметров
3D-SCSH	3D-контрастная соногистерография с физиологическим раствором

## Введение

За последние десятилетия частота операций кесарева сечения в мире возросла на 50%, а в Российской Федерации – в 10 раз, и врачи стали свидетелями возникновения большого числа дефектов рубца после кесарева сечения (CSD – Cesarean Scar Defect). Этот термин был введен еще Моррисом в 1995 году, однако данная патология имеет множество других названий, среди которых «несостоятельность рубца», «неполноценный рубец на матке», «истмоцеле», «дивертикул матки», «маточная ниша» [4, 5, 11, 13, 25, 41]. Так как большинство неполноценных рубцов на матке протекают бессимптомно, частота их встречаемости колеблется в диапазоне от 19% до 84% [36]. В ходе проспективного исследования 2018 года проводилась визуализация рубца через 6 месяцев после кесарева сечения, которая определила частоту встречаемости несостоятельности рубца в 22,4% при использовании трансвагинального ультразвукового исследования и 45,6% при соногистерографии с физиологическим раствором, что объясняется более высокой чувствительностью и специфичностью ультразвукового исследования с добавлением физиологического раствора. Риск неполноценного заживления рубца на матке возрастает при наличии в анамнезе операции кесарева сечения и послеродовой инфекции, высоком индексе массы тела (каждая единица индекса массы тела сверх нормы увеличивает риск несостоятельности рубца на 6%), гестационном сахарном диабете [13]. Несмотря на отсутствие специфических симптомов и высокую распространенность бессимптомного течения, среди частых проявлений несостоятельности рубца можно выделить аномальные маточные кровотечения, хроническую тазовую боль, дисменорею, бесплодие и аномальную плацентацию [36]. Несостоятельный рубец вызывает трудности с вынашиванием

последующей беременности, так как высок риск разрыва матки. Диагностика несостоятельного рубца сложна, в особенности на этапе планирования беременности. Это объясняется отсутствием единых данных ультразвукового исследования, свидетельствующих о неполноценности рубца. Тем не менее, о несостоятельности рубца могут говорить толщина миометрия в проекции рубца менее 3 мм, прерывистость контуров рубца, наличие большого числа гиперэхогенных включений (соединительной ткани), наличие ниш – участков втяжения со стороны полости матки, скудная васкуляризация тканей в зоне рубца по данным доплерометрии [4].

## Эпидемиология

Всемирная организация здравоохранения выступает против неоправданного кесарева сечения и, согласно ее рекомендациям, частота операций кесарева сечения не должна превышать 10-15% от числа родов в целом. Однако в странах Европейского региона на кесарево сечение приходится в среднем 25% от числа всех родов, причем за последние годы масштабы хирургического вмешательства при родах резко возросли [42]. Этот факт не мог не отразиться на распространенности рубцов на матке в целом и росте числа несостоятельных рубцов в частности.

В первой половине 20 века, если пациенткам выполняли одно кесарево сечение, то последующие беременности завершались подобным же образом. Однако современные данные указывают на то, что 25-70% (по данным отечественных источников) пациенток, перенесших операцию кесарева сечения, могут успешно перенести вагинальное родоразрешение [3]. Зарубежные авторы оценивают вероятность успеха влагалищного родоразрешения в 72-75%, а при наличии в анамнезе влагалищных родов – в 85-90% [22]. Успешные вагинальные роды ассоциируются с меньшим числом осложнений, чем

повторная операция кесарева сечения. Однако в случае неудачи, при влагалищном родоразрешении могут возникнуть такие серьезные осложнения, как разрыв матки, кровотечение и тромбоэмболические осложнения, которые потребуют проведения экстренного повторного кесарева сечения и которых можно было избежать при проведении повторного кесарева сечения в плановом порядке [6, 34]. В настоящее время частота влагалищных родов у пациенток с рубцом на матке в Российской Федерации не превышает 1,5% [6].

Частота встречаемости дефекта рубца после кесарева сечения оценивается в 61% при наличии одного кесарева сечения в анамнезе и возрастает до 81% при двух и почти до 100% при наличии трех кесаревых сечений в анамнезе [18]. По данным других источников, женщины, перенесшие одно кесарево сечение, имеют 35% вероятность развития несостоятельности рубца, а после двух и трех операций риски возрастают до 76% и 88% соответственно, что демонстрирует устойчивую тенденцию к существенному увеличению риска формирования несостоятельности рубца при повторных операциях кесарева сечения. Также сообщалось, что у 19,7% женщин после кесарева сечения остаточная толщина миометрия в области рубца составляла менее 3 мм, и провоцирующими факторами для подобного истончения рубца явились чрезмерное расширение шейки матки и пуэрперальная инфекция [13]. Дефекты рубца на матке чаще встречаются после экстренного кесарева сечения, чем после планового [20].

Чем позже в родах проводится кесарево сечение, тем выше вероятность формирования крупного дефекта рубца (определяемого как истончение миометрия над рубцом до 2,5 см и менее), которая резко возрастает если роды длятся более 5 часов или если на момент начала операции кесарева сечения открытие шейки матки составляет 5 см и более [40]. Несмотря на то, что наиболее

часто рубец на матке возникает именно вследствие операции кесарева сечения, нельзя забывать и о других возможных причинах – миомэктомии, рассечении перегородки полости матки, хирургических вмешательства по поводу аномалий развития матки и ее перфорациях.

По степени состоятельности рубец принято разделять на состоятельный и несостоятельный, однако в настоящее время не определены четкие критерии и рекомендации по оценке состоятельности рубца [2]. Классификация рубца по локализации включает в себя его расположение в нижнем маточном сегменте, в теле матки, частично в нижнем сегменте и частично в теле матки (после истмико-корпорального разреза), в дне матки [7]. Некоторые авторы классифицируют дефект рубца в зависимости от его размера. Так, большой дефект описывают в случае уменьшения толщины миометрия более чем на 50% от исходной величины или в случае толщины остаточного миометрия менее 2,5 мм по данным УЗИ [28, 40]. Единственным принятым на сегодняшний день является международный консенсус «Delphi», утвержденный европейскими экспертами в 2019 году. Согласно этому консенсусу, вводится единое определение и рекомендации по оценке маточной ниши у небеременной женщины. При этом под определением «ниши» понимают углубление в месте рубца после кесарева сечения с глубиной не менее 2 мм. Одновременно вводится классификация на простую нишу, простую нишу с одной ветвью, сложную нишу (имеющую более чем одну ветвь). Разработка этого консенсуса позволила сделать шаг к стандартизации номенклатуры и ультразвуковых параметров при оценке рубцового дефекта. Был согласован трансвагинальный доступ с сагиттальным и поперечным видом для оценки ниши. Эксперты согласились с тем, что применение контрастных

веществ (обычного геля или физиологического раствора) во время исследования позволяет облегчить оценку ниши. Однако консенсус применим лишь по отношению к ультразвуковой оценке ниши, и сами авторы подчеркивают, что взаимосвязь между морфологической характеристикой и оценкой ниши с клиническими исходами еще предстоит описать [25].

### **Патоморфология**

Поскольку гладкомышечная ткань относится к стабильным видам тканей и по достижению зрелости пребывает в фазе покоя клеточного цикла (G<sub>0</sub>-фаза), она обладает минимальными способностями к пролиферации и регенерации после повреждения [24]. В связи с этим, заживление осуществляется при участии соединительной ткани с формированием рубца. Процесс формирования рубца включает в себя четыре последовательных этапа – ангиогенез, миграцию и пролиферацию фибробластов, организацию внеклеточного матрикса (собственно образование рубца), созревание и реорганизацию фиброзной ткани (ремоделирование рубца) [30]. Таким образом, формирование рубца на матке после кесарева сечения является неизбежным.

Морфологическая и иммуногистохимическая оценка несостоятельных рубцов в отдаленные сроки после кесарева сечения (от 1 года до 10 лет) установила, что иссеченные рубцы были представлены фиброзной тканью неравномерной толщины с пучками гладкомышечных волокон и жировой тканью, пронизанными сосудами различного калибра, с включениями инкапсулированного шовного материала с гранулемами инородных тел, участками слизистой оболочки перешеечной части. Кроме того, в ткани рубца встречались включения с гомогенной структурой эозинофильной окраски, в которых при окрашивании специфическими методами установлено отсутствие

коллагена, фибрина, кислых мукополисахаридов и гликопротеинов. Подобные очаги дезорганизации соединительной ткани выявлялись у всех пациенток с несостоятельностью рубца, что может являться морфологическим проявлением исхода тяжелого гранулематозного воспаления. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) слабо экспрессировался лишь в макрофагах гранулем инородных тел, что указывает на завершенность процессов ангиогенеза, формирования и ремоделирования рубца в отдаленные сроки после кесарева сечения [8].

При исследовании несостоятельных рубцов посредством гистероскопии в ранние (от 7 суток до 2 месяцев) сроки после кесарева сечения, у всех пациенток с осложненным течением послеоперационного периода отмечались признаки некротического, гнойного или фибринозного эндометрита, что рассматривается как основная причина формирования несостоятельного шва. При морфологическом исследовании рубцов после их иссечения было установлено наличие очагов обширного некроза с признаками организации по периферии. В очагах некроза обнаруживались включения гладкомышечной и соединительной ткани, а также моноклеарная и полиморфноклеточная инфильтрация, имелись гранулемы инородных тел вокруг фрагментов шовного материала. Встречались обширные участки грануляционной ткани, в которых обнаруживалась экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor), которые оказывали стимулирующее влияние на процессы ангиогенеза и развития грануляционной ткани. Авторы делают вывод, что причиной формирования несостоятельности шва на матке в ранние сроки после операции кесарева сечения явилось первичное тяжелое



воспалительное (эндометрит) или травматическое (ишемия зон репарации) некротическое повреждение эндо- и миометрия с замедленным и неполноценным созреванием соединительной ткани и длительным персистирующим гранулематозным воспалением [9].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что вне зависимости от сроков, морфологическим эквивалентом несостоятельности рубца на матке выступает гранулематозное воспаление, в ранние сроки (до 2 месяцев) сопровождающееся ярко выраженным некротическим компонентом и нарушением созревания соединительной ткани, а в поздние (от 1 года) сроки – дезорганизацией фиброзной ткани с утратой волокнистого строения, присущего плотной соединительной ткани. При этом не было установлено особенностей морфологии рубца у женщин с дисплазией соединительной ткани, а их большое число в группе с несостоятельным рубцом объясняется более неблагоприятным течением беременности и родов у данной категории пациенток и, соответственно, большей частотой встречаемости абдоминального родоразрешения в данной группе [8].

При попытке отследить связь между данными ультразвукового исследования рубца и его гистопатологической картиной была установлена обратно пропорциональная зависимость между толщиной нижнего маточного сегмента и риском расхождения или разрыва шва при последующей беременности. Кроме того, толщина нижнего маточного сегмента менее 2,3 мм в области рубца ассоциировалась с высоким риском полного разрыва матки по рубцу [15].

### **Диагностика**

Разнообразие данных, касающихся эпидемиологии несостоятельности рубца на матке, во многом объясняется сложностью диагностики этого состояния. Наиболее достоверным методом подтверждения несостоятельности рубца является его

морфологическое исследование, однако этот метод в силу понятных причин ограниченно применим в клинической практике.

Клиническая диагностика несостоятельности рубца на матке очень сложна. Это объясняется как отсутствием патогномичных симптомов, так и отсутствием идеального диагностического теста. Несостоятельность рубца может проявляться разнообразными симптомами, однако возможно и ее бессимптомное течение. Наиболее часто клиническими проявлениями несостоятельности рубца выступают аномальное маточное кровотечение, хроническая тазовая боль, дисменорея, бесплодие у женщины с указанием на оперативное вмешательство со вскрытием полости матки или родоразрешение путем кесарева сечения в анамнезе [18, 33, 35, 36]. Как минимум часть из этих симптомов может быть объяснена тем, что фиброзная ткань в области рубца может действовать подобно клапану, приводя к скоплению менструальной крови в этой, похожей на резервуар, области, что вызывает задержку менструации. Кроме того, скапливающаяся в области «резервуара» менструальная кровь может ухудшать качество цервикальной слизи и сперматозоидов, так же, как и ингибировать перемещение сперматозоидов, что объясняет предполагаемый механизм бесплодия. Нельзя исключать и цитотоксический эффект железа, избыток которого образуется в полости матки вследствие распада гемоглобина и может быть токсичным для эмбриона и препятствовать его имплантации путем снижения чувствительности эндометрия [33]. Хорошо известными причинами бесплодия является эндометриоз и хронический эндометрит [10, 12, 45]. Аномальное маточное кровотечение у женщин с несостоятельным рубцом имеет такие особенности, как высокая длительность менструации и

межменструальное кровотечение в начале цикла [31]. Инструментальная оценка патологии является оптимальной после завершения очередного менструального цикла, когда слизистая оболочка эндометрия наиболее тонка и свежая менструальная кровь скопилась в области дефекта, что будет способствовать обнаружению ниши при визуализации [33]. Первой линией в инструментальной диагностике несостоятельного рубца выступают трансвагинальное ультразвуковое исследование и соногистерография с инфузией физиологического раствора. Дополнительными методами визуализации являются магнитно-резонансная томография, трехмерная сонография и гистероскопия [18]. На трансвагинальном УЗИ могут обнаруживаться признаки эндометрита и нарушения процессов репарации в области шва/рубца – субинволюция матки и расширение ее полости; наличие в полости матки включений различной эхогенности, линейных эхопозитивных структур на стенках матки; неоднородность миометрия в области шва/рубца. На несостоятельность рубца также могут указывать деформация полости матки с образованием «ниши», множественные включения пониженной эхогенности в миометрии на передней стенке матки, резкое снижение кровотока передней стенки матки при увеличении скорости кровотока в области ее задней стенки по данным доплерометрии [1]. Использование 3D-контрастной соногистерографии с физиологическим раствором (3D-SCSH) и основанного на соногистерографии программного обеспечения для автоматического подсчета объема, упоминаемого как SonoAVC, признано многообещающим. В ходе данного исследования при помощи баллонного катетера, введенного в цервикальный канал между наружным и внутренним маточным зевом, производят заполнение цервикального канала и полости матки стерильным физиологическим раствором. После

оптимизации качества получают два набора изображений при помощи SonoAVC: один для всей полости матки, и один, сфокусированный на нише. Оценка объема всей полости матки проще, быстрее и надежнее, поскольку между полостью матки и нишей нет четкой границы. С другой стороны, оценка объема исключительно ниши более полезна в клинической практике, поскольку на нее не влияют изменения объема прилегающей нормальной части цервикального канала. Предпочтительным является использование SonoAVC только для оценки объема ниши, поскольку это позволяет дифференцировать отдельные структуры при помощи 3D-визуализации. Полученные данные предлагается использовать для описания ниши по системе оценки VTS, которая учитывает такие параметры, как объем ниши, толщину миометрия над зоной рубца и дополнительные параметры (наличие ответвлений, подозрение на глубокий инфильтрирующий эндометриоз в нише) [29]. Другое исследование демонстрирует, что рутинное трансвагинальное УЗИ значительно уступает SCSH и может привести к недооценке распространенности рубцовых дефектов. В связи с этим рекомендуется всегда оценивать маточные ниши при помощи SCSH [14]. Использование доплеровской визуализации не является обязательным, но может быть полезно для того, чтобы отличить дефект рубца от гематом, аденомиом, аденомиоза [25]. МРТ с контрастированием обеспечивает точное отображение рубцового дефекта и позволяет легко измерить остаточную толщину миометрия в сагиттальной и поперечной плоскостях, а гиперденсные участки в зоне дефекта могут быть обнаружены при помощи T1-взвешанного изображения. При этом не было обнаружено статистически значимой разницы между оценкой остаточной толщины миометрия

посредством МРТ и трансвагинального УЗИ [18].

Несостоятельность рубца также можно выявить при помощи гистероскопии. В этом случае на передней стенке перешейка определяется полость, а также присутствуют гипертрофизированные сосуды с извитым ходом и участками кровоизлияний или полипами, что может предрасполагать к кровотечению из дефекта. Дополнительно может быть обнаружено присутствие старой крови, что указывает на задержку менструации вследствие дефекта рубца [17].

Таким образом, в настоящее время золотым стандартом диагностики несостоятельности рубца на матке по данным зарубежных авторов принято считать трансвагинальное УЗИ, соногистерографию с физиологическим раствором (SCSH), а также МРТ [27].

### Лечение

Возможности медикаментозного лечения несостоятельности рубца весьма ограничены и недостаточно исследованы. Получены свидетельства об эффективности внутриматочной спирали с левоноргестрелом в лечении межменструальных кровотечений, связанных с дефектом рубца, у 88,3% пациенток. Помимо этого, были получены данные о предотвращении повторного кровотечения у 80% женщин за счет совместного применения эстрогена и прогестерона [18]. Гормональную терапию разумно использовать в качестве симптоматического лечения при несостоятельности рубца на матке у женщин, не планирующих беременность и не имеющих противопоказаний. Однако в связи с малой выборкой, не представляется возможным сделать вывод о предпочтительном режиме гормональной терапии, что рождает необходимость изучения данного вопроса в большей популяции. Женщинам с бессимптомным течением несостоятельного рубца на матке и отсутствием планов на будущую

беременность обычно рекомендуется клиническое наблюдение [28].

В случае наличия симптомов, описанных ранее, следует рассмотреть возможность хирургического лечения, объем которого будет определяться размерами дефекта и остаточной толщиной миометрия. Современные исследования предполагают выполнение миниинвазивной процедуры резекции дефекта в качестве операции первого выбора. Гистероскопическая резекция истмоцеле позволяет с высокой эффективностью и безопасностью обнаружить и одновременно устранить дефект. Несмотря на предложенные различными авторами модификации, базовая хирургическая тактика заключается в элиминации фиброзной ткани из дефекта, а также резекции верхнего и нижнего краев ниши с электрокоагуляцией ее дна, что позволяет восстановить непрерывность стенки цервикального канала и улучшает отток менструальной крови [28, 39]. В систематическом обзоре Abacjew-Chmylko представлены показатели благоприятного исхода в 85,5%, с полным устранением аномального маточного кровотечения в 72,4% [11]. На сохранение части симптомов после операции может оказывать влияние резекция только нижнего края ниши без резекции ее верхнего края либо недостаточная электрокоагуляция дна дефекта, что способствует сохранению очага эндометриотического поражения [37]. Основными осложнениями гистероскопической резекции дефекта являются перфорация матки и повреждение мочевого пузыря. Поэтому, для снижения риска этих осложнений, рекомендовано проведение резектоскопического лечения только в случае, если остаточная толщина миометрия составляет не менее 3 мм [28].

В случаях, когда остаточная толщина миометрия составляет менее 3 мм, согласно позиции Научного комитета Глобального конгресса по гистероскопии рекомендуется лапароскопическое

лечение [21]. Той же позиции придерживаются и отечественные авторы [1]. Классический вариант лапароскопической резекции дефекта рубца заключается в резекции краев дефекта с иссечением рубцовой ткани и закрытием дефекта двухрядными викриловыми швами. В исследовании Donnez было показано, что это позволило увеличить толщину миометрия с  $1,43 \pm 0,7$  до  $9,62 \pm 1,8$  мм за 3 месяца, что убедительно продемонстрировало эффективность лапароскопической пластики дефекта рубца [19]. Другие исследования также продемонстрировали увеличение остаточной толщины миометрия после операции [39]. В исследовании Donnez не сообщалось о каких-либо осложнениях после лапароскопии, при этом устранение симптомов было достигнуто у 93% пациенток, а среди женщин, ранее страдавших бесплодием, 44% забеременели и родили здоровых доношенных детей [19].

Трансвагинальная метропластика, хоть и является минимально инвазивной процедурой, имеет малое число сообщений в литературе. Трансвагинальный доступ осуществляется путем отделения мочевого пузыря от шейки матки со вскрытием пузырно-маточной складки с обнажением перешейка, после чего производится иссечение дефекта с закрытием раны на матке двухрядными швами. Возможными осложнениями являются гематомы, инфекция органов малого таза и их ранение. Трансвагинальная пластика не уступает в эффективности лапароскопическому лечению и требует меньше времени на выполнение [16]. Однако широкому применению этого метода препятствует требование от хирурга большого опыта в вагинальной хирургии в связи с риском ранения прилегающих структур и необходимостью обнаружить истмоцеле в условиях очень ограниченного операционного поля [16, 44].

Радикальное лечение в объеме гистерэктомии применимо очень

ограничено, у женщин с тяжелыми симптомами и не планирующими беременность в будущем, после всестороннего консультирования и получения информированного согласия. Сложностей в выполнении операции добавляет тот факт, что кесарево сечение может провоцировать образование спаек с мочевым пузырем или передней брюшной стенкой. Наличие более чем 2 кесаревых сечений в анамнезе является существенным фактором риска повреждения мочевого пузыря в ходе гистерэктомии. Более того, такая категория пациенток имеет повышенный риск потребности интраоперационной гемотрансфузии [18].

### **Выбор метода родоразрешения у женщин с рубцом на матке**

В настоящее время активно ведется дискуссия и о предпочтительном методе родоразрешения у женщин, имеющих рубец на матке. Несмотря на то, что ультразвуковая оценка рубцового дефекта может применяться для прогнозирования риска расхождения рубца при последующей беременности, по сей день не определено универсальное пороговое значение остаточной толщины миометрия [28]. Из этого следует, что для принятия решения о родоразрешении через естественные родовые пути или операцией кесарева сечения у женщины с рубцом на матке, помимо ультразвуковой оценки рубцового дефекта, необходима всесторонняя клиническая оценка, учитывающая количество кесаревых сечений в анамнезе, интервал между беременностями, возраст матери.

Вагинальное родоразрешение после одного кесарева сечения может быть рекомендовано большинству пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, поскольку способствует снижению частоты осложнений, связанных с повторным кесаревым сечением, и уменьшает длительность пребывания в стационаре. Кроме того, успешные вагинальные роды после одного кесарева сечения в анамнезе повышают вероятность успеха будущих

вагинальных родов [43]. Критерии отбора беременных с рубцом на матке для проведения вагинального родоразрешения должны свидетельствовать в пользу меньшей материнской и перинатальной смертности, что позволит максимально снизить риск экстренного повторного кесарева сечения [26]. Плановое повторное кесарево сечение всегда является предпочтительным в случае тазового предлежания, низкого прикрепления и отслойки плаценты, многоплодной беременности, макросомии, задержке развития плода, предшествующих реконструктивных операциях на матке [6, 32].

### **Обсуждение**

На основании вышеизложенного можно заключить, что несмотря на растущую распространенность несостоятельности рубца на матке, обусловленную увеличением числа родоразрешений путем операции кесарева сечения во всем мире, все еще отсутствуют не только единый консенсус относительно диагностики и подходов к лечению этого патологического состояния, но даже не принята единая терминология с четкими диагностическими критериями. Наличие в заключении УЗИ или МРТ термина «несостоятельность рубца» нередко выступает показанием для назначения консультации хирурга-гинеколога и даже выполнения неоправданной метропластики, а также служит причиной настороженного отношения акушеров-гинекологов первичного звена к вопросам планирования беременности у женщин с рубцом на матке, вплоть до ее запрета.

### **Заключение**

Наиболее перспективными направлениями будущих исследований представляются прогнозирование несостоятельности и вероятности разрыва/расхождения рубца при последующей беременности на основании его ультразвуковой оценки, дальнейшее изучение механизмов

### **ЛИТЕРАТУРА**

В то же время, достаточно подробно описаны возможные клинические проявления несостоятельности рубца и определены их патофизиологические основы. Наибольший вклад в формирование несостоятельного рубца вносят хирургические техники закрытия разреза на матке. Предпочтение должно отдаваться двухрядным швам, накладываемым без излишнего натяжения, что позволяет избежать деваскуляризации краев раневого дефекта с развитием его ишемического повреждения [38].

Необходимость в лечении несостоятельности рубца на матке напрямую зависит от наличия симптомов, а также планов по вынашиванию ребенка. Следует стремиться к минимально инвазивному устранению дефекта рубца посредством гистероскопии, возможность проведения которой диктуется остаточной толщиной миометрия. Так, женщинам (в особенности тем, кто планирует беременность), не следует рекомендовать гистероскопию при толщине миометрия в зоне рубца менее 3 мм, поскольку этот вид оперативного лечения представляет собой в большей степени резекцию, а не восстановительную операцию. В таком случае восстановление может быть достигнуто метропластикой с лапароскопическим или вагинальным доступом. Перспективным выглядит внедрение в практику роботизированного устранения дефекта, показывающего высокую эффективность в лечении несостоятельности рубца и демонстрирующего показатели беременности после операции в 47,1% [23].

возникновения бесплодия у женщин с рубцом на матке и поиск наиболее эффективных и щадящих способов восстановления фертильности у данной категории пациенток, а также согласование новых консенсусов касательно терминологической и диагностической оценки несостоятельного рубца.

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Мгелиашвили М.В., Бабунашвили Е.Л. и др. Клинико-лабораторно-инструментальные критерии факторов риска формирования и диагностики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. Возможности реконструктивных операций в раннем, позднем послеоперационном и в отсроченном периодах (на этапе прегравидарной подготовки): пособие для врачей. М.: МАКС Пресс 2018. 24 с. (Buyanova S.N., Shchukina N.A., Mgeliasvili M.V., Babunashvili E.L. et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria of risk factors for the formation and diagnosis of an untenable uterine scar after cesarean section. Possibilities of reconstructive operations in the early, late postoperative and delayed periods (at the stage of pre-gravidar preparation): manual. Moscow: MAX Press; 2018. 24 p).

2. Земскова Н.Ю. Прогнозирование течения беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения: диссертация кандидата медицинских наук. Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. М.: 2021. 24 с. (Zemskova N.Yu. Predicting the course of pregnancy in women with a scar on the uterus after cesarean section: dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. Moscow 2021; 24 p).

3. Игнатко И.В., Лебедев В.А., Швырева Е.А., Тимохина Т.Ф. и др. Возможности проведения самопроизвольных родов у женщин с рубцом на матке. Трудный пациент 2018;16(1-2):28-31. (Ignatko I.V., Lebedev V.A., Shvyreva E.A., Timokhina T.F. et al. The possibility of spontaneous labor in women with a scar on the uterus. Trudnyj pacient 2018;16(1-2):28-31).

4. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С. и др. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2018;17(4):51-59. (Ishchenko A.I., Davydov A.I., Alexandrov L.S. et al. Untenableness of the uterine scar after cesarean section. Choosing a surgical intervention method. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2018;17(4):51-59).

5. Мартынов С.А., Адамян Л.В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты. Гинекология 2020;22(5):70-75. (Martynov S.A., Adamyan L.V. Uterine scar after cesarean section: terminological aspects. Ginekologija 2020;22 (5):70-75).

6. Пекарев О.Г., Адамян Л.В., Артымук Н.В., Баранов И.И. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде: клинические рекомендации.

[https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/635\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/635_1). Дата последнего обновления: 2021. Дата последнего доступа: 18 марта 2023. (Pekarev O.G., Adamyan L.V., Artymuk N.V., Baranov I.I. Postoperative scar

on the uterus, requiring the provision of medical care to the mother during pregnancy, childbirth and in the postpartum period: clinical guidelines. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/635\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/635_1). Last updated: 2021. Last accessed: March 18, 2023).

7. Радзинский В.Е. Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. В кн.: Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. с. 1258-1266. (Radzinsky V.E. Management of pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus. In: Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. Obstetrics: National guidelines Second Edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. pp. 1258-1266).

8. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чеченева М.А., Земскова Н.Ю. и др. Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани. Российский вестник акушера-гинеколога 2018;18(5):4-11. (Shchukina N.A., Buyanova S.N., Checheneva M.A., Zemskova N.Yu. et al. Causes of the formation of an untenable scar on the uterus after cesarean section, the role of connective tissue dysplasia. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2018;18(5):4-11).

9. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чеченева М.А., Земскова Н.Ю. и др. Основные причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога 2018;18(4):57-61. (Shchukina N.A., Buyanova S.N., Checheneva M.A., Zemskova N.Yu. et al. The main reasons for the formation of an untenable scar on the uterus after cesarean section. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2018;18(4):57-61).

10. Abacjew Y, Tsuji S, Kitazawa J, Hanada T et al. Decreased Fertility in Women with cesarean scar syndrome is associated with chronic inflammation in the uterine cavity. Tohoku J Exp Med. 2022;258(3):237-242.

11. Abacjew-Chmylko A, Wydra D, Olszewska H. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum: a systematic review. Adv Med Sci. 2017;62(2):230-239.

12. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol. 2019;220:e351-e354.

13. Antila-Langsjo RM, Maenpaa JM, Huhtala HS, Tomás EI et al. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(5):458.E1-458.E8.

14. Antila-Langsjo RM, Maenpaa JM, Huhtala HS, Tomás EI et al. Comparison of transvaginal ultrasound and saline contrast sonohysterography in evaluation of cesarean scar defect: a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97:1130-1136.

15. Bălălău OD, Bacalbaşa N, Bălălău C, Negrei C et al. The correlation between histopathological and ultrasound findings regarding Cesarean section

- scars: a three-year survey study. *J Mind Med Sci.* 2019;6(1):141-149.
16. Chen H, Wang H, Zhou J, Xiong Y et al. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(3):526-534.
17. Chen YY, Tsai CC, Kung FT, Lan KC et al. Association between hysteroscopic findings of previous cesarean delivery scar defects and abnormal uterine bleeding. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58:541-544.
18. Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril.* 2020;113(4):704-716.
19. Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans M. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril.* 2017;107(1):289-296.
20. Dosedla E, Gál P, Calda P. Association between deficient cesarean delivery scar and cesarean scar syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2020;48(9):513-584.
21. Giampietro G, Casadio P, Franchini M, Florio P. Optimal timing and recommended route of delivery after hysteroscopic management of isthmocele? A consensus statement from the global congress on hysteroscopy scientific committee. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(6):1111-1112.
22. Giving birth after one previous caesarean section. Saint Mary's Hospital Maternity Service. <https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2018/04/Giving-birth-after-one-previous-caesarean-section-November-2016-N.pdf> Дата последнего обновления: декабрь 2018. Дата последнего доступа: 27 марта 2023.
23. Gkegkes ID, Psomiadou V, Minis E, Iavazzo C. Robot-assisted laparoscopic repair of cesarean scar defect: a systematic review of clinical evidence. *J Robot Surg.* 2022;16(6):138-142.
24. Jaslove JM, Nelson CM. Smooth muscle: a stiff sculptor of epithelial shapes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1759):20170318.
25. Jordans IM, Leeuw R, Stegwee SI, Amsó N et al. A practical guideline for examining a uterine niche using ultrasonography in non-pregnant women: a modified Delphi method amongst European experts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:107-115.
26. Kiwan R, Qahtani NA. Outcome of vaginal birth after C-section. A Retrospective comparative analysis of spontaneous versus induced labour in women with previous one C-section. *Ann Afr Med.* 2018;17:145-150.
27. Klimánková V, Pilka R. Late morbidity in cesarean section scar syndrome. *Ceska Gynekol.* 2018;83(4):300-306.
28. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(5):714-721.
29. Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):139-143.
30. Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Ababayehu D. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation. *J Biol Chem.* 2022;298(2):101530.
31. Murji A, Sanders AP, Monteiro I, Munro MG et al. Cesarean scar defects and abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022;118(4):758-766.
32. Naheed F, Ahsan N, Qayyum A, Liaquat F et al. Vaginal birth after trial of uterine scar. *Journal of Surgery Pakistan.* 2019;24(3):131-135.
33. Nezhat C, Grace L, Razavi M, Nezhat A. Cesarean scar defect: What is it and how should it be treated? *Surgical Techniques.* 2019;28(4):32-53.
34. Nitahara K, Fujita Y, Magarifuchi N, Taniguchi S et al. Maternal characteristics and neonatal outcomes of emergency repeat caesarean deliveries due to early-term spontaneous labour onset. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021;61(1):48-54.
35. Pešková V, Kacerovský M. Cesarean scar defect - manifestation, diagnostics, treatment. *Ceska Gynekol.* 2020;85(4):282-287.
36. Setubal A, Alves J, Osorio F, Guerra A et al. Treatment for uterine isthmocele, a pouchlike defect at the site of a cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:38-46.
37. Shapira M, Mashlach R, Meller N, Watad H et al. Clinical success rate of extensive hysteroscopic cesarean scar defect excision and correlation to histologic findings. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(1):129-134.
38. Sholapurkar SL. Etiology of cesarean uterine scar defect (niche): detailed critical analysis of hypotheses and prevention strategies and peritoneal closure debate. *J Clin Med Res.* 2018;10(3):166-173.
39. Tsuji S, Kimura F, Yamanaka A, Hanada T et al. Impact of hysteroscopic surgery for isthmocele associated with cesarean scar syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):43-48.
40. Vikhareva O, Rickle GS, Lavesson T, Nedopekina E et al. Hysterotomy level at Cesarean section and occurrence of large scar defects: a randomized single-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:438-442.
41. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, Torok P et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:33-52.
42. World Health Organization. WHO against unjustified Caesarean section..
43. Wu Y, Kataria Y, Wang R. Factors associated with successful vaginal birth after Cesarean section: a systemic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:360.
44. Zhou X, Yang X, Chen H, Fang X et al. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:407.

45. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382:1244-1256.



## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Давыдов Г.С., Фоминых С.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Давыдов Глеб Сергеевич, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Фоминых Стелла Геннадьевна, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

### Автор, ответственный за переписку:

Давыдов Глеб Сергеевич, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
Gleb.Davydov.02@yandex.ru

В настоящее время около 50 млн людей страдают болезнью Альцгеймера и это число будет только расти с течением времени. Утвержденных клиническими рекомендациями препаратов для лечения данной патологии всего четыре, которые включают в себя ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил и галантамин) и один антагонист рецептора N-метил-D-аспарагиновой кислоты (мемантин). Данные препараты хоть и оказывают терапевтическое действие, улучшая когнитивные, функциональные и поведенческие характеристики пациентов, но они все-таки купируют симптомы болезни, а не проявляют звенья патогенеза, включая образовавшийся в ходе расщепления белка предшественника амилоида  $\beta$ -амилоид и гиперфосфорилированный тау-белок. Также эта группа лекарственных средств имеет ряд нежелательных эффектов, воздействующих на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и нервную деятельность. В связи с этим сейчас ведутся разработки новых лекарственных средств, направленных против  $\beta$ -амилоида и воздействующие на снижение его выработки, агрегации, не позволяя ему образовывать бляшки, использование метода иммунизации. Также существует и гиперфосфорилированный тау-белок, которому или не позволяют образоваться, или проводят против него иммунизацию. Кроме этих методов существуют не менее интересные способы борьбы, такие как использование индукторов теплового шока, для активирования необходимого семейства шаперонов, или же уменьшение нейровоспаления путем ингибирования факторов некроза опухоли и использования нутрицевтиков. Но, к сожалению, большое количество препаратов пока не может пройти все 3 стадии клинических испытаний с сохранением своих исходных терапевтических свойств и без приобретения нежелательных эффектов. Но при этом множество лекарственных средств являются или основой для будущих препаратов,

или ещё сами участвуют в клинических исследованиях, демонстрируя обнадеживающие результаты.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, клинические рекомендации, эффективность и безопасность

### Список сокращений

NMDA - N-метил-D-аспартат

NMDAR - рецептор N-метил-D-аспартата

APP - белок предшественник амилоида

Ptau – гиперфосфорилированный белок

NGF – фактор роста нервов

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

HSP - белков теплового шока

sHSPs – малые шапероны

АТФ - аденозинтрифосфат

## Modern approaches to pharmacotherapy of alzheimer's disease

G.S. Davydov, S.G. Fominykh.

Currently, about 50 million people suffer from Alzheimer's disease, and this number will only increase over time. There are only four clinically approved drugs to treat this pathology, which include acetylcholinesterase inhibitors (Rivastigmine, Donepezil, and Galantamine) and one N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist (memantine). Although these drugs have a therapeutic effect by improving the cognitive, functional, and behavioral characteristics of patients, they still relieve symptoms of the disease rather than manifest the links of pathogenesis, including  $\beta$ -amyloid precursor protein and hyperphosphorylated tau protein formed during the cleavage of amyloid precursor protein. This group of drugs also has a number of undesirable effects on the gastrointestinal tract, cardiovascular system and nervous activity. In this regard, new drugs are being developed now, directed against  $\beta$ -amyloid and affecting to reduce its production, aggregation, not allowing it to form plaques, the use of immunization method. There is also hyperphosphorylated tau protein, which is either not allowed to form or is immunized against. In addition to these methods, there are no less interesting ways to fight, such as the use of heat shock inducers, to activate the necessary chaperone family, or to reduce neuroinflammation by inhibiting tumor necrosis factors and using nutraceuticals. But, unfortunately, a large number of drugs cannot yet pass all 3 stages of clinical trials while maintaining their original therapeutic properties and without acquiring undesirable effects. That said, many drugs are either the basis for future drugs or are still participating in clinical trials themselves, showing encouraging results.

**Keywords:** Alzheimer's disease, clinical guidelines, efficacy and safety

Болезнь Альцгеймера – это сложное нейродегенеративное заболевание, поражающее людей пожилого возраста. На сегодняшний день более 50 миллионов людей страдают данной патологией, ежегодно регистрируется около 10 миллионов новых случаев заболевания. К 2050 году прогнозируется

увеличение числа больных людей до 152 миллионов[33]. Механизмы развития болезни до сих пор недостаточно изучены, но предполагается, что ведущим фактором является появление в нервной ткани  $\beta$ -амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка [14, 26]. Первый формируется из белка,

предшественника  $\beta$ -амилоидного белка, входит в состав клеточной мембраны нейронов. При расщеплении его секретазами формируются мономерные  $\beta$ -амилоиды [29]. Они в свою очередь слипаются друг с другом, формируя нерастворимые бляшки [5]. В состав микротрубочек нейронов входит важнейший компонент – тау-белок, который является главным компонентом нейрофибриллярных сплетений. Из-за такой специфичности тау-белка при его гиперфосфорилировании происходит нарушение внутриклеточной структуры нейрона, а следственно – его функции [7]. Из всего вышесказанного можно предположить, что если воздействовать с помощью лекарственных средств на снижение образования  $\beta$ -амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка, то можно вылечить болезнь Альцгеймера, но, к сожалению, методы лечения, направленные на эту функцию, не дали эффекта и были прекращены во II или III фазе клинических испытаний [23]. Из-за этого лечение на сегодняшний момент осуществляется только симптоматическое с помощью 4 основных препаратов: тремя из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы: ривастигмин, донепезил, галантамин, и одним антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (мемантин).

### **Антихолинэстеразные лекарственные средства**

Гипотез о патогенезе болезни Альцгеймера существует большое количество, но среди них выделяется теория о нарушении регуляции холинэргической системы. В мозге существует большое количество нейротрансмиттеров, но важнейшим из них является ацетилхолин, так как он отвечает за возбуждение одноименных нейронов в переднем мозге и гиппокампе, которые отвечают за обучение и память. Эти два отдела мозга связаны между собой синаптическими связями, которые в зависимости от стадии деменции могут утрачиваться, что приводит к ухудшению памяти [10, 17].

Важной задачей является поддержание высокого уровня ацетилхолина на высоком уровне, что обеспечивается приемом антихолинэстеразных лекарственных средств, таких как: ривастигмин, галантамин и донепезил. В данную группу входил ещё такрин, но он был снят с производства в 2013 году из-за его гепатотоксичности [31].

### **Характеристика отдельных препаратов**

**Донепезил** – это пиперидиновое производное, избирательная активность которого к тканям головного мозга является высокой, а ингибирующая способность к антихолинэстеразе является селективной и обратимой. С 1996 года применяется как лекарственное средство против легкой и умеренной стадий болезни Альцгеймера, а сравнительно недавно была одобрена более высокая доза для лечения средних и тяжелых стадий [19]. Кроме своей основной функции – ингибирования ацетилхолинэстеразы, донепезил может снижать повреждающие эффекты, вызванные окислительным стрессом и эксайтотоксичностью, индукцию нейропротекторной изоформы ацетилхолинэстеразы, угнетение ранней экспрессии воспалительных цитокинов [30]. Благодаря этому возникают следующие положительные эффекты: улучшение внимания, кратковременной и долговременной памяти, когнитивных процессов, зрительно-пространственных и речевых функций [8, 12, 25]. При всех плюсах донепезил проявляет и нежелательные эффекты, которые исходят из-за действия на холинэргическую систему, что приводит к повышенному содержанию ацетилхолина по всему организму и соответствующим симптомам: диарея, головная боль, тошнота, рвота, действие на сердечно-сосудистую систему [8, 12, 25, 30].

**Галантамин** – селективный конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, обладающий дополнительным стимулирующим

воздействием на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, что позволяет ему ещё больше увеличивать концентрацию ацетилхолина [25]. Содержится во многих растениях, включая луковицы нарцисса. Использовался на протяжении десятилетий в странах Восточной Европы и России для лечения сенсорных и моторных нарушений, миопатий и миастений [30]. Ингибирующая активность галантамина выше по чем у ривастигмина [21]. Применение галантамина значительно снижает риск развития тяжелой стадии болезни Альцгеймера [34].

К его положительным эффектам относят улучшение когнитивных способностей и поведенческих реакций, повышение выживаемости нейронов, ингибирование активности  $\beta$ -амилоида и снижение его повреждающей активности [25].

Выраженность нежелательных эффектов галантамина будет варьироваться в зависимости от назначенной дозы – от тошноты, рвоты и диареи при принятии дозы в 16 мг/сут, до болей в животе, головокружении, потери массы тела, анорексии, тремора и головной боли при дозе в 32мг/сут. [8, 30].

**Ривастигмин** – слабый обратимый ингибитор антихолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы [25]. В отличие от остальных антихолинэстеразных средств, которые применяются перорально, ривастигмин путь введения имеет еще и трансдермальный (в виде трансдермального пластыря) [25]. Также он не метаболизируется в печени, что обеспечивает его назначение пациентам с почечной или печеночной недостаточностью. Показан для лечения легкой, умеренной и тяжелой стадий болезни Альцгеймера [19].

Нежелательные эффекты ривастигмина: тошнота, рвота, диарея, потеря веса, боль в животе, потеря аппетита. При передозировке наблюдается нерегулярное или учащенное дыхание, боль в груди и замедленное или замедленное сердцебиение [19]. Частота сообщений летальных случаев при

терапии ривастигмином является высокой при сравнении с донепезилом и галантамином (995, 95 и 126 соответственно) [21].

Данные препараты не являются единственными на фармацевтическом рынке, кроме них существует ещё один официально одобренный клиническими рекомендациями препарат для лечения болезни Альцгеймера

### **Мемантин как антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR)**

Как отмечалось ранее, в головном мозге огромное множество нейротрансмиттеров, но одним из них является глутамат главным медиатором в неокортексе и гиппокампе. При поступлении потенциала действия на пресинаптическую мембрану в синаптическую щель выделяется глутамин, который будет связываться с NMDA-рецептором на постсинаптической мембране, что приведет к активации катионных каналов и поступлению в них ионов кальция. Но если происходит нарушение обратного захвата глиальными клетками глутамата, то происходит хроническая деполяризация постсинаптического нейрона из-за постоянного действия на NMDA-рецепторы, а это в свою очередь ведет к постоянному поступлению ионов кальция в клетку. Появляется явление эксайтоксичности, из-за которого метаболизм в нейроне нарушается, начинаются процессы нейродегенерации, что приводит или к некрозу, или к апоптозу. Эти нарушения приводят к ухудшению памяти и обучения. Их устранением является назначение Мемантина – неконкурентный низкоаффинный потенциал-зависимый антагонист NMDA-рецепторов, который блокирует их, когда нейрон находится в покое, но при появлении потенциала действия – удаляется из канала, что позволяет провести передачу нервного импульса Мемантин обладает также и нейропротекторным действием. Он уменьшает гиперфосфорилирование тау-

белка, а также защищает холинэргические нейроны от токсического действия  $\beta$ -амилоида.

Было выявлено положительное влияние на поведение, внимание, память, зрительно-пространственные функции, речь особенно у тех людей, которые набирали менее 20 баллов по шкале MMSE, и у пациентов с явлениями ажитации, возбуждений и галлюцинаций. Связано это с тем, что мемантин является ещё селективным антагонистом серотонинергического рецептора 3-го подтипа, то есть он может косвенно повышать уровень дофамина, ацетилхолина, норадреналина, гистамина, что приводит к повышению когнитивных способностей и опосредует антидепрессивный эффект.

Из положительного в мемантине можно выделить его относительную безопасность применения и хорошую переносимость. Является одним из немногих препаратов, назначаемых при тяжелой стадии болезни Альцгеймера. Его часто используют при непереносимости ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Из наиболее частых жалоб при применении мемантина выделяются головокружение, спутанность сознания, чувство усталости, сонливость, галлюцинации.

В исследовании Reisberg и соавт. (2003) отмечается, что по окончании 6 месяцев исследования лечения болезни Альцгеймера с помощью мемантина в специализированное учреждение по уходу был помещен только 1 пациент, когда в группе плацебо, таких пациентов было в 5 раз больше. Эффект, который был достигнут в это полугодие сохранялся в течение последующего времени, что говорит о достаточно длительном клиническом эффекте мемантина [2, 3, 6, 15, 24].

Мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы действуют на разные звенья патогенеза болезни Альцгеймера, что открывает возможность комбинированного лечения [15]. Особенно себя зарекомендовал вариант

комбинированной терапии донепезилом и мемантином. На стадиях умеренной и тяжелой терапии данные препараты проявляли больший фармакологический эффект, чем монотерапия донепезила в отношении как когнитивных функций, так и функциональной самостоятельности, и эмоционально-поведенческим симптомам. При легкой стадии болезни Альцгеймера комбинированный вариант терапии и монотерапия донепезила имели сопоставимый эффект [20]. Также комплайнс пациента будет хорошим, так как ему надо будет принимать только один препарат, вместо двух.

Хотя данные препараты официально и одобрены для лечения болезни Альцгеймера, это не отменяет того факта, что такая терапия является симптоматической, а значит, она не борется с основными звеньями патогенеза, которыми является бета-амилоид и гиперфосфорилированный тау-белок, и просто отсрочивает наступление деменции. Поэтому сейчас активно ведутся разработки новых лекарственных средств, основной целью которых является предотвращение гибели нейронов и развития болезни Альцгеймера.

### **Иновационные методы лечения**

#### **Анти-амилоид**

Следует напомнить, что основным звеном патогенеза болезни Альцгеймера является формирование амилоидных бляшек и гиперфосфорилированного тау-белка. Из этого следует логичное утверждение, что терапия с помощью новых лекарственных средств, направленных на борьбу с бета-амилоидом и гиперфосфорилированным тау-белком, будет уже не симптоматической, а патогенетической. Существуют различные пути влияния на данный патологический процесс:

- Снижение продукции  $\beta$ -амилоида (ингибирование  $\gamma$ -секретазы и  $\beta$ -секретазы, усиление  $\alpha$ -секретазы)
- Ингибирование образования волокон из  $\beta$ -амилоида

- Иммунизация против  $\beta$ -амилоида [12, 35].

### **Снижение продукции $\beta$ -амилоида**

В мембране нейронов находится белок предшественник амилоида (APP). По истечению срока функционирования он подвергается расщеплению  $\alpha$ -секретазой на  $\alpha$ -APP и на пептид, состоящий из 83 аминокислот. Второй компонент расщепляет  $\gamma$ -секретаза на два растворимых белка. Данный процесс носит название неамилоидогенного пути, но при болезни Альцгеймера в работу включается  $\beta$ -секретаза, которая на фоне конкурентного ингибирования физиологической  $\alpha$ -секретазы расщепляет APP на  $\beta$ -APP и пептид, состоящий из 91 аминокислоты. Последний расщепляется  $\gamma$ -секретазой на амилоидогенные пептиды [4, 9].

*Ингибирование  $\beta$ -секретазы* является одним из перспективных направлений при лечении болезни Альцгеймера, но, к сожалению, еще ни одно лекарственное средство не смогло пройти все фазы клинических испытаний и не получило регистрационное удостоверение. Ланабецестат, верубецестат, бапинеzumаб и другие не смогли достичь своих конечных точек, так как не доказали свою эффективность [9, 16].

*Ингибирование  $\gamma$ -секретазы* сопровождается трудностями, так как  $\gamma$ -секретаза не только участвует в формировании  $\beta$ -амилоида, но и в расщеплении различных трансмембранных белков. Одним из последних является рецептор Notch 1, который нужен для нормальной клеточной дифференцировке и коммуникации. При попытке ингибирования этого рецептора появятся нежелательные эффекты со стороны печени и селезенки. Поэтому такие препараты как семагестат, авагестат и таренфлурбил показали свою низкую эффективность и выраженные неблагоприятные эффекты [4, 9, 35].

*Усиление  $\alpha$ -секретазы* позволяет расщеплять APP по неамилоидогенному механизму, что уменьшает количество

образовавшегося  $\beta$ -амилоида. О пути активации этого фермента известно мало, но предполагается, что стимуляция возможно путем фосфатидилинозитол-3-киназы. Разработка терапевтического средства, нацеленного на этот путь, может стать новым способом лечения болезни Альцгеймера [12].

### **Ингибирование образование волокон из $\beta$ -амилоида**

Для этой цели используются специальные ингибиторы агрегации, непосредственно связывающиеся с  $\beta$ -амилоидом, не позволяя ему образовывать волокна [35]. Трамипросат препятствует связыванию гликозаминогликанов с  $\beta$ -амилоидом, предотвращая его агрегацию. Однако, во время III фазы испытаний данный препарат не дал многообещающих результатов [9]. Аналогичный результат показал и сциллоинозитол, который уже во II фазе не давал доказательств, подтверждающих его клиническую пользу, и продемонстрировал высокую токсичность [35].

### **Иммунизация против $\beta$ -амилоида**

На данный момент используются два способа: активная и пассивная иммунизации.

Активная иммунизация лабораторных мышей показывала отличные результаты, но при проведении клинических исследований с человеком были выявлены нежелательные эффекты в виде подострого менингоэнцефалита, который развился у 6% испытуемых, и низкого уровня образование антител у испытуемых (только у 20% выработались антитела). Поэтому сейчас исследуется метод пассивной иммунизации, сосредоточенный на моноклональных антителах и введении иммуноглобулинов. На данный момент разработаны следующие лекарственные средства: бапинеzumаб, соланезумаб, адуканумаб.

Бепинеzumаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело и является одним из первых препаратов этой тройки, но

эффективность его применения в течение 72 недель оказалась низкой. Также выявлялся нежелательный эффект в виде микрогеморрагии (4-11% пациентов).

Соланезумаб – это еще одно антиамилоидное моноклональное антитело. В течение III фазы клинических испытаний выявлено значительное снижение когнитивных способностей и потери функциональности.

Адуканумаб содержит антитела к  $\beta$ -амилоиду, тем самым уменьшая его количество.

Клиническая эффективность недостаточно превышает эффект плацебо [4, 8, 9, 16]

### **Анти-тау**

Фосфорилированный тау-белок (p $\tau$ ) является одной из причин формирования болезни Альцгеймера и формируется он благодаря киназам гликогенсинтазы 3. Ведутся разработки ингибиторов киназы, одним из которых является хлорид лития, который пока в настоящее время не оправдал себя в клинических исследованиях [32, 35].

Другим способом борьбы с p $\tau$  являются вакцины, которые показали свою безопасность и эффективность в экспериментах на животных. Вакцина AADvac1 хорошо продемонстрировала в I и II фазах клинического исследования в плане и эффективности, и безопасности. Из побочных эффектов пациентов беспокоили незначительные реакции в месте инъекции, что проявлялось у 53% участников, а снижение когнитивных способностей было замедленно по сравнению с группой плацебо [27].

### **Нейровоспаление**

Сейчас выяснено, что для болезни Альцгеймера характерно хроническое воспаление тканей головного мозга, путем выделения 2 фенотипом микроглии большое количество провоспалительных цитокинов, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и другие. В норме цитокины обеспечивают нейтрализацию и выведения токсичных агентов, затем включается 1 фенотип микроглии, который выделяет

противовоспалительные интерлейкины (IL-4, IL-10 и IL-1) и фактор роста нервов (NGF), которые прекращают действие врожденного иммунитета и способствуют восстановлению синаптической функции. Но при патологии 2 фенотип микроглии не может вернуться в инактивированное состояние, что и приводит к нейровоспалению. В роли постоянного триггера для микроглии может являться накопление бета-амилоида, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [18, 28]. Отсюда следует, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов активации комплемента и других противовоспалительных средств может благоприятно отразиться на течении болезни Альцгеймера, при условии, если они будут приниматься своевременно и долгосрочно [35].

В настоящий момент рассматривается использование в терапии болезни Альцгеймера ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) таких как адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и других. Основной проблемой при их разработке является слабая проницаемость через ГЭБ, что является их главным недостатком [35]

Несколько молекул были выделены из растений и предложены для снижения когнитивных нарушений и нейровоспаления. Такие молекулы получили название нутрицевтики, и к ним относятся полифенольные соединения, одним из которых является куркумин, обладающий хорошим противовоспалительным эффектом. Однако о его масштабном использовании говорить пока рано, так как еще не доказана его эффективность в клинических исследованиях. Использование другого нутрицевтика - ресвератрола дало обнадеживающие результаты. Было обнаружено, что при пероральном введении (до 1 г/два раза в день перорально в течение 52 недель 119 пациентам с диагнозом болезнь Альцгеймера легкой и средней степени тяжести) происходит снижение бета-

амилоида и маркеров воспаления в ликворе и плазме, а также происходит уменьшение снижения когнитивных нарушений. Такие свойства препарата делает его хорошим кандидатом на роль препарата для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера [28].

**Индукторы белков теплового шока:** Важным звеном патогенеза болезни Альцгеймера является мисфолдинг (неправильное сворачивание) и агрегация белков. Данные процессы способствуют формированию  $\beta$ -амилоида, но им сопротивляются ряд биомолекул, включающие в свой состав группу белков, которые называются шапероны [1]. Шапероны играют важнейшую роль в клетках, опосредуя сворачивание белка, передачу сигналов, шаперонирование и защиту клеток. Шапероны локализируются как внутри клеток, так и снаружи, благодаря чему являются важными участниками других клеточных механизмов, таких как транслокация белка, его деградация, дифференцировка клеток и передача сигналов. Данные молекулярные шапероны хоть и входят в семейство белков теплового шока (HSP), но не все они входят в эту классификацию [13]. Особое внимание уделяется семейству HSP70 и sHSPs. Первый способен ингибировать агрегацию амилоидного белка в цитоплазме, изолировать олигомеры и зрелые тау-фибриллы, тем самым устраняя их способность повреждать мембраны и препятствуя дальнейшему распространению тау-патологии среди других клеток. Второй же способен еще и уменьшать токсическое воздействие бета-амилоида. Входящий в это семейство шапероны Hsp22 могут образовывать большие нетоксичные белковые комплексы из мелких токсичных олигомеров. Еще вместе с Hsp27 они способны связываться с амилоидными бляшками, останавливая их интоксикацию и фибриллизацию [1]. Данные свойства позволяют предположить возможность использования шаперонов в качестве терапии болезни Альцгеймера с

помощью лекарственных средств, нацеленных на них. Например, противоопухолевый препарат MKT-077 может ингибировать АТФ-связывающий сайт HSP70, что позволяет снижать уровень тау в клетке. Данное соединение токсично и плохо проникает в мозг через ГЭБ, поэтому использование препарата было остановлено, но разработанные на его основе YM-01 и JG-98 обладают куда лучшими характеристиками по сравнению со своим предшественником, что показывает перспективность данного направления терапии [34].

### **Заключение**

Таким образом, проблема болезни Альцгеймера как неизлечимого нейродегенеративного заболевания остаётся актуальной и на сегодняшний момент эффективно и доказанно устраняющих эту патологию лекарственных средств – нет. Причина этому – не до конца выясненный этиопатогенез этого заболевания из-за чего невозможно назначить этиологическое и патогенетическое лечение. Препараты ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил и галантамин) и один блокатор NMDA-рецепторов (мемантин) хоть и оказывают терапевтическое действие в виде замедления снижения когнитивных способностей пациентов, но данное лечение является симптоматическим лечением и лишь отсрочивает неизбежное ухудшение состояния больного, тем более у этих лекарственных средств имеются нежелательные эффекты в виде проблем с желудочно-кишечным трактом, воздействием на сердечную деятельность (это больше относится к ингибиторам ацетилхолинэстеразы) и влиянием на нервную систему.

Инновационные методы лечения могут не просто замедлять прогрессирование симптомов болезни Альцгеймера, но и влиять на патогенез данного заболевания. Но пока данные показывают, что большинство лекарственных средств не проходят все стадии клинических испытаний из-за



выявлений нежелательных эффектов или недоказанной эффективности. При этом все равно ведется разработка новых лекарственных средств, которые подают достаточно хорошие надежды. При этом

продолжающиеся исследование в этой области фармакотерапии, особенно в части генной инженерии и иммунизации, позволяют надеяться на решение обозначенной проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Belan D.V., Ekimova I.V. Belki teplovogo shoka pri konformacionnyh boleznyah mozga. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2019; 105(12): 1465-1485. Russian (Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2019; 105(12): 1465-1485).
2. Bykov, Ju. V. Obzor jeffektivnosti i bezopasnosti primenenija memantina v klinicheskoj praktike: fokus na nejrodegenerativnyh zabolevanijah. Psihiatrija i psihofarmakoterapija 2021; 23(2): 17-28. Russian (Быков, Ю. В. Обзор эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике: фокус на нейродегенеративных заболеваниях. Психиатрия и психофармакотерапия 2021; 23(2): 17-28).
3. Koberskaja N.N. Korrekciya nejropsihicheskikh narushenij pri bolezni Al'cgejmera. Nevrologija, nejropsihologija, psihosomatika 2022; 3. Russian (Коберская Н.Н. Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихология, психосоматика 2022; 3).
4. Litvinenko I.V., Emelin A.Ju., Lobzin V.Ju. et al. Amiloidnaja gipoteza bolezni Al'cgejmera: proshloe i nastojashhee, nadezhdy i razocharovaniya. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika 2019; 3. Russian (Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и соавт. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019; 3).
5. Mezhekova D.Ju. Teorii patogeneza bolezni Al'cgejmera. Universum: medicina i farmakologija 2022; 7: 90. Russian (Межекова Д.Ю. Теории патогенеза болезни Альцгеймера. Universum: медицина и фармакология 2022; 7: 90).
6. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Tkacheva O.N., et al. Bezopasnost' primenenija ingibitorov holinjesterazy i antagonistov NMDA-receptorov dlja lechenija pacientov s demenciej. Bezopasnost' i risk farmakoterapii 2019; 4. Russian (Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н., и соавт. Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией. Безопасность и риск фармакотерапии 2019; 4).
7. Vorob'ev S. V. Novye predstavlenija ob jetiopatogeneze pozdnyh sporadicheskikh form bolezni Al'cgejmera. Izvestija Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2021; 40(4): 12-15. Russian (Воробьев С. В. Новые представления об этиопатогенезе поздних спорадических форм болезни Альцгеймера. Известия Российской военно-медицинской академии 2021; 40(4): 12-15).
8. Zuev V.A., Djatlova A.S., Lin'kova N.S. et al. Perspektivy farmakoterapii bolezni Al'cgejmera. Uspеhi fiziologicheskikh nauk 2018; 49(4): 45-58. Russian (Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С. и соавт. Перспективы фармакотерапии болезни Альцгеймера. Успехи физиологических наук 2018; 49(4): 45-58).
9. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. Mol Biol Rep 2021; 48(7): 5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9.
10. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci 2021; 22(3): 1273. doi: 10.3390/ijms22031273.
11. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6(6): CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
12. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules 2020; 25(24): 5789. doi: 10.3390/molecules25245789.
13. Campanella C, Pace A, Caruso Bavisotto C. et al. Heat Shock Proteins in Alzheimer's Disease: Role and Targeting. Int J Mol Sci 2018; 19(9): 2603. doi: 10.3390/ijms19092603.
14. Clifford R. Jack, Jr. Advances in Alzheimer's disease research over the past two decades. The Lancet Neurology 2022; 21(10): 866-869. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00298-8.
15. Conway ME. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. Biogerontology 2020; 21(3): 257-274. doi: 10.1007/s10522-020-09860-4.
16. Egan MF, Kost J, Tariot PN. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2013; 378(18): 1691-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1706441.
17. Fahnestock M, Shekari A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. Front Neurosci 2019; 13: 129. doi: 10.3389/fnins.2019.00129.

18. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Mol Biol (Mosk)* 2021;55(5):734-747. doi: 10.31857/S0026898421050049.
19. Grossberg GT, Tong G, Burke AD. et al. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2019;67(4):1157-1171. doi: 10.3233/JAD-180903.
20. Guo J, Wang Z, Liu R. et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav* 2020;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831.
21. Jiang S, Zhao Y, Zhang T. et al. Galantamine inhibits  $\beta$ -amyloid-induced cytostatic autophagy in PC12 cells through decreasing ROS production. *Cell Prolif* 2018;51(3):e12427. doi: 10.1111/cpr.12427.
22. Liu PP, Xie Y, Meng XY. et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:29. doi: 10.1038/s41392-019-0063-8.
23. Madav Y, Wairkar S, Prabhakar B. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2019;146:171-184. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.004.
24. Marotta G, Basagni F, Rosini M. et al. Memantine Derivatives as Multitarget Agents in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2020;25(17):4005. doi: 10.3390/molecules25174005.
25. Marucci G, Buccioni M, Ben DD et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2021;190:108352. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352.
26. Ossenkoppele R., Kant R., Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *The Lancet Neurology* 2022;21(8):726-734. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5
27. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2020;144:105010. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105010.
28. Sánchez-Sarasúa S, Fernández-Pérez I, Espinosa-Fernández V. et al. Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer's Disease? *Int J Mol Sci* 2020;21(22):8751. doi: 10.3390/ijms21228751.
29. Selkoe D.  $\beta$ -secretase inhibitors for Alzheimer's disease: heading in the wrong direction? *Lancet Neurology* 2019;18(7):624-626. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30202-9.
30. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep* 2019;20(2):1479-1487. doi: 10.3892/mmr.2019.10374.
31. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp. MJ et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271(13):992-8.
32. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.
33. World health Organization. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Дата последнего обновления October 30 2022. Дата последнего доступа: October 30 2022.
34. Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L. et al. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology* 2021;96(17):e2220-e2230. doi: 10.1212/WNL.00000000000011832.
35. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* 2020;12:1179573520907397. doi: 10.1177/1179573520907397.

## **COVID-19 И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ И ИСХОДЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.**

Джусоева Е.Г., Моисеева М.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Джусоева Екатерина Геннадьевна, студентка 522 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Моисеева Марина Викторовна, к.м.н., доцент, преподаватель кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Джусоева Екатерина Геннадьевна, студентка 522 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. shishka78@hotmail.com.

На сегодняшний день мир находится во власти нового вируса, принадлежащего к семейству коронавирусов, под названием SARS-CoV-2, а вызываемая им инфекция называется COVID-19. Начало распространения вируса можно проследить с декабря 2019 года, и известно, что он возник в районе Ухань провинции Хубэй в Китае. Этот высококонтагиозный вирус распространился по 220 странам и территориям по всему миру, и к середине марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения признала его пандемией. Инфекция распространяется от человека к человеку при тесном контакте, от преимущественно симптоматических лиц и бессимптомных носителей. Исследования показали, что артериальная гипертензия (АГ), наряду с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями являлись наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями среди пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Артериальная гипертензия неизменно фигурировала как наиболее распространенный фактор риска у пациентов с COVID-19. Некоторые исследования предполагали связь между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и восприимчивостью к COVID-19, а также связь между ингибиторами РААС и повышенной смертностью у этих пациентов. Это вызвало обеспокоенность по поводу потенциальной связи между АГ (и ее лечением) и склонностью к COVID-19. Существуют несколько последующих исследований, в которых изучалось влияние сопутствующих заболеваний на исход у этих пациентов с противоречивыми результатами. Доказано, что артериальная гипертензия чаще встречается у пациентов с неблагоприятным исходом (поступление в отделение интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких или смерть). До сих пор нет исследований, которые продемонстрировали бы независимую прогностическую ценность артериальной гипертензии в отношении смертности у

пациентов с COVID-19. Существует много предположений о коронавирусной инфекции и ее связи с различными факторами риска и основными заболеваниями. Целью данного обзора является обобщение текущих знаний о взаимосвязи между АГ и COVID-19 и ее роли в исходе у этих пациентов.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; артериальная гипертензия; ингибиторы РААС; исходы.

## **COVID-19 AND ARTERIAL HYPERTENSION: POINTS OF CONTACT AND OUTCOMES OF THE PATHOLOGICAL PROCESS.**

Dzhusoeva E.G., Moiseeva M.V.

Omsk State Medical University

Today, the world is at the mercy of a new virus belonging to the coronavirus family called SARS-CoV-2, and the infection it causes is called COVID-19. The virus can be traced back to December 2019, and is known to have originated in Wuhan district of Hubei province in China. This highly contagious virus has spread to 220 countries and territories around the world, and by mid-March 2020, the World Health Organization recognized it as a pandemic. The infection spreads from person to person through close contact, from mostly symptomatic individuals and asymptomatic carriers. Studies have shown that arterial hypertension (AH), along with diabetes mellitus and cardiovascular disease, were the most common comorbidities among patients with coronavirus infection (COVID-19). Arterial hypertension was consistently listed as the most common risk factor in patients with COVID-19. Several studies have suggested a link between the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and susceptibility to COVID-19, as well as a link between RAAS inhibitors and increased mortality in these patients. This has raised concerns about the potential association between AH (and its treatment) and susceptibility to COVID-19. There have been several follow-up studies examining the effect of comorbidities on outcome in these patients with conflicting results. Arterial hypertension has been shown to be more common in patients with an adverse outcome (admission to the ICU, use of a ventilator, or death). So far, there are no studies demonstrating an independent prognostic value of arterial hypertension on mortality in patients with COVID-19. There is much speculation about coronavirus infection and its association with various risk factors and underlying diseases. The purpose of this review is to summarize current knowledge about the relationship between AH and COVID-19 and its role in outcome in these patients.

**Key words:** coronavirus infection; arterial hypertension; RAAS inhibitors; outcomes.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 [2-4, 6, 9-10, 12-13, 16-17, 20, 26-27, 32, 35, 37, 39]. Количество исследований, которые обеспечили хотя бы краткосрочное наблюдение с внутрибольничным исходом, ограничено. Несмотря на факт, что распространенность артериальной гипертензии у пациентов с COVID-19 с

летальным исходом была высокой [2-4, 17, 37, 39], до сих пор ведутся споры о том, является ли артериальная гипертензия предиктором смертности независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, ожирение сахарный диабет) и сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность).

Распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с COVID-19 между различными исследованиями колебалась от 15–20 % [9-10, 12, 16-17, 35] до 30–35 %. Средний возраст был значительно выше у пациентов с повышенной распространенностью АГ [2-3, 9, 12-13, 16, 20, 27, 35], что может быть наиболее важной причиной различной распространенности больных АГ среди исследований. Пожилой возраст был связан с более высокой распространенностью других сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, почечная недостаточность, артериальная гипертензия и ожирение, что в целом увеличивало долю пациентов с артериальной гипертензией [12-13, 20, 27, 39]. Почти 75% пациентов, умерших от пандемии в Италии, страдали артериальной гипертензией [15]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что пациенты с гипертензией более восприимчивы к COVID-19 по сравнению со здоровым человеком. Систематический обзор, основанный на метаанализе, оценивающим связь артериальной гипертензии и COVID-19, показал почти 2,5-кратное увеличение риска тяжелых форм COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией (Отношение шансов, ОШ 2,49). Такая же тенденция характерна для риска смертности (ОШ 2,42) [19].

Ингибиторы РААС и COVID-19

Существует много противоречий по поводу эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов

ангиотензина II (БРА) у пациентов с COVID-19 [29]. ИАПФ и БРА являются распространенными препаратами, используемыми для лечения гипертензии. Их основная функция заключается в ингибировании экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 1 (ACE1), но также было показано, что эти препараты способствуют экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [11]. Учитывая, что, как и SARS-CoV, вирус SARS-CoV-2 проявляет большую восприимчивость к присутствию избытка ACE2, шансы заражения и заболевания также увеличиваются. В то время как лечение иАПФ может повышать восприимчивость к инфекциям, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) не проявляют какой-либо повышенной восприимчивости. Исследование, проведенное на животных [8], показало увеличение экспрессии мРНК ACE2 при использовании Лизиноприла при сохранении уровня ACE2 на том же уровне. Другие экспериментальные исследования показали, что ACE 2 оказывает защитное действие на повреждение легочной ткани, стимулируя образование ACE1 из ACE2. Это уменьшает воспалительный процесс в легких. Блокаторы рецепторов ангиотензина 1 также могут уменьшать воспалительную реакцию в легких, сердце и почках, снижая риск ОРДС, миокардита или острого повреждения почек [14, 24, 31]. Антагонисты кальция могут быть хорошей альтернативой ACE2 при лечении артериальной гипертензии; не было обнаружено доказательств их влияния на воспалительную реакцию в легких у пациентов с COVID-19 [7]. Следовательно, шансы тяжелой и смертельной инфекции также выше [7, 11]. Изменение экспрессии ACE2 может быть частично ответственно за вирулентность SARS-CoV-2 [5, 28]. Подтверждением этих данных стало многоцентровое исследование с участием 1128 китайских пациентов с артериальной гипертензией,

страдающих COVID-19, из которых 188 принимали иАПФ/БРА. В этих группах риск смертности от всех причин был статистически значимо ниже, чем у тех, кто не принимал эти антигипертензивные препараты (3,7% против 9,8%,  $p = 0,01$ ) [13]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как COVID-19 и АГ влияют друг на друга.

С другой стороны, распространенность поражения сердца у пациентов с COVID-19 не является незначительной, и это связано с неблагоприятным исходом у этих субъектов [12, 28]. Данные о частоте сердечной недостаточности у пациентов с COVID-19 скудны, и то же самое справедливо и для хронического заболевания почек. С терапевтической точки зрения иАПФ и БРА играют важную роль в лечении таких состояний, как повреждение сердца, сердечная недостаточность и почечная недостаточность (особенно с альбуминурией). Таким образом, отмена ингибиторов РААС или смена препаратов будет иметь неопределенную пользу, но вполне определенные недостатки.

Можно было бы ожидать обострения проблемы с ингибиторами РААС в западных странах (Европа и США), где пациенты принимают антигипертензивные препараты, в частности ингибиторы РААС, в значительно большем процентном соотношении. Однако исследования из Италии и США не показали какой-либо связи между ингибиторами РААС и восприимчивостью к коронавирусу, осложнениями или смертностью от COVID-19 [18, 22, 25]. Переход с ингибиторов РААС на другую антигипертензивную терапию приведет к недостаточному контролю артериального давления, что может вызвать больше осложнений у пациентов с COVID-19, чем сама инфекция SARS-CoV-2. Новые данные показали, что ингибиторы РААС могут даже улучшить исход у пациентов с артериальной гипертензией при COVID-19 [23]. Авторы предположили, что ингибиторы РААС

играют косвенную противовирусную роль, регулируя иммунную функцию и ингибируя воспалительные реакции [18]. На основании имеющихся данных, несмотря на некоторые теоретические возможности, несколько специализированных обществ рекомендовали пациентам с COVID-19 продолжать терапию ингибиторами РААС.

Артериальная гипертензия и исход у пациентов с COVID-19

В ограниченном количестве исследований были представлены данные об исходах после короткого наблюдения. Поэтому следует быть осторожным в интерпретации этих результатов. Guan и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и пациентов с первичной конечной точкой (поступление в отделение интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких или смерть) был значительно более высокий процент артериальной гипертензии [9]. Авторы не исследовали взаимосвязь между различными демографическими и клиническими параметрами с тяжестью заболевания или исходом.

Shi и соавт. сообщили, что АГ, наряду с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, ХОБЛ и раком были более распространены у пациентов с повреждением миокарда, диагностированным по повышению высокочувствительного тропонина I и креатининкиназы-миокардиальной группы (СК-МВ) [27]. Травма сердца была связана со значительно более высокой смертностью (52,1% против 4,5%). Авторы не исследовали, какие сопутствующие заболевания были связаны с повреждением сердца и смертностью. Следует отметить, что пациенты с травмой сердца были значительно старше. Guo и соавт. продемонстрировали аналогичные результаты при сравнении пациентов с COVID-19 с повышением уровня тропонина и без него и обнаружили, что

у 27,8% пациентов с COVID-19 было повреждение сердца [12]. В этом исследовании хроническая почечная дисфункция и использование РААС также были более распространены у пациентов с повреждением сердца. Однако больные с травмой сердца были почти на 20 лет старше и чаще мужчины, чем без травмы, что также необходимо учитывать. Также сообщалось, что основное сердечно-сосудистое заболевание ухудшало исход только у пациентов с повреждением миокарда [12]. Определение повреждения миокарда только по повышению уровня тропонина I в этих обстоятельствах может быть сомнительным, поскольку этот биомаркер может быть повышен при многих состояниях, таких как воспаление и/или сепсис, синдром системной воспалительной реакции и поражение почек. Авторы не указали четко, какие расстройства включаются в термин «сердечно-сосудистые заболевания», и неясно, включалась ли АГ в этот термин. Кроме того, трудно понять, какие кардиомиопатии были включены и были ли включены пациенты с сердечной недостаточностью. Chen и соавт. сообщили, что артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и диабет были более распространены среди умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с выжившими [2]. Авторы обнаружили, что гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца были предикторами смертности при COVID-19 [6]. Тем не менее ни одно из этих сопутствующих заболеваний не оставалось значимым предиктором смертности после поправки на возраст, пол и статус курения. Эти результаты подтвердили важность комплексной оценки риска, включая все соответствующие факторы риска и сопутствующие заболевания. В крупном исследовании, включавшем 1590 пациентов, Guan и соавт. показали, что после поправки на возраст и статус курения у пациентов с ХОБЛ, диабетом, гипертонией и злокачественными новообразованиями с большей

вероятностью были достигнуты комбинированные конечные точки (поступление в отделение интенсивной терапии или искусственная вентиляция легких или смерть), чем без нее [10]. Злокачественные новообразования, ХОБЛ, АГ и сахарный диабет повышали риск неблагоприятного исхода в 3,5, 2,7, 1,57 и 1,58 раз [10]. У пациентов с двумя или более сопутствующими заболеваниями значительно более высокий риск комбинированной конечной точки, чем у пациентов с одной сопутствующей патологией. Стратификация пациентов по возрасту (<65 лет и ≥65 лет) не показала существенной разницы в связи между количеством сопутствующих заболеваний и смертностью от COVID-19 [10]. Однако нельзя исключать, что другие смешанные факторы, помимо старения и курения также могут быть причиной связи между сопутствующими заболеваниями и исходом. Было бы также полезно разделить первичный исход на два отдельных исхода: (а) поступление в отделение интенсивной терапии и/или искусственную вентиляцию легких и (б) смерть, что обеспечит отдельную информацию о независимых предикторах тяжести и смертности от COVID-19. Это было выполнено в небольшом исследовании, и авторы обнаружили, что артериальная гипертензия и сахарный диабет были предикторами острого респираторного дистресс-синдрома, но не смертности у пациентов с COVID-19 [35]. К сожалению, в этом исследовании не проводился многофакторный анализ с поправкой на соответствующие смешанные факторы. В упомянутых исследованиях есть ряд ограничений. Одним из них является самоотчет о сопутствующих заболеваниях при госпитализации. Занижение сведений о сопутствующих заболеваниях из-за недостаточной осведомленности и/или отсутствия диагностического тестирования может повлиять на взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и клиническим исходом. Что еще более

важно, продолжительность наблюдения была короткой, и некоторые пациенты оставались в больнице на момент публикации этих исследований, а это означает, что реальный результат был неизвестен. В доступных исследованиях не сообщалось об ожирении, и его влияние не могло быть исследовано. Кроме того, только в одном исследовании сообщалось об исходных значениях систолического и диастолического артериального давления, что помогло бы оценить процент неконтролируемой АГ. То же самое относится и к распространенности пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. В большинстве исследований участвовало небольшое количество пациентов, что являлось дополнительным препятствием. В исследованиях следует учитывать все потенциальные источники систематической ошибки, поэтому необходимы дополнительные исследования.

## Заключение

Недавние результаты показали, что артериальная гипертензия представляет собой одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. Эта распространенность колебалась от 10% до 34%. Влияние артериальной гипертензии на исход и, в частности, на смертность у пациентов с COVID-19 неясно из-за недостатка данных. Исследования не предоставили доказательств того, что у этих пациентов следует избегать или заменять ингибиторы РААС. Необходимы крупные исследования, в которых будут рассмотрены все потенциальные источники систематической ошибки и смешанные факторы, а также более длительное наблюдение. Общественное давление с целью найти ответы на все вопросы очень велико, но обязанность врачей состоит в том, чтобы оставаться рациональными и иметь научный подход к имеющимся и будущим данным

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) StatPearls, Treasure Island (FL) 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (дата обращения: 31.10.2022).
2. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;26(368):1091.
3. Deng Y., Liu W., Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
4. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
5. Esler M., Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-782. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450
6. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):35.
7. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020;8:21. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30116-8
8. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 *Circulation*, 2005;111:2605-2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
9. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
10. Guan WJ., Liang WH., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(55):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
11. Guo J., Huang Z., Lin L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory



- Syndrome Coronavirus 2 Infection J Am Heart Assoc, 2020;9:016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219
12. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
  13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet, 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  14. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure Nature, 2005;436:112-116. doi: 10.1038/nature03712
  15. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M. et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 Cardiovasc Res 2020;10:1093/cvr/cvaa097.
  16. Lian J., Jin X., Hao S. et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa242
  17. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
  18. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
  19. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis Pol Arch Intern Med 2020;10:20452/pamw.15272.
  20. Liu K., Fang YY., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 2020;133(11):1261-1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
  21. Lu J., Lu Y., Wang X. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 107 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). Lancet 2017;390:2549-2558. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32478-9
  22. Mancia G., Rea F., Ludergnani M. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
  23. Meng J., Xiao G., Zhang J. et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):757-760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200
  24. Phadke M., Saunik S. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in nCoV Wuhan Corona Virus infections—Novel mode of treatment BMJ 2020;368:406. doi: 10.1136/bmj.m406
  25. Reynolds HR., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
  26. Rodriguez-Morales AJ., Cardona-Ospina JA., Gutiérrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
  27. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
  28. Sommerstein R., Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. BMJ 2020;368:810. doi: 10.1136/bmj.m810
  29. South AM., Tomlinson L., Edmonston D. et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol. 2020;16(6):305-307. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
  30. Sun J., He W.T., Wang L. et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives Trends Mol Med, 2020;26:483-495, 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
  31. Tignanelli C.J., Ingraham N.E., Sparks M.A. et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? Lancet Respir Med 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30153-3
  32. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
  33. Wang Z., Chen Z., Zhang L. et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012–2015. Circulation 2018;137:2344-2356. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
  34. Whitworth J. COVID-19: a fast-evolving pandemic Trans R Soc Trop Med Hyg, 2020;114:241-248, 10.1093/trstmh/traa025.
  35. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
  36. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020:S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017

37. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
38. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-1681.
39. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

## **ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТОВ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ С НЕСФОРМИРОВАННЫМИ КОРНЯМИ У ДЕТЕЙ**

Ермаков Р.И., Екимов Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Ермаков Родион Игоревич, студент 5 курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Екимов Евгений Владимирович, к.м.н., доцент кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Ермаков Родион Игоревич, студент 5 курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644029, г. Омск, ул. Мира, 29.  
frostgamesscorporation@gmail.com

При лечении пульпитов постоянных зубов с несформированными корнями у детей врач-стоматолог в первую очередь опирается на знания, касающиеся особенностей морфологического строения их корневых систем. Поэтому в настоящее время при выборе тактики эндодонтического ведения таких детей предпочтение отдается классическим методикам, в частности – витальной ампутации. При проведении последней производится некрэктомия инфицированной коронковой части пульпы, в то время как корневая остается сохранной и покрывается лечебным средством. Данное условие необходимо для успешного завершения апексификации, то есть закрытия верхушки корня на этапе его развития. При проведении витальной ампутации доступен широкий выбор лекарственных препаратов, стимулирующих апексификацию. Наиболее эффективными из них являются препараты на основе гидроксида кальция, минерала триоксида агрегата (МТА) и параформальдегида. Однако клинический опыт показывает, что данные препараты не лишены существенных недостатков, главным из которых является дегидрирование корневого дентина, что способствует повышению хрупкости корня, и следовательно, увеличивает риск корневого перелома зуба. Более того лечение препаратами на основе кальция продолжительно и требует большого количества посещений. Для устранения данных недостатков Американской ассоциацией эндодонтии была предложена альтернативная методика – реваскуляризации (регенеративное эндодонтическое лечение), основанная на раздражении периапикальных тканей интенсивной инструментальной обработкой корневых каналов в целях стимуляции кровотока и формирования кровяного сгустка, содержащего индуцированные

стволовые клеток и факторов роста, способствующие закрытию апекса. В связи с этим, в настоящем обзоре литературы описаны клинические исследования последних лет, содержащие сравнительный анализ самых распространенных препаратов, используемых при лечении пульпитов в зубах с несформированными корнями методом витальной ампутации, а также новейшие проспективные исследования, содержащие результаты клинического применения методики реваскуляризации.

**Ключевые слова:** витальная ампутация, апексификация, реваскуляризация.

## **INNOVATIVE METHODS FOR THE TREATMENT OF PULPITIS IN PERMANENT TEETH WITH UNFORMED ROOTS IN CHILDREN**

Ermakov R.I., Ekimov E.V.

Omsk State Medical University

When treating pulpitis of permanent teeth with unformed roots in children, the dentist primarily relies on the knowledge of the morphological structure of their root systems. Therefore, currently, when choosing the tactics of endodontic management of such children preference is given to classical techniques, in particular - vital amputation. The latter involves necrectomy of the infected crown part of the pulp, while the root part remains intact and is covered with a therapeutic agent. This condition is necessary for the successful completion of apexification, i.e. the closure of the root apex during its development stage. A wide range of drugs that stimulate apexification is available when performing a vital amputation. The most effective of these are preparations based on calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate (MTA) and paraformaldehyde. However, clinical experience shows that these preparations are not without significant drawbacks, the main of which is dehydration of root dentin, which contributes to the fragility of the root and therefore increases the risk of root fracture of the tooth. Furthermore, treatment with calcium-based formulations is lengthy and requires a large number of visits. To address these shortcomings, the American Association of Endodontics has proposed an alternative technique, revascularization (regenerative endodontic treatment), based on irritation of periapical tissues by intensive instrumentation of root canals to stimulate bleeding and form a blood clot containing induced stem cells and growth factors that promote apex closure. In this regard, this literature review describes clinical studies of recent years containing a comparative analysis of the most common drugs used in the treatment of pulpitis in teeth with unformed roots by the method of vital amputation, as well as the latest prospective studies containing the results of clinical application of the revascularization technique.

**Key words:** vital amputation, apexification, revascularization.

В современной терапевтической детской стоматологии в целях лечения пульпитов корневых каналов постоянных зубов с несформированными корнями используется ряд методик, наиболее предпочтительной из которой является тактика витальной ампутации. Данная методика имеет признание как за рубежом (рекомендована европейским эндодонтическим обществом (ESE)) [4], так и в Российской Федерации (согласно Национальному руководству по детской терапевтической стоматологии) [8]. Выбор именно витальной ампутации (в т.ч. и глубокой витальной ампутации) обоснован особенностями развития постоянных зубов в детском возрасте, а именно процессами апексогенеза в постоянных зубах у детей [38, 33]. Следовательно, сохранение жизнеспособности корневой пульпы является необходимым условием для успешного завершения формирования корневой системы постоянных зубов в детском возрасте.

Вместе с тем, в постоянных зубах с формирующейся корневой системой существует ряд морфологических особенностей корневых каналов, предрасполагающих к развитию осложнений, в частности - к некрозу пульпы:

1. Воронкообразное расширение и широкий просвет апекса, отсутствие анатомического сужения верхушки;
2. Расширение просвета корневого канала в направлении к верхушке.
3. Неправильное сечение просвета корневого канала.
4. Тонкие и хрупкие стенки корневых каналов, гипоминерализованный корневой дентин. [8, 16].

В связи с этим целью витальной ампутации в большинстве клинических случаев является обеспечение благополучного закрытия апекса (апексификации), т.е. процесса формирования дентинного мостика, способствующего закрытию верхушки корня на настоящем этапе его развития [20]. Апексификация, как правило, достигается применением препаратов на

основе гидроксида кальция, минералтриоксидагидрата (МТА) и параформальдегида [34, 2]. Наряду с этим, при хроническом фиброзном пульпите имеет место использование биологического метода, заключающегося в нанесении на точку сообщения кариозной полости с пульпарной камерой лечебного средства [8].

Несмотря на широкую популярность вышеобозначенных тактик лечения, в последние годы популярность стала набирать реваскуляризация (regenerative endodontic therapy), основанная на воссоздании витальной пульпы при помощи использования стволовых клеток [16, 19]. Таким образом, литературный обзор исследований, содержащих данные об опыте использования предложенных методик, предоставит актуальные данные об их эффективности и целесообразности применения в клинике.

#### **Лечение пульпитов несформированных корней зубов методом витальной ампутации**

При наличии витальной пульпы происходит формирование корней постоянных зубов у детей (апексогенез, т.е. процесс полного формирования корня) в нормальных условиях. В случае некротизации корневой пульпы апексогенез невозможен и эндодонтическая тактика детского стоматолога должна быть направлена на стимуляцию апексификации, т.е. закрытия верхушки корня зуба путем создания и поддержания апикального барьера из кальция [22, 44]. Для достижения данной цели в большинстве клинических случаев используется методика витальной ампутации (пульпотомии), суть которой заключается в удалении инфицированной коронковой пульпы с сохранением корневого сосудисто-нервного пучка. Стоит отметить, что в однокорневых постоянных зубах прежде всего при травматических пульпитах (более 24 часов с момента травмы) целесообразно использование глубокой

(высокой) витальной ампутации, когда сохранным остается только лишь апикальная часть корневой пульпы [8,11] Методика витальной пульпотомии (в том числе и высокой) подразумевает выполнение следующих этапов [8, 20]:

1. Антисептической обработки полости рта и проведения обезболивания операционной зоны;
2. Препарирование кариозной полости;
3. Создание сообщения кариозной полости с пульпарной камерой;
4. Удаление коронковой пульпы;
5. Расширение устьев корневых каналов и удаление устьевой пульпы (в случае глубокой ампутации производится удаление корневой пульпы до ее апикальной трети);
6. Медикаментозная остановка кровотечения;
7. Просушивание раны;
8. Наложение лечебного средства;
9. Наложение изолирующей прокладки;
10. Наложение постоянной пломбы;
11. Рентгенологический контроль.

В качестве же лечебных средств при витальной ампутации наиболее используемыми являются препараты на основе кальция, которые, в свою очередь, разделяются на:

1. Препараты на основе гидроокиси кальция;
2. Препараты на основе минерала триоксид агрегата (МТА).

Такой подход обусловлен механизмом действия данных средств. К примеру, молекулы гидроокиси кальция попадая в водную среду диссоциируют на ионы Са и гидроксильную группу, что обеспечивает высокощелочную среду ( $\text{pH} \geq 12$ ), обуславливающую бактерицидное действие препарата. Не менее важен другой эффект  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , а именно – индуцирование дентино- и цементогенеза, что лежит в основе формирования апикального барьера [5, 13]. Схожие свойства имеют МТА цементы, отличающиеся большей

биосовместимостью и способностью к продолжительной герметизации [3, 40]. В последнее время было опубликовано значительное количество исследований как российских стоматологов [1, 6, 7, 11, 15, 18], так и зарубежных коллег [26, 27 32], результаты которых демонстрируют сравнительную эффективность препаратов на основе кальция в различных клинических случаях. В частности, в работе Э. О. Байрамовой и Е. В. Турусовой был проведен лабораторный анализ рН средств на основе МТА («Канал МТА») и гидроксида кальция («Кальсепт», «Кальсепт с йодоформом», «Metapex»). В результате исследования было выявлено, что препараты на основе гидроокиси имеют высокощелочную среду ( $\text{pH} = 9-10,5$ ), однако наибольшее (эталонное) значение показателя кислотности было зарегистрировано в препарате на основе МТА ( $\text{pH} = 12$ ). Полученные данные *in vitro* доказывают высокую бактерицидную эффективность обозначенных средств (в особенности МТА) [1].

Другое исследование, проведенное В.А. Журбенко и А.Е. Карлаш подтвердило эффективность препаратов уже *in vivo*. В процессе исследования было произведено лечение постоянных резцов в стадии формирования корня у 44 детей 7-12 лет с диагнозом «перелом коронки несформированного зуба с повреждением пульпы». Первой группе детей ( $n=22$ ) производили эндодонтические мероприятия с использованием средства на основе МТА («Триоксидент»), второй группе ( $n=22$ ) – на основе гидроокиси кальция («Life»). Рентгенологический контроль лечения проводился в 1, 3, 6, 9 месяцы. По завершении наблюдения в 95% случаев обеих групп на прицельных рентгенологических снимках выявлялась положительная динамика лечения (отсутствие резорбции корня и деструктивных изменений периапикальной области) [7]. Препарат на основе МТА «Триоксидент» показал хорошие результаты и в другом

исследовании, где проводилось лечение травматических пульпитов постоянных зубов с несформированными корнями. Так в 2021 году в г. Могилев 5 детям 7-9 лет с переломом коронки верхних центральных резцов была проведена глубокая витальная ампутиация с использованием «Триоксидента». Через 6 месяцев после лечения регистрировалась положительная динамика жизнеспособности пульпы (снижение показателей ЭОД до 3-4 мкА). Во всех случаях (100%) на рентгенограммах отсутствовали патологические изменения в периапикальных тканях, а зоны роста корня оставались сохранными [11]. Вместе с тем имеются отечественные публикации последних лет, выводы из которых свидетельствуют о недостаточной сравнительной эффективности препаратов на основе гидроксида кальция. К примеру, в 2018 году А. Таганязова, Д. Маратова и др. провели клиническое исследование на 38 детях (7-10 лет) с пульпитами постоянных зубов с несформированными корнями. В результате исследования у группы (n=19), лечение которой проводилось с использованием гидроксида кальция («Кальцесил»), положительная рентгенологическая динамика была выявлена в 74% случаев, в сравнении с группой, получавших лечение препаратом на основе кальций гидроксиапатита («Ремин»), где благоприятная рентгенологическая картина наблюдалась в 91% случаев [18]. В схожем исследовании О.В. Пыркиной, Т.В. Костякова и Е. С. Егоровой от 2017 года, проводимом на 38 детях 7 до 15 лет, имеющих пульпит в постоянных зубах с незавершенным апексогенезом, было проведено лечение препаратами на основе  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . По окончании исследования окончательный апексогенез наблюдался лишь у 27 детей (71%), что говорит о средней клинической эффективности препаратов на основе гидроксида кальция и возможном использовании их при лечении пульпитов постоянных зубов с

несформированными корнями в качестве препаратов резерва [15]. Помимо вышеназванных препаратов, особый клинический интерес представляет цемент на основе силиката кальция «Biodentine» [9, 14, 42]. Данный препарат используется для прямого покрытия корневой пульпы в целях сохранения ее витальности за счет герметизации дентинных канальцев и активации ангиогенеза [23, 29]. Одним из значимых научных работ по оценке эффективности «Biodentine» является исследование Н.Ю. Дмитриенко, Л.Р. Сарап и др. 2017 года. Были сформированы две группы из 24 детей 7-13 лет. Первой группе проводилось прямое покрытие пульпы препаратом «Biodentine», второй – «Триоксидентом» (n=11 и n=13 соответственно). В результате после 12 месяцев лечения в обеих группах рентгенологически наблюдалась положительная динамика (95,8 %). После 18 месяцев было выявлено статистически значимое увеличение объема третичного дентина (54,2 % в первой группе по сравнению с 8,7 % во второй) [10], что говорит о меньших сроках облитерации корневой пульпы при использовании препарата «Biodentine». В то же время, результаты клинических рандомизированных исследований, проведенных С. Brizuela, А. Ormeño и др. в 2017 г и G. M. Abuelniel, M. S. Duggal, N. Kabel в 2020 г. показали отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов, прошедших курс лечения МТА и «Biodentine» ( $P < 0,001$ ) [21, 28]. Схожие результаты были получены в недавно опубликованном контролируемом рандомизированном исследовании D. S. Uyar, A. Alacam (2021 г.), проводимом на 50 пациентах, которым было оказано эндодонтическое лечение с использованием препаратов гидроксида кальция, МТА и «Biodentine». По прошествии 6 месяцев был проведен рентген контроль, показавших значительное увеличение мезиальной и дистальной длин корня в каждой группе ( $P = 0,01$ ;  $P = 0,03$ ), различия между

данными, полученными от лечения разных препаратов не оказались статистически значимыми ( $P=0,09$ ), что свидетельствует об отсутствии различий в эффективности данных препаратов [42].

Наряду с препаратами кальция при проведении витальной ампутации в постоянных зубах с несформированными корнями успешно используются препараты на основе параформальдегида, обладающие пролонгированными антисептическим и противовоспалительным свойствами. В частности, имеется ряд публикаций последних лет, подтверждающих высокую эффективность применения препарата «Pulpotech» при лечении постоянных зубов [24, 35], однако лишь исследование Г. К. Бурды, И. И. Пушкиной и И.Е. Герасимовой проводилось на постоянных зубах с несформированными корнями. Под наблюдением находились 35 детей 9-14 лет с диагнозами «хронический фиброзный пульпит» и «гипертрофический пульпит». Детям была проведена витальная ампутация с использованием препарата «Pulpotech» в 2 посещения. По прошествии 1 года положительный результат лечения был зарегистрирован в 88,0% (сформированные корни, отсутствие деструкции костной ткани на рентгенограмме) [2].

Приведенные выше исследования последних лет подтверждают значительную эффективность препаратов гидроокиси Ca и МТА, а также «Biodentine» и «Pulpotech», что позволяет рекомендовать данные препараты для лечения пульпитов постоянных зубов в стадии формирования корней у детей.

### **Лечение каналов несформированных корней зубов методом реваскуляризация**

Несмотря на успешный опыт применения методики витальной ампутации она не лишена ряда существенных недостатков. К примеру, лечение препаратами на основе  $\text{Ca}(\text{OH})_2$

занимает длительный срок (до 2-х лет) с обязательной заменой старого материала каждые 2-4 месяца [8, 16]. Более того, как гидроксид кальция, так и цемент МТА дегидрирует дентин корневых каналов, что снижает механическую прочность последнего и соответственно повышает риск перелома корня [43].

Для минимизации рисков, а также сокращения сроков лечения были предложены принципиально новые методики, способствующие регенерации периапикальных тканей и, следовательно, дальнейшему формированию корня. В мировой литературе совокупность данных методов получила название регенеративного эндодонтического лечения или реваскуляризации (RET) [36, 37]. Суть RET заключается в замещении нежизнеспособной пульпы и корневого дентина схожими по строению структурами при помощи использования составляющих тканевой инженерии, а именно: стволовые клетки, в особенности – апикального сосочка и временных зубов (SCAP, SHED); матрица, обеспечивающая трофику недифференцированных клеток и впоследствии замещаемая новой тканью (биodeградация матрицы); факторы роста (BMP, VEGF, rhPDGF, TGI- $\beta$ 1 и др.) [12, 19]. При проведении RET врач (оператор) после медикаментозной обработки (1,5% р-р NaOCL, 17% р-р ЭДТА, физ.раствор) индуцирует кровотечение в корневом канале путем избыточной механической обработки (раздражение периапикальных тканей), в результате чего формируется кровяной сгусток, содержащий составляющие тканевой инженерии.

В последнее время вопросу эффективности применения инновационного метода регенеративного эндодонтического лечения посвящено немало количество разнообразных зарубежных исследований, в том числе содержащих клинический сравнительный анализ применения RET и препаратов на основе  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  и МТА [25, 30, 31, 41].



Одним из наиболее значимых из них является проспективное рандомизированное контролируемое исследование, опубликованное Jiacheng Lin, Qian Zeng и др. в 2017 году. В исследовании принимали участие 118 детей с апикальным периодонтитом в постоянных зубах с несформированными корнями. Дети были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения (n=59). Контроль, проводимый через 12 месяцев, показал что в 103 случаях наблюдалось отсутствие симптомов пульпита и периодонтита, во всех случаях на рентгенограммах наблюдалось апикальное заживление, причем в группе, получавшей лечение по протоколу RET, наблюдалось значительное увеличение длины и толщины корня по сравнению с группой сравнения ( $P < 0,05$ ) [30]. В том же году проводилось лонгитюдное когортное исследование (Edwin Ka Meng Chan, Mia Desmeules и др.) среди 22 детей (28 зубов было пролечено). Спустя 30 месяцев было зарегистрировано значительное увеличение средней длины корня (8,1%,  $P < 0,0001$ ) и площади толщины корня (11,6%,  $P=0,03$ ) [31]. Недавнее проспективное исследование было проведено М.С. Рахмановой и М.В. Короленковой и в России (2020 г.). Испытуемыми были 12 детей от 7-10 лет, разделенные по группам (n=6) и получающие эндодонтическое лечение с использованием гидроксида кальция («Metapasta») и методики реваскуляризации (РПТ-группа). В результате в РПТ-группе прирост толщины корневого дентина наблюдался преимущественно в апикальной трети и был зарегистрирован в 100% случаев, тогда в группе сравнения корневого дентин преимущественно увеличился в коронковой и средней трети корня, в

апикальной же части наблюдался лишь в 33% случаев [17].

Полученные данные когортных и рандомизированных исследований демонстрируют положительную динамику регенеративного эндодонтического лечения, выражающуюся в полном закрытие апекса в отдаленных результатах и, следовательно, успешном формировании корней после проведенного лечения.

### **Заключение**

По данным представленных в настоящем обзоре исследований сформировано следующие выводы:

1) Препараты на основе кальция и параформальдегида, в частности препараты «Biodentine» и «Pulpotech», имеют сравнительно высокую эффективность и могут быть рекомендованы при лечении пульпитов постоянных зубов с несформированными корнями методом витальной ампутации. Вместе с тем использование данных препаратов не способствует утолщению апикального дентина, что увеличивает риск травматизации зубов.

2) При проведении реваскуляризации (RET) в сравнении с витальной ампутацией препаратами на основе кальция, наблюдается значительное увеличение длины и толщины корня в процессе формирования апекса, что говорит о более успешном восстановлении процесса формирования апекса и о больших перспективах данного метода и возможности дальнейшей замены им классической методики. Отличительным преимуществом метода реваскуляризации пульпы является дальнейшее удлинение корня и утолщение стенок дентина в апикальной трети, что повышает резистентность твердых переломам корня.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bajramov E. O., Turusova E. V naibolee effektivnyj preparat dlya lecheniya pul'pitov postoyannyh zubov s nesformirovannymi korniyami. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik 2018;(4-1): 123-125. Russian (Байрамов Э. О., Турусова Е. В наиболее эффективный препарат для лечения пульпитов

постоянных зубов с несформированными корнями. Международный студенческий научный вестник 2018;(4-1): 123-125).

2. Burda G. K, Pushkina I. I, Gerasimova I. E. Klinicheskij opyt primeneniya preparata "pulpotech" pri lechenii pulpita postoyannyh molyarov s

- nesformirovannymi kornyami. Upravlenie kachestvom medicinskoj pomoshchi 2013;(2): 55-58. Russian (Бурда Г. К., Пушкина И. И., Герасимова И. Е. Клинический опыт применения препарата "пульпотек" при лечении пульпита постоянных моляров с несформированными корнями. Управление качеством медицинской помощи) 2013;(2): 55-58.
3. Bunyatyan K. A. Primenenie trikalcijsilikatnogo cementa pri lechenii obratimyh form pulpita v postoyannyh zubah s nesformirovannymi kornyami. Vestnik stomatologii 2017;4(101): 61-66. Russian (Бунятян К. А. Применение трикальцийсиликатного цемента при лечении обратимых форм пульпита в постоянных зубах с несформированными корнями. Вестник стоматологии 2017;4(101): 61-66).
4. Petrikas A. N., Letunovskaya S. A., ZHurvlev O. N. Vitalnaya amputaciya postoyannyh zubovi dr. Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitaciya, vrach i zdorove 2017; 5(29):69-81. Russian (Петрикас А. Ж., Летуновская С. А., Журавлев О. Н. Витальная ампутация постоянных зубов др. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье 2017; 5(29):69-81).
5. Ermuhanova G. T., Onajbekova N. M., Asanova D. B. Klinicheskij opyt lecheniya postoyannogo zuba s nesformirovannymi kornyami. Vestnik Kazahskogo nacionalnogo medicinskogo universiteta 2020;(2): 237-240. Russian (Ермуханова Г. Т., Онайбекова Н. М., Асанова Д. Б. Клинический опыт лечения постоянного зуба с несформированными корнями. Вестник Казахского национального медицинского университета 2020;(2): 237-240).
6. ZHeleznyj P. A., Akimova S.E. Sravnitelnyj obzor stomatologicheskikh materialov, ispolzuemyh pri biologicheskom metode lecheniya hronicheskikh form pulpita v zubah s nesformirovannymi kornyami. Endodontiya Today 2013;(2): 3-6. Russian (Железный П. А., Акимова С.Е. Сравнительный обзор стоматологических материалов, используемых при биологическом методе лечения хронических форм пульпита в зубах с несформированными корнями. Эндодонтия Today 2013;(2): 3-6).
7. ZHurbenko V. A., Karlash A.E. Primenenie mta i gidrookisi kalciya pri lechenii pulpita postoyannyh zubov s nezakonchennym formirovaniem kornej u detej. Regionalnyj vestnik 2020;13(52): 6-7. Russian (Журбенко В. А., Карлаш А.Е. Применение мта и гидроокиси кальция при лечении пульпита постоянных зубов с незаконченным формированием корней у детей. Региональный вестник 2020;13(52): 6-7).
8. Leontiev, V. K., Kiselnikova L. P. Detskaya terapevticheskaya stomatologiya. Nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2021. Russian (В. К. Леонтьев, Л. П. Кисельникова Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2021).
9. Dmitrienko N. YU., Kudrina K. O. Klinicheskij opyt primeneniya bioaktivnogo materiala "biodentin" v lechenii travmaticheskogo pulpita molodyh postoyannyh zubov. ZHurnal nauchnyh statej Zdorove i obrazovanie v XXI veke 2017;19(10): 49-52. Russian (Дмитриенко Н. Ю., Кудрина К. О. Клинический опыт применения биоактивного материала "биодентин" в лечении травматического пульпита молодых постоянных зубов. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке 2017;19(10): 49-52).
10. Dmitrienko N. YU., Sarap L. R., ZHilenko O. G et al. Klinicheskaya i rentgenologicheskaya ocenka pryamogo pokrytiya pulpy v postoyannyh zubah s nesformirovannymi kornyami s ispolzovaniem materiala "biodentine"/ Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2017;(5): 186. Russian (Дмитриенко Н. Ю., Сарап Л. Р., Жиленко О. Г и др. Клиническая и рентгенологическая оценка прямого покрытия пульпы в постоянных зубах с несформированными корнями с использованием материала "biodentine"/ Современные проблемы науки и образования 2017;(5): 186).
11. Kuzkova E. S. Issledovanie vliyaniya stomatologicheskogo materiala «триоксидент» na sohranenie zhiznesposobnosti pulpy pri travmah perednih zubov s nesformirovannymi kornyami u detej mladshogo shkolnogo vozrasta. Applied science of today: problems and new approaches : Sbornik statej VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii 2021: 6-10. Russian (Кузькова Е. С. Исследование влияния стоматологического материала «триоксидент» на сохранение жизнеспособности пульпы при травмах передних зубов с несформированными корнями у детей младшего школьного возраста. Applied science of today: problems and new approaches : Сборник статей VII Международной научно-практической конференции 2021: 6-10).
12. Malyshev I. YU., YAnushevich O. O. Estestvennyj odontogenez: kletochnye i molekulyarnye osnovy. Rossijskaya stomatologiya 2016;9(4): 23-36. Russian (Мальшев И. Ю., Янушевич О. О. Естественный одонтогенез: клеточные и молекулярные основы. Российская стоматология 2016;9(4): 23-36).
13. Korneeva N. M., Novikova E. A., Popova D. S. et al. Metodiki apeksifikacii, primenyaemye pri lechenii zubov s nezavershennym formirovaniem kornya i nekrozom. Stomatologiya dlya vsekh 2022;2(99): 10-17. Russian (Корнеева Н. М., Новикова Е. А., Попова Д. С. и др. Методики апексификации, применяемые при лечении зубов с незавершенным формированием корня и некрозом. Стоматология для всех 2022;2(99): 10-17).
14. Nalbandyan L. V. Gagloeva N. F., Vodolackij V. M. Lechenie pulpitov postoyannyh nesformirovannyh zubov biosovmestimym preparatom "biodentin". Sovremennye metody diagnostiki, lecheniya, i profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanij. K 25-letiyu obshchestvennoj organizacii «Stomatologicheskaya Associaciya Stavropolskogo kraja» 2018: 80-82. Russian (Налбандян Л. В. Гаглоева Н. Ф., Водолацкий В. М. Лечение пульпитов постоянных несформированных зубов

- биосовместимым препаратом "биодентин". Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний. К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края» 2018: 80-82).
15. Pyrkina O. V. Kostyakova T. V., Egorova E. S. Celesoobraznost primeneniya preparatov na osnove gidrookisi kalcija pri lechenii pulpitov postoyannyh zubov s nesformirovannymi kornyami. Vestnik sovremennyh issledovanij 2017: 6-1 (9): 34-35. Russian (Пыркина О. В. Костякова Т. В., Егорова Е. С. Целесообразность применения препаратов на основе гидроокиси кальция при лечении пульпитов постоянных зубов с несформированными корнями. Вестник современных исследований 2017: 6-1 (9): 34-35).
16. Rahmanova M. S., Korolenkova M. V. Sovremennij podhod k lecheniyu postoyannyh zubov s nesformirovannymi kornyami pri nekroze pulpy. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2018;17(3-66): 39-42. Russian (Рахманова М. С., Короленкова М. В. Современный подход к лечению постоянных зубов с несформированными корнями при некрозе пульпы. Стоматология детского возраста и профилактика 2018;17(3-66): 39-42).
17. Rahmanova M. S. Korolenkova M.V. Sravnitelnyj analiz metodik apeksifikacii gidroksidom kalcija i regeneracii pulpopodobnoj tkani dlya stimulirovaniya rosta korneвого dentina v rezcah s nesformirovannymi kornyami i nekrozom pulpy. Stomatologiya 2020;99(6): 55-63. Russian (Рахманова М. С. Короленкова М. В. Сравнительный анализ методик апексификации гидроксидом кальция и регенерации пульпоподобной ткани для стимулирования роста корневого дентина в резцах с несформированными корнями и некрозом пульпы. Стоматология 2020;99(6): 55-63).
18. Taganiyazova A. A., Maratova D. Zh, Usenbaev A. K. et al. Sravnitel'naya harakteristika kalcij sodержashchih preparatov pri lechenij pulpitov postoyannyh zubov s nesformirovannymi kornyami. Aktualnye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire 2019: 1-2(45): 33-37. Russian (Таганиязова А. А., Маратова Д. Ж, Усенбаев А. К. И др. Сравнительная характеристика кальций содержащих препаратов при лечении пульпитов постоянных зубов с несформированными корнями. Актуальные научные исследования в современном мире 2019: 1-2(45): 33-37).
19. Terekhova T. N., Pyko T. A. Lechenie oslozhnennyh form kariеса postoyannyh zubov s nesformirovannymi verhushkami kornej 2021;4(85): 9-17. Russian (Терехова Т. Н. Лечение осложненных форм кариеса постоянных зубов с несформированными верхушками корней. Современная стоматология 2021;4(85): 9-17).
20. Homenko L. A. Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta. Kiev.: Kniga plus; 2010. Russian (Хоменко Л. А. Терапевтическая стоматология детского возраста. Киев.: Книга плюс; 2010).
21. Abuelniel G. M. A., Duggal M. S., Kabel N. comparison of MTA and Biodentine as medicaments for pulpotomy in traumatized anterior immature permanent teeth: A randomized clinical trial. Dent. Traumatol 2020;36(4): 400-410.
22. Nicoloso G. F., Pötter I. G., Rocha R. O. et al. A comparative evaluation of endodontic treatments for immature necrotic permanent teeth based on clinical and radiographic outcomes: a systematic review and meta-analysis. nt. J. Paediatr. Dent. 2017;27(3): 217-227.
23. Nuñez C. M. C., Bosomworth H. J., Field C. et al. Biodentine and mineral trioxide aggregate induce similar cellular responses in a fibroblast cell line. J. Endod. 2014;40(3): 406-411.
24. Sunitha B., Puppala R., Kethineni B. et al. Clinical and Radiographic Evaluation of Four Different Pulpotomy Agents in Primary Molars: A Longitudinal Study. Int. J. Clin. Pediatr. Dent. 2017;10(3): 240-244.
25. Žižka R., Belák Š., Šedý J. et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Immature Teeth Treated with Different Treatment Protocols of Regenerative Endodontic Procedures: A Retrospective Cohort Study. J. Clin. Med. 2021;10(8): 1600.
26. Joshi S. R., Palekar A. U., Pendyala G. S. et al. Clinical Success of Platelet-rich Fibrin and Mineral Trioxide Aggregate (MTA) or MTA-like Agents in Healing of Periapical Lesion in Nonsurgically Treated Pulpless Immature Permanent Teeth: A Systematic Review. J. Int. Soc. Prev. Community Dent. 2020;10(4): 379-383.
27. Lin J. C., Lu J. X., Zeng Q. et al. Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. J. Formos. Med. Assoc. 2016;115(7): 523-30.
28. Brizuela C., Ormeño A., Cabrera C. et al. Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine in Permanent Young Teeth with Caries: A Randomized Clinical Trial. J. Endod. 2017;43(11): 1776-1780.
29. Laurent P. Camps J., About I. Biodentine(TM) induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. Int. Endod. J. 2012;45(5): 439-448.
30. Lin J. Zeng Q., Wei X. Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. J. Endod. 2017;43(11): 1821-1827.
31. Chan E. K. M., Desmeules M., Cielecki M. et al. Longitudinal Cohort Study of Regenerative Endodontic Treatment for Immature Necrotic Permanent Teeth. J. Endod. 2017;43(3): 395-400.
32. Hameed M.H., Gul M., Ghafoor R. et al. Management of immature necrotic permanent teeth with regenerative endodontic procedures - a review of literature. J. Pak. Med. Assoc. 2019; 69(10): 1514-1520.
33. Chen Y., Chen X., Zhang Y. et al. Materials for pulpotomy in immature permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health 2019; 19(1): 227.

34. Purra A. R., Ahangar A., Chadgal S. et al. Mineral trioxide aggregate apexification: A novel approach. *J. Conserv. Dent* 2016; 19(4): 377–380.
35. Soumya S., Patri G., Agrawal P. et al. Radiological Appraisal of Biodentine and Pulpotec Individually or in Combination with Photo-activated Disinfection as Pulp-capping Cements in Mature Teeth. *J. Contemp. Dent. Pract* 2021;22(9): 1014-1018.
36. Shaik I., Tulli M., Unnam P. et al. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent teeth: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2021;13(1): 36–42.
37. Pulyodan M. K., Mohan S. P, Valsan D. et al. Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2020;12 (1): 20-26.
38. Sadaf D. Success of Coronal Pulpotomy in Permanent Teeth with Irreversible Pulpitis: An Evidence-based Review: *Cureus* 2020;23(12): 1.
39. Tran X. V., Ngo L. T. Q., Boukpepsi T. Biodentine™ Full Pulpotomy in Mature Permanent Teeth with Irreversible Pulpitis and Apical Periodontitis. *Healthcare (Basel)* 2021;9(6): 720.
40. Demirci G. K., Kaval M. E., Güneri P. et al. Treatment of immature teeth with nonvital pulps in adults: a prospective comparative clinical study comparing MTA with Ca(OH)<sub>2</sub>. *Int. Endod. J.* 2020;53(1): P. 5-18.
41. Cheng J., Yang F., Li J. et al. Treatment Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Necrotic Teeth: A Retrospective Study. *J. Endod.* 2022; 48(9): 1129-1136.
42. Uyar D. S. Alacam A. Evaluation of partial pulpotomy treatment in cariously exposed immature permanent molars: Randomized controlled trial. *Niger. J. Clin. Pract* 2021;24(10): 1511-1519.
43. Wikström A., Brundin M., Lopes M. F. et al. What is the best long-term treatment modality for immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis? // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2021;22(3): 311–340.
44. Yadav P. Viridi M. S. Spinal Tap Needle Technique for Creating Apical Plug with Mineral Trioxide Aggregate in Immature Permanent Teeth. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent* 2022;15( 3): 380–384.

## ЗА И ПРОТИВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Зиновьев А.А., Лохмачева А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Зиновьев Александр Александрович, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Лохмачева Алена Валерьевна, к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Зиновьев Александр Александрович, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. alexander.zinovevo2@mail.ru

В литературном обзоре рассмотрены положительные эффекты и возможные риски заместительной гормональной терапии. Для оценки эффективности и безопасности гормональной терапии были изучены материалы по теме, представленные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка, Государственном реестре лекарственных средств. Представлены результаты клинических исследований заместительной гормональной терапии для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки постменопаузы остеопороза, остеопении, пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Оценены риски заболевания определенными видами рака при терапии гормонами. Существуют многочисленные споры по поводу безопасности применения гормональной терапии в целях лечения климакса и андропаузы. Сторонники данной терапии считают, что она необходима для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки постменопаузы остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вторая группа полагает, что прием гормонов связан с повышением риска заболевания определенными видами рака. Имеются данные о том, что заместительная гормональная терапия может провоцировать риск развития рака молочной железы, рака эндометрия, рака предстательной железы. Целью данного обзора явилась актуализация заместительной гормональной терапии как способа лечения климакса и андропаузы. По результатам исследуемых данных, можно сделать вывод, что заместительная гормональная терапия в целом имеет как существенные преимущества, так и недостатки. В настоящее время нельзя сказать, что заместительная гормональная терапия является абсолютно безопасным способом лечения, потому как до сих пор появляются новые исследования, в которых могут появляться разногласия авторов по поводу безопасности терапии эстрогеном или

тестостероном. Данный метод лечения целесообразен не для каждого пациента, поэтому врач должен учитывать индивидуальные особенности больного и иметь хорошее представление о возможных рисках и последствиях применения заместительная гормональная терапия. Для подтверждения безопасности заместительной гормональной терапии необходимо дальше продолжать исследования и находить новые фармакологические варианты к подходу гормональной терапии.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, менопаузная гормональная терапия, тестостероновая гормональная терапия, базедоксифен.

## PROS AND CONS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Zinoviev A.A., Lokhmacheva A.V.  
Omsk State Medical University

This literature review considered the positive effects and possible risks of hormone replacement therapy. To assess the efficacy and safety of hormone therapy, the materials on the topic presented in the biomedical research search engine PubMed, the Russian scientific electronic library CyberLeninck, and the State Registry of Medicines were studied. The results of clinical trials of hormone replacement therapy to treat early symptoms and prevent later postmenopausal women from developing osteoporosis, osteopenia, periodontal disease, and cardiovascular disease are presented. Risks of certain cancers from hormone therapy have been assessed. There is much debate about the safety of hormone therapy for the treatment of menopause and andropause. Proponents of this therapy believe it is necessary to treat early symptoms and prevent women from developing osteoporosis and cardiovascular disease later in postmenopause. A second group believes that taking hormones is associated with an increased risk of certain cancers. There is evidence that hormone replacement therapy can provoke the risk of developing breast cancer, endometrial cancer, and prostate cancer. The purpose of this review was to update hormone replacement therapy as a treatment option for menopause and andropause. According to the results of the studied data, we can conclude that hormone replacement therapy in general has both significant advantages and disadvantages. At this time we can not say that hormone replacement therapy is absolutely safe method of treatment, because there are still new studies in which there may be disagreement among authors about the safety of estrogen or testosterone therapy. This method of treatment is not advisable for every patient, so the doctor should take into account the individual characteristics of the patient and have a good understanding of the possible risks and consequences of hormone replacement therapy. Further research is needed to confirm the safety of hormone replacement therapy and to find new pharmacological options for the hormone therapy approach.

**Key words:** hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, testosterone hormone therapy, bazedoxifene.

В процессе онтогенеза организм человека претерпевает изменения. В частности, происходят изменения органов как женской, так и мужской эндокринной системы. С периода новорожденности до начала половой зрелости поверхность яичников гладкая, в последующем, на протяжении репродуктивного периода их поверхность становится неровной, бугристой. В начале полового созревания яичники у девочек увеличиваются в размерах, изменяется ширина, толщина и длина органа. В старости функционирование яичников прекращается, и они снова становятся маленькими. В возрасте после 20 лет в корковом веществе яичников отмечается очаговое разрастание коллагеновых волокон, к 30 годам начинается постепенный фиброз стромы коркового вещества. В 50–60-летнем возрасте поверхность яичников становится крупнобугристой, белочная оболочка утолщается, отмечается склероз стромы. В более старшем возрасте в результате полной атрофии яичники превращаются в плоские фиброзные пластинки [1]. После 40 лет происходят физиологические обратные изменения репродуктивной системы – прекращение детородной и менструальной функции, этот процесс называется климакс, или климактерический период, который включает 3 периода:

Пременопауза – период за несколько лет до последней менструации и один год после неё.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, спустя год отсутствия менструации.

Постменопауза – период после наступления менопаузы.

На фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма возникает климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений [17].

С возрастом эндокринные железы мужчины также претерпевают структурные и функциональные

изменения: в течение жизни происходит увеличение белочной оболочки, разрастание соединительной ткани, в следствии чего увеличивается строма органа, диаметр и плотность семенных канальцев уменьшается [2,3]. После 40 лет происходит снижение уровня тестостерона на 1%, в 50 эти процессы прогрессируют, а теряет свою репродуктивную функцию мужской организм к 60–70 годам. Если эти процессы происходят раньше, то начинается ранняя андропауза.

Климакс и андропауза могут существенно снижать уровень жизни людей, так, например, через 1-2 года после наступления менопаузы происходят следующие изменения:

- истончение, сухость и ранимость слизистой половых и мочевыводящих путей;
- болезненность половых контактов;
- учащение мочеиспускания, недержание мочи;
- увядание кожи, её сухость и шелушение, снижение тургора, возникновение морщин, ухудшение состояния волос и ногтей (тусклость, ломкость, замедление роста) за счёт снижения синтеза коллагена;
- в это же время могут появиться стоматологические проблемы, например, пародонтит [7].

В качестве консервативного метода лечения данных состояний используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая представляет собой замещение недостающих гормонов в организме путем приема лекарственных средств без восстановления физиологической функции органа. Существуют множество споров по поводу безопасности в приеме ЗГТ. Сторонники данной терапии считают, что она необходима для лечения ранних симптомов и предупреждения развития у женщин в более поздние сроки постменопаузы остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы [5,6,12,14,29]. Вторая группа полагает, что прием гормонов связан с повышением риска заболевания

определенными видами рака [8,10]. Ввиду постоянного развития фармакологии и изменения подходов к фармакотерапии целью данного обзора явилась актуализация заместительной гормональной терапии как способа лечения климакса и андропаузы. Для оценки пользы и рисков гормональной терапии были изучены материалы по теме, представленные в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed, российской научной электронной библиотеке КиберЛенинка, Государственном реестре лекарственных средств, а также в открытых источниках сети Интернет.

## **Результаты и обсуждение**

### **ЗГТ у женщин**

Известно, что среди пациентов, ставших на прием к врачу-пародонтологу, основную массу составляют женщины, у которых в период постменопаузы возникают заболевания тканей пародонта. В репродуктивном периоде женского организма эстрогены являются регуляторным звеном в различных органах и системах, следовательно, недостаток этих гормонов может привести к патологическим изменениям, в том числе к пародонтиту. При недостатке эстрогенов происходит изменение структуры ротовой жидкости, нарушения метаболизма и гемодинамики, иммунологические и нейрорегуляторные нарушения и сдвиги микробиоценоза, что способствует развитию хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести [4].

В исследовании «Влияние назначения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе на состояние тканей пародонтального комплекса», опубликованном в 2018 году, было проанализировано 100 поликлинических историй болезни стоматологических больных стоматологической поликлиники СтГМУ. Были сформированы 2 группы. В первую (основную) группу входили 23 истории болезни пациенток в постменопаузе с хроническим

генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне заместительной гормональной терапии эстрогеном. Во вторую группу (контрольная) входили истории болезни 77 пациенток с таким же диагнозом, но без заместительной гормональной терапии. При этом у больных обеих групп выявлялись признаки хронического воспаления десен. Результаты исследований показали, что уже после пяти процедур пародонтального лечения, главным образом, у пациентов основной группы не было выявлено свидетельства местного воспаления десневого края, в то время как у женщин контрольной группы в 43% случаев сохранялось воспаление десны. По данным ортопантограмм в основной группе через 6 месяцев рентгенологически определялись активные репаративные процессы костных структур, в то время как в контрольной группе происходили лишь незначительные изменения костной архитектоники [4].

Еще одно исследование, с использованием данных 4-го и 5-го Кореянского национального обследования здоровья и питания (KNHANES), показывает значимость использования ЗГТ в профилактике пародонтита. В исследование были включены данные 2070 женщин в постменопаузе в возрасте 45-74 лет в 2007-2012 годах KNHANES. Участниц разделили на две группы по 1035 человек, одна группа принимала ЗГТ (ЗГТ+), другая нет – (ЗГТ-). По результатам исследования группа ЗГТ-показала более высокую распространенность заболеваний пародонта, что составило 39,23% среди исследуемых первой группы. Риск развития заболеваний во второй ЗГТ+ группе составил 33,72% [15].

Такие результаты могут свидетельствовать о том, что включение заместительной гормональной терапии в схему лечения женщин в постменопаузе позволяет снизить риск развития осложнений со стороны тканей



пародонта и повысить эффективность терапевтических мероприятий. Известно, что при гипоэстрогемии повышается риск развития остеопороза из-за повышенной деминерализации костной ткани, вследствие чего повышается риск возникновения переломов. С целью оценки эффективности применения препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в профилактике и лечении остеопении и остеопороза было обследовано 80 женщин в постменопаузе в возрасте от 43 до 63 лет. Все пациентки были разделены на две группы: первую группу составляли 38 женщин, которые получали гормональную терапию эстрогеном, вторая группа обходилась без МГТ. Обе группы получали препараты кальция и витамина Д в стандартных дозировках. На основании результатов наблюдалось снижение минерализации плотности костной ткани у 40% пациенток, не получающих гормональную терапию, в то время как у первой группы снижение минерализации плотности костной наблюдалось у 33,7% [6].

В исследованиях Women's Health Initiative принимало участие 25389 женщин в постменопаузе в возрасте 50-79 лет. Целью этого исследования было сравнение эффективности гормонотерапии в период менопаузы и эффективности лечения переломами в зависимости от исходного анамнеза падений или вероятности риска переломов, оцененных FRAX, в комбинированном анализе двух исследований гормонотерапии в рамках FRAX - это компьютерный алгоритм, используемый для определения вероятности переломов у мужчин и женщин на основе нескольких легко идентифицируемых клинических факторов риска, включая предшествующий перелом, перелом шейки бедра у родителей, текущее курение и пероральный прием глюкокортикоидов. На начальном этапе женщинам были предложены опросники для сбора информации об истории

падений в течение последних 12 месяцев и клинических факторах риска. Клинические случаи переломов были подтверждены с использованием медицинских записей. В этих исследованиях изучалось либо влияние только конъюгированного лошадиного эстрогена по сравнению с плацебо, либо комбинации конъюгированного лошадиного эстрогена и медроксипрогестерона ацетата по сравнению с плацебо. Результаты исследования показали, что в течение  $4,3 \pm 2,1$  лет менопаузальная гормональная терапия, по сравнению с плацебо, значительно снижала риск любого клинического перелома и перелома [14]. Таким образом, своевременное назначение и дальнейшее применение препаратов МГТ позволяет снизить риск развития остеопении и остеопороза в период менопаузы [12].

Помимо влияния на минеральный обмен снижение уровня эстрогенов в крови оказывает влияние и на обмен липидов. При нарушении метаболизма липидов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эстрогены увеличивают число печеночных рецепторов к липопротеидам высокой плотности, что приводит к усилению их метаболизма, помимо этого уменьшается активность печеночной триглицеридлипазы. В результате повышается содержание липопротеидов высокой плотности, что снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования EUROASPIRE, у женщин в постменопаузе в среднем на 25% снижается уровень фракции липопротеидов высокой плотности, одновременно повышается уровень фракции липопротеидов низкой плотности и особенно липопротеина (а). Наличие липопротеина (а) предполагает его участие в процессе воспаления в стенке сосуда или створках аортального клапана, также увеличение липопротеина (а) приводит к 10% повышению риска развития бластпрогрессирующего стеноза

аортального клапана. Результаты мета-анализа, включившего данные 10 исследований (общее число пациентов-13541, из них 5660 имели в анамнезе тромбоз глубоких вен и/или легочную эмболию), свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов в 1,5 раза при концентрации ЛП (а) более 30 мг/дл [5]. Для МГТ применяют как монопрепараты эстрогенов: эстриол (Овестин в таблетках, креме и свечах вагинальных) [33], так и комбинированные, такие как дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон), дроспиренон + эстрадиол (Анжелик), норгестрел + эстрадиола (Циклопрогинова), эстрадиол и левоноргестрел+эстрадиол (Климорм). В качестве эстрогенового компонента в комбинациях применяется эстрадиол, идентичный эндогенному эстрадиолу человека. Он восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов: «приливы», повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, головокружение, головная боль, инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых оболочек мочеполовой системы [29, 34, 35, 36]. Данные препараты показаны в качестве ЗГТ при расстройствах, обусловленных естественной или наступившей вследствие хирургического вмешательства менопаузой, а также в качестве профилактики менопаузального остеопороза. Таким образом, выявленное в ходе клинических исследований снижение уровня липопротеидов низкой плотности, липопротеина (а) и триглицеридов, а также повышение уровня липопротеидов высокой плотности, может свидетельствовать о положительной роли МГТ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, климактерических симптомов и регуляции липидного обмена при ЗГТ.

Однако, в литературе описаны факты того, что ЗГТ может приводить к серьезным нежелательным осложнениям, среди которых рак молочной железы, рак эндометрия и развитие венозной тромбоэмболии. Индивидуальный мета-анализ, в ходе которого использовались данные отдельных участников из всех приемлемых исследований по всему миру, показал, что менопаузальная гормональная терапия повышает риск развития рака молочной железы. В исследовании запрашивалась информация о типе и сроках применения МГТ, исследования проводились путем поиска информации в различных источниках с 1 января 1992 года по 1 января 2018 года. Во время наблюдения у 108647 женщин, находившихся в постменопаузе в возрасте 65 лет, развился рак молочной железы, при этом 55 575 участниц использовали МГТ, что составило 51% всех опрошенных. Риск развития рака возрастал с продолжительностью применения и был выше для комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов, чем для препаратов, содержащих только эстрогены [10]. В то же время прогестагены добавляются с целью защиты эндометрия от избыточного влияния эстрогенов, потому как неконтролируемые воздействия этих гормонов увеличивают риск гиперплазии и рака эндометрия [13]. В исследовании WHI наблюдалось небольшое незначительное снижение риска рака эндометрия при использовании эстрогена и прогестина в непрерывном комбинированном режиме по сравнению с циклическим режимом [13]. В заявлении Североамериканского общества менопаузы (NAMS) от 2017 года утверждается, что на риск изменения тканей молочной железы влияют различные типы эстрогенов или гестагенов, а также различные составы, дозы, продолжительность, время начала и индивидуальные характеристики пациента [13]. Как было описано выше, при комбинированной терапии

эстрогенным компонентом обычно является эстрадиол, но препараты могут содержать разнообразие прогестинов (дидрогестерон, дроспиренон, норгестрел, левоноргестрел), которые могут влиять на риск развития рака молочной железы.

Чтобы избежать пролиферативного действия эстрогена на ткани молочной железы и эндометрий, был разработан новый класс молекул. TSEC (тканеселективные эстрогенные комплексы) представляют собой комбинацию эстрогенов и SERM (селективных модуляторов рецепторов эстрогенов). К таким лекарственным препаратам относится базедоксифен [13]. Базедоксифен входит в состав комбинированного таблетированного препарата Duavive американской фармацевтической компании Pfizer (МНН: конъюгированные эстрогены+базедоксифен). Данный препарат представлен на американском и европейском фармацевтических рынках. В РФ пока не зарегистрирован. Препарат предназначен для терапии вазомоторных симптомов у женщин в период менопаузы, а также для профилактики менопаузального остеопороза. Использование Дуави способствует увеличению минеральной плотности костной ткани шейки бедра и поясничного отдела позвоночника. Нежелательными эффектами исходя из жалоб пациенток могут быть мышечные спазмы, тошноту, диарею, боль в животе, боль в горле, боль в шее и головокружения. Противопоказаниями являются аллергические реакции на компоненты, беременность и кормление грудью. Препарат не рекомендуется принимать женщинам, у которых ранее были зафиксированы случаи тромбообразования [30].

Еще одним из рисков, связанных с приемом ЗГТ, является венозная тромбоэмболия, но как показали исследования с использованием баз данных QResearch и Clinical Practice Research Datalink (CPRD), вероятность данного осложнения можно снизить.

Исследовалась база данных 80396 женщин в возрасте 40-79 лет с первичным диагнозом венозной тромбоэмболии в период с 1998 по 2017 год, при этом коэффициенты шансов развития тромбоэмболии были скорректированы с учетом демографических данных, статуса курения, употребления алкоголя, сопутствующих заболеваний, недавних медицинских событий и других назначенных лекарств. При объединении баз данных QResearch и CPRD было обнаружено, что 5795 (7,2%) женщин с венозной тромбоэмболией и 21670 (5,5%) женщин контрольной группы подвергались ЗГТ за 90 дней до даты индекса.

Из этих двух групп 4915 (85%) и 16938 (78%) женщин использовали пероральную терапию, соответственно, что было связано с повышенным риском венозной тромбоэмболии. У женщин, подвергшихся воздействию ЗГТ, 4915 (85%) и 16938 (78%) контрольных использовали пероральные препараты, в том числе 102 (1,8%) и 312 (1,4%) контрольных из этих же групп, также получали трансдермальные препараты; контрольная группа из 880 (14%) и 4731 (19%) человек использовали только трансдермальную ЗГТ. Большинство трансдермальных препаратов назначались в виде пластырей и лишь небольшая часть женщин получала подкожные и гелевые препараты. Результаты исследования показали, что в группах, которые принимали пероральные препараты, риск развития венозной тромбоэмболии был повышен на 70%, по сравнению с группой, принимающей ЗГТ трансдермально [24]. Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что трансдермальная ЗГТ, является более безопасной в отношении риска развития тромбоэмболии по сравнению с пероральной ЗГТ.

#### **ЗГТ у мужчин**

Основным мужским половым гормоном является тестостерон – половой стероидный гормон на основе холестерина. Под действием

гонадотропин-релизинг фактора гипоталамуса происходит высвобождение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов передней доли гипофиза. ЛГ стимулирует образование тестостерона клетками Лейдига, а ФСГ, воздействуя на клетки Сертоли, способствует интенсификации сперматогенеза [9]. Тестостерон обладает анаболическими эффектами, которые оказывают влияние на мускулатуру тела и распределения жира. Он стимулирует рост костей, поддерживает плотность костной ткани и закрытие эпифиза, поддерживает сперматогенез, отвечает за развитие вторичных половых признаков, сексуальное влечение, способствует хорошей памяти и настроению [9]. В кровеносном русле тестостерон может быть свободным, слабо связанным с альбумином или быть плотно связанным с глобулином. Организмом используется свободно или слабо связанный с альбуминами тестостерон. Плотно связанный тестостерон с глобулинами организмом использоваться не может, соответственно, состояния, сопровождающиеся увеличением глобулинов в организме, будут снижать доступность тестостерона [26]. Уровни тестостерона в сыворотке постепенно снижаются с возрастом примерно на 1% в год после третьего десятилетия жизни. С возрастом в организме повышается уровень глобулинов, снижается количество клеток Лейдига, что приводит к снижению сывороточных концентраций тестостерона и в некоторых случаях могут достигать до такой степени, что их классифицируют как гипогонадные [18]. У пожилых людей снижение уровня тестостерона способствует нарушению обмена веществ, потере мышечной и костной массы и увеличению жира, что приводит к саркопении, саркопеническому ожирению и слабости [23]. В целях профилактики и лечения данных осложнений используется ЗГТ. Трехлетнее клиническое исследование, проведенное Томасом Сторером и его

коллегами, подтвердило влияние заместительной терапии тестостероном с использованием 7,5 г 1% геля тестостерона на мышечную массу тела у 135 пожилых мужчин старше 60 лет, проживающих по месту жительства, с исходными уровнями общего тестостерона 100-400 нг/дл и свободного тестостерона < 50 пг/мЛ. Результаты показали увеличение силы жима от груди и мощности у лиц принимающих тестостерон, чем у мужчин из группы плацебо. Мышечная масса тела значительно увеличилась в группе, получавшей тестостерон [22].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что эндогенные половые гормоны играют жизненно важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа, однако существуют разногласия по этому поводу. Так, например, одни исследования показывают, что низкий уровень тестостерона связан с высоким риском сахарного диабета 2 типа у мужчин, другие, напротив, отрицают связь тестостерона и сахарного диабета 2 типа [27]. Взаимосвязь между дефицитом тестостерона и диабетической предрасположенностью подразумевает, что прием тестостерона может применяться в целях профилактики у конкретных лиц. Исследование, проведенное Кангуеном и его коллегами, показало, что терапия тестостероном может снизить уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов у пожилых мужчин с гипогонадозом, что уменьшает риск развития диабета у этих людей [11]. Питер Джей Снайдер и его коллеги провели исследование с целью определить, увеличивает ли лечение тестостероном пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона объемную минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и расчетную прочность кости. В исследовании приняли участие 211 человек, средний возраст которых составил 72,3 года. Препаратом тестостерона был Андрогель (МНН тестостерон) 1% во флаконе с помпой. Гель плацебо был аналогичным.

Начальная доза составляла 5 г в день. Концентрацию тестостерона в сыворотке измеряли через 1, 2, 3, 6 и 9 месяцев в центральной лаборатории, и дозу геля тестостерона корректировали после каждого измерения, чтобы попытаться сохранить концентрацию в пределах нормы. Всем участникам было дано указание принимать по 1 таблетке, содержащей 600 г элементарного кальция и 400 единиц витамина D 3 раза в день во время еды. Лечение тестостероном показало значительное большую МПКТ позвоночника и бедренной кости, по сравнению с плацебо [19]. Препарат Андрогель представляет из себя гель для наружного применения, действующим веществом которого является тестостерон, который связывается с эндогенными внутриядерными рецепторами и вызывает эффекты, аналогичные эндогенному тестостерону [31,32]. Применяется в качестве ЗГТ при гипогонадизме у мужчин. Среди нежелательных эффектов выделяют кожные реакции на месте нанесения, эритема, акне, сухость кожи. Терапия высокими дозами тестостерона обратимо подавляет или уменьшает сперматогенез, тем самым уменьшается размер яичек. Возможна задержка воды и формирование отеков, в очень редких случаях может быть желтуха и нарушение функций печени [31, 32]. В целом, гормональная терапия тестостерона оказывает положительное влияние на рост и развитие организма благодаря тому, что способствует увеличению мышечной силы и массы у мужчин при гипогонадизме, уменьшает риск развития сахарного диабета 2 типа, увеличивает минерализацию костей. В то же время есть мнение, что тестостерон может провоцировать развитие рака простаты [18]. В 1941 году Хаггинс и Ходжес экспериментально продемонстрировали, что тестостерон является онкогенным стимулирующим гормоном при раке предстательной железы [18].

Однако в настоящее время нет существенных доказательств того, что высокий уровень тестостерона в крови повышает риск развития рака предстательной железы, тем не менее есть исследования, которые опровергают риски развития этого заболевания.

Так, например, было проведено исследование типа "случай-контроль" в Национальном регистре рака предстательной железы Швеции, которое включает все 38570 случаев рака предстательной железы, диагностированных с 2009 по 2012 год, и 192838 мужчин соответствующего возраста, не страдающих раком предстательной железы. Из первой группы 1% исследуемых выполнили предписания на тестостероновую гормональную терапию (ТГТ), в контрольной группе, куда входили лица, не страдающие раком предстательной железы, на ТГТ также согласились 1% обследуемых. По результатам исследования не было обнаружено существенного риска развития рака предстательной железы на основе приема ЗГТ [16].

В двух других исследованиях изучалась взаимосвязь между ТГТ и частотой положительных биопсий рака простаты. Первое исследование показало, что из 999 мужчин, у которых клинически был диагностирован гипогонадизм, 750 начали заместительную терапию тестостероном, 55 мужчин прошли биопсию при подозрении на рак простаты. Процент положительных результатов биопсии предстательной железы среди мужчин, получавших гормональную терапию, был равен проценту среди пациентов, которые не получали ЗГТ [25]. Исследование с использованием данных британской клинической практики также не выявили риски развития рака предстательной железы у пациентов, принимающих ЗГТ [20].

В феврале 2019 года была опубликована статья, в которой авторы показали, что заместительная тестостероновая терапия может даже снизить риск развития рака

предстательной железы, облегчает эректильную дисфункцию и уменьшает возникновение сердечно-сосудистых осложнений [21]. Однако некоторые опубликованные источники указывают на то, что ЗГТ способствует развитию рака предстательной железы. Так, в Японии было проведено исследование, показывающее, что высокий уровень сывороточного тестостерона провоцирует развитие рака предстательной железы [8].

Таким образом, несмотря на то, что большинство исследований подтверждает мнение, что ТГТ не увеличивает риск рака простаты, в тоже время единого мнения о безопасности гормональной терапии нет.

### Выводы

По результатам исследуемых данных, можно сделать вывод, что заместительная гормональная терапия в целом имеет как существенные преимущества, так и недостатки. Использование гормональной терапии эстрогенами позволяет снизить риски развития в период менопаузы таких заболеваний, как остеопороз, остеопения, пародонтит. Также снижается риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, благодаря уменьшению концентрации липопротеинов низкой плотности и липопротеида (а) за счет увеличения эстрогенами числа печеночных рецепторов к липопротеидам высокой плотности. Конечно, МГТ может приводить к таким осложнениям, как рак

молочной железы или рак тела матки, венозная тромбоэмболия, но при правильном подходе к лечению и комбинации эстрогенов с селективными молекулами риски развития этих заболеваний можно снизить.

Для подтверждения безопасности МГТ необходимо дальше продолжать исследования и находить новые фармакологические варианты к подходу ЗГТ.

Вопросы о безопасности терапии тестостероном остаются актуальными, однако некоторые исследования доказывают, что лечение раннего гипогонадизма тестостероном в пожилом возрасте улучшает состояние мышечной и костной ткани, регулирует липидный обмен и позволяет снизить риск развития сахарного диабета 2 типа. Однако, разногласия исследователей по поводу влияния тестостерона на пролиферацию клеток предстательной железы имеются и по сей день, что является проблемой как для лечащего врача, в рамках назначения ЗГТ, так и для пациента, который не может быть уверен в безопасности проводимой фармакотерапии.

В настоящее время нельзя сказать, что ЗГТ является абсолютно безопасным способом лечения. Данный метод лечения целесообразен не для каждого пациента, поэтому врач должен учитывать индивидуальные особенности больного и иметь хорошее представление о возможных рисках и последствиях применения ЗГТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alekseev Yu. D., Ivakhina S. A., Efimov A. A. et al. Modern problems of science and education 2016; №4. Russian (Алексеев Ю. Д., Ивахина С. А., Ефимов и соавт. Современные проблемы науки и образования 2016; №4).
2. Alekseev, Yu. D., Savenkova, E. N., Efimov, A. A. et al. Comparative analysis of the organometric indicators of the male genital glands of a person at various age periods. Bulletin of Medical Internet Conferences 2015; 5: 993-996. Russian (Алексеев, Ю. Д., Савенкова, Е. Н., Ефимов, А. А. и соавт. Сравнительный анализ органомерических показателей мужских половых желез человека в различные возрастные периоды. Бюллетень

медицинских интернет-конференций 2015; 5: 993-996).

3. Efimov A. A., Alekseev Yu. D., Savenkova E. N. et al. "Thickness of the protein sheath of human testicles as an indicator of the age status of connective tissue" Bulletin of Russian Universities 2015; 4: 821-823. Russian (Ефимов А. А., Алексеев Ю. Д., Савенкова Е. Н. и соавт. "Толщина белочной оболочки яичек человека как показатель возрастного статуса соединительной ткани" Вестник российских университетов 2015; 4, 821-823).

4. Karakov K. G., Savel'ev P. A., Mordasov N. A., et al. "Vlijanie naznachenija zamestitel'noj gormonal'noj terapii u zhenshhin v postmenopauze

- на sostojanie tkanej parodontal'nogo kompleksa" Glavnyj vrach Juga Rossii 2018; 61: 43-45. Russian (Караков К. Г., Савельев П. А., Мордасов Н. А., и соавт. "Влияние назначения заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе на состояние тканей пародонтального комплекса" Главный врач Юга России 2018; 61: 43-45).
5. Podzolkova N. M., Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. "Menopausal hormone therapy in the prevention of lipid metabolism disorders" *Consilium Medicum* 2019; 6, 81-85. Russian (Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Тарзимова А. И. "Менопаузальная гормональная терапия в профилактике нарушений липидного обмена" *Consilium Medicum* 2019; 6, 81-85).
  6. Sejidova Ch.I., Shalina M.A., Jarmolinskaja M.I.. "Vlijanie menopauzal'noj gormonal'noj terapii na sostojanie kostnoj tkani v postmenopauze" *Osteoporoz i osteopatii* 2020; 2: 156-156. Russian (Сейидова Ч.И., Шалина М.А., Ярмолинская М.И.. "Влияние менопаузальной гормональной терапии на состояние костной ткани в постменопаузе" *Остеопороз и остеопатии* 2020; 2: 156-156).
  7. Yureneva SV, Averkova VG. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43-48. Russian (Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43-48).
  8. Ando K, Sakamoto S, Takeshita N, Fujimoto A, Maimaiti M, Saito S, Sanjyon P, Imamura Y, Sato N, Komiya A, Akakura K, Ichikawa T. Higher serum testosterone levels predict poor prognosis in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Prostate*. 2020; 80(3): 247-255. doi: 10.1002/pros.23938.
  9. Çatakoğlu AB, Kendirci M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular events. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017; 45(7): 664-672. doi: 10.5543/tkda.2017.00531.
  10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204): 1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
  11. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Salman M, Al-Ansari A. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia*. 2017; 49(10). doi: 10.1111/and.12768. 22
  12. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35(6): 101551. doi: 10.1016/j.beem.2021.101551.
  13. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 573. doi: 10.3390/medicina55090573.
  14. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Crandall CJ, Cauley JA, LeBoff MS, McCloskey EV, Kanis JA. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int*. 2022; 33(11) :2297-2305. doi: 10.1007/s00198-022-06483-y. 10
  15. Lee Y, Kim I, Song J, Hwang KG, Choi B, Hwang SS. The relationship between hormone replacement therapy and periodontal disease in postmenopausal women: a cross-sectional study the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2012. *BMC Oral Health*. 2019 ; 19(1): 151. doi: 10.1186/s12903-019-0839-9.
  16. Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, Alukal J, Lambe M, Stattin P. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13): 1430-1436. doi: 10.1200/JCO.2016.69.5304.
  17. Miller VM, Kling JM, Files JA, Joyner MJ, Kapoor E, Moyer AM, Rocca WA, Faubion SS. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018; 25(6): 700-703. doi: 10.1097/GME.0000000000001065.
  18. Miah S, Tharakan T, Gallagher KA, Shah TT, Winkler M, Jayasena CN, Ahmed HU, Minhas S. The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. 2019; 8. doi: 10.12688/f1000research.16497.
  19. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, Lewis CE, Barrett-Connor E, Schwartz AV, Lee DC, Bhasin S, Cunningham GR, Gill TM, Matsumoto AM, Swerdloff RS, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Hou X, Cifelli D, Dougar D, Zeldow B, Bauer DC, Keaveny TM. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(4): 471-479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):600.
  20. Santella C, Renoux C, Yin H, Yu OHY, Azoulay L. Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Epidemiol*. 2019; 188(9): 1666-1673. doi: 10.1093/aje/kwz138.
  21. Saad F, Caliber M, Doros G, Haider KS, Haider A. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male*. 2020;23(1):81-92. doi: 10.1080/13685538.2019.1575354.

22. Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, Harman SM, Pencina K, Li Z, Travison TG, Miciek R, Tsitouras P, Hally K, Huang G, Bhasin S. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):583-593. doi: 10.1210/jc.2016-2771.
23. Saad F, Röhrig G, von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology.* 2017;63(2):144-156. doi: 10.1159/000452499.
24. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019; 364: 162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
25. Xie T, Song XL, Wang C, Yu YZ, Wang JQ, Chen ZS, Zhao SC. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy. *Drug Discov Today.* 2021; 26(5): 1293-1301. doi: 10.1016/j.drudis.2021.01.034.
26. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging.* 2019; 36(11): 981-989. doi: 10.1007/s40266-019-00716-2.
27. Yao QM, Wang B, An XF, Zhang JA, Ding L. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 7(1): 220-231. doi: 10.1530/EC-17-0253.
28. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Didrogesteron+Jestradiol. <https://goo.su/27pnQpt>. Data poslednego obnovenija: October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Дидрогестерон+Эстрадиол. <https://goo.su/27pnQpt>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
29. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Femoston. <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Регистр лекарственных средств России. Фемостон. <https://www.rlsnet.ru/drugs/femoston-8927>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
30. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. Preparat Duavi dlja lechenija vazomotornyh simptomov i profilaktiki osteoporoz kompanii PFIZER poluchil odobrenie FDA. [https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru_RU). Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Качественная клиническая практика. Препарат Дуави для лечения вазомоторных симптомов и профилактики остеопороза компании PFIZER получил одобрение FDA. [https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru\\_RU](https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/2630?locale=ru_RU). Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
31. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Androgel'. <https://www.rlsnet.ru/drugs/androgel-29406>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Регистр лекарственных средств России. Андрогель. <https://www.rlsnet.ru/drugs/androgel-29406>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
32. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Androgel'. <https://goo.su/TABz>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Андрогель. <https://goo.su/TABz>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
33. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Ovestin. <https://goo.su/HvLZPu3>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Овестин. <https://goo.su/HvLZPu3>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
34. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Anzhelik. <https://goo.su/jn1hiR>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Анжелик. <https://goo.su/jn1hiR>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
35. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Klimonorm. <https://goo.su/UIPRIwP>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Климонорм. <https://goo.su/UIPRIwP>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).
36. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Ciklo-Proginova. <https://goo.su/8zDwaQ>. Data poslednego obnovenija October 30 2022. Data poslednego dostupa: October 30 2022. Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Цикло-Прогинова. <https://goo.su/8zDwaQ>. Дата последнего обновления: Октябрь 30 2022. Дата последнего доступа: Октябрь 30 2022).



## РОЛЬ АУТОФАГИИ В ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА

Золотова С.А., Пальянов С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Золотова Софья Александровна, студентка 3 курса педиатрического факультета, 331 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Пальянов Сергей Владимирович, к.м.н, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Золотова Софья Александровна, студентка 3 курса педиатрического факультета, 331 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12  
sf.zolotova@gmail.com

Аутофагия это один из механизмов, с одной стороны обеспечивающих гомеостаз клетки, а с другой стороны - это способ утилизации поврежденных структур клетки путем их аутолиза в аутофагосоме для повторного использования в метаболизме клетки. Аутофагия обычно рассматривается как адаптивный процесс, позволяющий клеткам выживать в условиях стресса, недостатка питательных веществ и гипоксии. Однако при определенных обстоятельствах аутофагия может являться причиной гибели клеток. Клеточная смерть, сопровождающаяся активацией аутофагии и накоплением аутофагосом, была классифицирована как запрограммированная клеточная смерть II типа. Однако в сравнении с детальной информацией об адаптивной роли аутофагии, её участие в гибели клеток изучено недостаточно. Аутофагическая гибель клеток может быть разделена на две группы, а именно: (1) аутофагическая гибель клеток при повышенной активности аутофагии; (2) аутофагическая гибель клеток при снижении процессов аутофагии. При первом варианте аутофагия активируется чрезмерно, вызывая неконтролируемый аутолиз клеточных структур и гибель клеток. Подобный сценарий наблюдается при гибели клеток, вызванной избыточной деградацией повреждённых органелл в лизосомах. Особый интерес вызывает специфическая форма аутофагии при которой избыточно элиминируются из клетки повреждённые митохондрии - митофагия. Аутофагическая гибель клеток характерна для диабетической кардиомиопатии. Второй вариант, характеризующийся снижением процессов аутофагии, наблюдается при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии, аутофагии во время ишемии/реперфузии и аутофагической гибели клеток при лизосомных болезнях накопления. При этом сценарии, как правило, нарушается заключительный этап аутофагии, а дисбаланс между образованием аутофагосом и лизосомальной активностью приводит к массивному накоплению аутофагосом, что впоследствии вызывает клеточную дисфункцию и смерть. Дисрегуляция аутофагии вызывает уникальную форму клеточной смерти, называемую аутозом, с определенными морфологическими и биохимическими особенностями, отличающимися от других

форм клеточной смерти, таких как апоптоз и некроз. При аутозе особую роль играет  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФаза, которая физически взаимодействуя с Beclin 1, может способствовать аутофагической гибели клеток. Принципы терапевтического вмешательства, направленные на предотвращение аутофагической гибели кардиомиоцитов, зависят от конкретных механизмов аутофагии. Например, применение ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, например, сердечных гликозидов, обеспечивает кардиопротективный эффект за счет угнетения аутоза, а применение трегалозы и 3,4-диметоксихалкона, могут оптимизировать процессы аутофагии и снизить интенсивность процессов чрезмерного накопления аутофагосом. Таким образом, изучение механизмов аутофагии и поиск новых подходов в фармакокоррекции и фармакопрофилактике аутофагической гибели клеток являются актуальными направлениями современных научных исследований. Цель обзора - представить концепцию аутофагической гибели клеток при некоторых заболеваниях сердца.

**Ключевые слова:** аутофагия, повреждение сердца, ишемия/реперфузия, митофагия, аутоз, диабетическая кардиомиопатия, лизосомальные болезни накопления, доxorубицин-индуцированная кардиомиопатия, кардиопротекция.

## THE ROLE OF AUTOPHAGY IN CARDIAC DAMAGE

Zolotova S.A., Palyanov S.V.

Omsk State Medical University

Autophagy is one of the mechanisms ensuring cell homeostasis on the one hand, and on the other hand, it is a way of utilizing damaged cell structures through their autolysis in the autophagosome for reuse in cell metabolism. Autophagy is usually considered as an adaptive process allowing cells to survive under conditions of stress, nutrient deficiency and hypoxia. However, under certain circumstances autophagy can be the cause of cell death. Cell death accompanied by autophagy activation and autophagosome accumulation has been classified as programmed cell death type II. However, compared to detailed information on the adaptive role of autophagy, its involvement in cell death has been poorly understood. Autophagic cell death can be divided into two groups, namely: (1) autophagic cell death with increased autophagy activity; (2) autophagic cell death with decreased autophagy processes. In the first scenario, autophagy is excessively activated, causing uncontrolled autolysis of cellular structures and cell death. A similar scenario is observed in cell death caused by excessive degradation of damaged organelles in lysosomes. Of particular interest is a specific form of autophagy in which damaged mitochondria are excessively eliminated from the cell - mitophagy. Autophagic cell death is characteristic of diabetic cardiomyopathy. The second variant, characterized by reduced autophagy processes, is observed in doxorubicin-induced cardiomyopathy, autophagy during ischemia/reperfusion and autophagic cell death in lysosomal accumulation diseases. In this scenario, the final step of autophagy is usually disrupted, and an imbalance between autophagosome formation and lysosomal activity leads to massive autophagosome accumulation, which subsequently causes cellular dysfunction and death. Dysregulation of autophagy causes a unique form of cell death, called autosis, with certain morphological and biochemical features that differ from other forms of cell death, such as apoptosis and necrosis. In autosis,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase plays a special role, which by physically interacting with Beclin 1 can promote autophagic cell death. The principles of therapeutic intervention aimed at preventing autophagic death of cardiomyocytes depend on the specific mechanisms of autophagy. For example, the use of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitors, such as cardiac glycosides, provides a cardioprotective effect by inhibiting autophagy, while the use of trehalose and 3,4-dimethoxychalcon, can optimize autophagy processes and reduce the intensity of excessive autophagosome accumulation. Thus, the study of mechanisms of autophagy and search for new approaches in pharmacocorrection and pharmacoprophylaxis of autophagic cell death are actual directions

of modern scientific research. The aim of the review is to present the concept of autophagic cell death in some heart diseases.

**Key words:** autophagy, cardiac damage, ischemia/reperfusion, mitophagy, autosis, diabetic cardiomyopathy, lysosomal accumulation diseases, doxorubicin-induced cardiomyopathy, cardioprotection.

Аутофагия является основным механизмом деструкции клеточных органелл, который позволяет клеткам выживать при голодании и стрессе, способствуя аутолизу цитоплазмы, поврежденных органелл, например, митохондрий, и поврежденных белков [38, 44, 47]. Аутофагия разрушает неправильно сформированные или нефункциональные белки и органеллы, тем самым обеспечивая функционирование своего рода внутриклеточной системы менеджмента качества. Кроме того, разрушенные аутофагией клеточные материалы перерабатываются для поддержания энергетического гомеостаза. Таким образом, аутофагия в целом действует как адаптивный механизм, обеспечивающий функционирование и выживание клеток. Однако при некоторых условиях дисрегуляция аутофагии может вызывать гибель клеток [8, 18, 45]. Клеточная смерть, сопровождающаяся накоплением вакуолей, индуцированных аутофагией, была классифицирована как запрограммированная клеточная смерть II типа [7]. Хотя аутофагия влияет на другие формы клеточной смерти, включая апоптоз, посредством конкуренции за связывание Bcl-2 между Bcl-1 и Bax, клеточная смерть, опосредованная аутофагией, использует механизмы, отличающиеся от тех, которые используются в других формах запрограммированной клеточной смерти. Однако, по сравнению с адаптивной ролью аутофагии, её значение в клеточной гибели изучено недостаточно. Отчасти это объясняется тем, что доказать неоспоримую и прямую роль аутофагии в клеточной смерти - непросто. Значительная активация или инициация аутофагии вызывает особую форму клеточной смерти, называемую

аутозом, которая отличается от других форм клеточной смерти, таких как апоптоз и некроз [32, 41]. Гибель клеток, сопровождающаяся сильной активацией аутофагии, наблюдается при некоторых заболеваниях сердца [42]. Важно отметить, что ингибирование аутофагии при некоторых заболеваниях предотвращает гибель клеток, повреждение и дисфункцию сердца, что указывает на отрицательное значение клеточной смерти, индуцированной аутофагией [41, 42]. Целью данного обзора является обобщение информации о кардиологических заболеваниях, при которых наблюдаются повреждения, опосредованные аутофагией, описание возможных механизмов, лежащих в основе клеточной гибели, вызванной аутофагией, и обсуждение терапевтических возможностей для уменьшения отрицательных эффектов аутофагии.

## 2. Аутофагия

Существуют три основные формы аутофагии [3]: макроаутофагия (далее - аутофагия), микроаутофагия и аутофагия опосредованная шаперонами. Аутофагия - это важный катаболический процесс, который использует повреждённые внутриклеточные органеллы и цитозольные материалы для переваривания в аутофагосомах, которые сливаются с лизосомами [47]. При микроаутофагии компоненты цитоплазмы переносятся непосредственно в лизосому через мембранные инвагинации. Шапероновая аутофагия включает селективную транслокацию белков, содержащих KFERQ-подобный мотив, через лизосомальную мембрану. Аутофагия осуществляется через три основных этапа, а именно: 1) инициация и зарождение аутофагосомы, 2) расширение и завершение

формирования аутофагосомы и 3) лизосомальная деградация [37, 56] (рис. 1).

Аутофагия инициируется активацией комплекса ULK1 (рис. 1). Комплекс ULK1 в свою очередь фосфорилирует Beclin1 и Ambra1, тем самым активируя комплекс PI3K, состоящий из Vps34, Beclin1, VPS15 и Atg14, что знаменует этап инициации - начало формирования изолирующей мембраны. При участии Atg9, Atg2, Atg18 и LC3-PE происходит стимуляция формирования изолирующей мембраны - это этап нуклеации. В конечном итоге формируется аутофагосома. На последнем этапе зрелая аутофагосома сливается с лизосомой, образуя аутолизосому, где захваченные аутофагосомой поврежденные структуры перерабатываются лизосомальными ферментами. Мембранные компоненты и белки деградируют под действием фосфолипаз и протеолитических ферментов соответственно, а продукты расщепления фосфолипидов и аминокислот утилизируются [29]. Поскольку формирование аутофаголизосомы осуществляется посредством скоординированного взаимодействия множества этапов, дисрегуляция даже одного этапа может иметь глубокие и непредсказуемые последствия как для расщепления захваченных структур, так и для накопления аутофагосом. Например, усиленная мобилизация Beclin1 может привести к усилению инициации аутофагии, а именно к образованию аутофагосом [32, 34], что в свою очередь усиливает аутофагию. Дисрегуляция Rubicon во время стресса приводит к блоку на этапе слияния аутофагосомы с лизосомой [40], что приводит к накоплению аутофагосом (рис. 1). Кроме того, как ни парадоксально, подавление аутофагии в эксперименте у мышей на модели лизосомной болезни накопления вызывало компенсаторное повышение активности генов, участвующих в аутофагии, что стимулировало образование аутофагосом, несмотря на наличие блока на лизосомальном уровне,

и в конечном итоге усиливало накопление аутофагосом [14]. Таким образом, необходимо понимать не только сигнальную регуляцию каждого этапа аутофагии, но и взаимодействие и координацию между несколькими этапами, чтобы понимать последствия дисрегуляции аутофагии и механизм гибели клеток при её нарушении.

3. Аутофагия в клеточной гибели  
Аутофагическая клеточная смерть была первоначально описана как массивная цитоплазматическая вакуолизация без ядерной конденсации и отнесена к запрограммированной клеточной смерти II типа [7, 23, 27]. Ограничением этого чисто морфологического определения является то, что наличие аутофагических вакуолей в умирающих клетках не обязательно означает, что аутофагия является причиной гибели клетки. Поврежденные клетки часто активируют аутофагию в последней попытке выжить, а подавление аутофагии в некоторых случаях способствует гибели клеток через активацию, например, апоптоза. Чтобы отличить гибель клеток вследствие аутофагии от других форм клеточной смерти следует применять следующие критерии, доказывающие причинное участие аутофагии в разрушении клеток: (1) гибель клеток происходит без участия других типов клеточной смерти, (2) аутофагия активирована, и (3) фармакологический или генетический блок аутофагии предотвращает гибель клеток [49]. В настоящее время причинное участие аутофагии в той или иной форме клеточной гибели демонстрируется с помощью многочисленных вмешательств, направленных на ингибирование аутофагии. Однако, важно отметить, что ни один из используемых в настоящее время химических ингибиторов или генетических вмешательств не подавляет аутофагию избирательно, поэтому доказать наличие аутофагической клеточной смерти по-прежнему остается сложной задачей. Учитывая эти ограничения и преобладающее мнение,

что аутофагия носит исключительно адаптивный характер, концепция аутофагической гибели клеток столкнулась со значительными трудностями в этой области, а лежащий в ее основе механизм аутофагической гибели клеток остается малоизученным. Однако все больше доказательств свидетельствуют о том, что аутофагия играет важную роль в повреждении многих тканей, включая сердце [13].

Но необходимо отметить, что аутофагия разрушает компоненты клеток относительно неспецифическим образом, поэтому теоретически она может выводить из строя молекулы выживания клеток. Например известно, что в аутофаголизосоме могут повреждаться антиапоптотическая молекула *bcl-2* [43] и антиоксидантный фермент - каталаза [57]. Однако, в этих случаях гибель клетки будет обусловлена активацией соответственно апоптоза и/или некроза. В нашем обзоре указанные варианты обсуждаться не будут.

4. Аутофагическая гибель клеток в сердце  
Как отмечалось выше, мы определяем аутофагическую гибель клеток посредством подавления механизмов аутофагии. В кардиомиоцитах аутофагическая гибель клеток происходит либо в результате неконтролируемой деградации компонентов кардиомиоцитов из-за повышенной активности процессов аутофагии, либо из-за чрезмерного накопления аутофагосом, вызванного дисбалансом между инициацией аутофагии и формированием аутофаголизосомы.

4.1 Аутофагическая гибель клеток при повышенной активности аутофагии

4.1.1 Гибель клеток, вызванная избыточной деградацией в лизосомах  
В коже взрослых млекопитающих клетки кератиноцитов становятся высокоустойчивыми к апоптозу во время дифференцировки, но в конечном итоге погибают по аутофагически-зависимому механизму [25]. Когда клетки кожи дифференцируются, в них происходит

расширение системы Гольджи, образование лизосом и конденсация хроматина. Затем наблюдается всплеск образования аутофагосом, в которых происходит фагоцитоз эндоплазматического ретикулума и ядра, массивная деградация цитоплазматических органелл, после чего терминально дифференцированные клетки погибают, чтобы кожа постоянно обновлялась и сохраняла свою функцию. Поскольку гибель дифференцированных клеток кожи сопровождается почти полной деградацией клеточных органелл, участие лизосом, по-видимому, играет главную роль в этом процессе. Интересно, что морфология умирающих клеток кожи имеет много сходства с кардиомиоцитами, которые после эпизода ишемии/реперфузии подвергаются аутофагии-зависимой клеточной гибели [42], которая, однако, не ослабляется ингибиторами лизосом [32, 42]. Следовательно аутофагия в данном случае обусловлена не массивным лизисом компонентов клетки в лизосомах, а опосредуется через другие механизмы. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, существуют ли условия, при которых кардиомиоциты погибают из-за массивного лизиса компонентов клетки в аутофаголизосомах.

4.1.2 p53-индуцированная гибель клеток  
Опухолевый супрессор p53 активируется при повреждении миокарда, опосредованном, например, ишемией и стимуляцией ангиотензином II, что, в конечном итоге, является причиной гибели клеток. p53 повышает уровень Bnip3 в митохондриях, что вызывает митохондриальную дисфункцию и увеличение активности аутофагии, способствующей гибели кардиомиоцитов. Важно отметить, что p53-индуцированная клеточная гибель ослабляется через подавление аутофагии [53]. Таким образом, p53-индуцированная аутофагия и гибель клеток являются Bnip3-зависимыми. Это позволяет предположить, что p53 и Bnip3

могут вызывать аутофагическую гибель клеток.

Поскольку и Bnip3, и Beclin 1 являются белками, конкурирующими за связывание Bcl-2 с другими белками, то они влияют как на апоптоз, так и на аутофагию [35], а p53-индуцированное повышение уровня Bnip3 может быть важным механизмом, приводящим к дисрегуляции аутофагии. Связанный с митохондриями Bnip3 способствует чрезмерной фрагментации митохондрий [10]. Таким образом, чрезмерная фрагментация митохондрий и последующая их дисфункция могут способствовать митофагии, индуцированной путем p53-Bnip3.

#### 4.1.3 Чрезмерная митофагия

Митофагия - это специфическая для митохондрий форма аутофагии, опосредованная механизмами, которые помечают митохондрии для аутофагоцитоза.

Митофагия предназначена для удаления повреждённых или ненужных митохондрий.

Однако дисрегулированная активация митофагии вызывает критическое уменьшение количества митохондрий, что приводит к энергетическому дефициту, клеточной дисфункции и гибели клетки. Избыточная митофагия была описана в качестве механизма нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Гентингтона [51]. Молекулярные механизмы, посредством которых происходит неконтролируемая элиминация митохондрий, изучены недостаточно хорошо.

Чрезмерная активация митофагии, дисфункция митохондрий и гибель кардиомиоцитов описаны в публикациях, посвященных экспериментам на мышцах на примере модели доксорубициновой кардиомиопатии [4]. Однако, в настоящее время считается, что аутофагия подавляется во время хронического лечения доксорубицином. Поэтому, вопрос о том, как митофагия активируется в таких условиях, остаётся открытым [26]. Значительная активация

PARKIN-зависимой митофагии отмечалась при моделировании кардиомиопатии у мышей с нокаутом Drp1 [50]. Хотя активация PARKIN, по-видимому, является компенсаторным механизмом против потери контроля качества митохондрий, вопрос о том, приводит ли это к чрезмерной митофагии, остается открытым [15, 19]. Поскольку баланс между митофагией и биогенезом митохондрий критически важен для поддержания энергетического и окислительно-восстановительного гомеостаза сердца, требуются дальнейшие исследования того, как стимулируется чрезмерная митофагия.

#### 4.1.4 Аутофагическая гибель клеток в диабетическом сердце

За последние несколько десятилетий число пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями резко возросло, и у многих из них развивается диабет II типа. Более чем у половины пациентов с диабетом в конечном итоге развивается диабетическая кардиомиопатия, характеризующаяся диастолической дисфункцией, сердечной гипертрофией и фиброзом [1]. У таких пациентов в тяжелых случаях может формироваться систолическая дисфункция. Аутофагическая активность в диабетическом сердце регулируется сложными механизмами и различается в зависимости от стадии и тяжести диабета. Хотя в эксперименте аутофагия активируется в ответ на потребление высокожировой диеты у мышей, все больше данных указывают на то, что аутофагия при диабете II типа подавляется [16]. С другой стороны, было показано, что гиперактивация аутофагии в сердцах больных диабетом II типа может вызвать самопереваривание и усилить выработку активных форм кислорода [58]. Интересен тот факт, что ингибирование аутофагии при диабете I типа через угнетение Beclin 1 или Atg16 улучшает течение диабетической кардиомиопатии за счет активации митофагии через неизвестный, ранее неописанный механизм [55]. Поскольку нетрадиционная форма митофагии

активируется как компенсаторный механизм при подавлении обычной аутофагии [52], то используя известный принцип доказательства «от противного» (лат. "contradictio in contrarium"), можно сделать вывод, что активация обычной аутофагии в сердцах больных диабетом I типа способствует гибели кардиомиоцитов.

#### 4.2. Аутофагическая гибель клеток при снижении процессов аутофагии

##### 4.2.1 Аутофагическая гибель клеток при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии

Доксорубин - неселективный антибиотик антрациклинового ряда I класса, являющийся мощным химиотерапевтическим средством, которое используется для лечения многочисленных видов рака. Однако применение доксорубина ограничено из-за серьезных побочных эффектов. В частности этот препарат индуцирует образование двунитевых разрывов ДНК, что может привести к повреждению ДНК и образованию активных форм кислорода [11, 59] и вызвать апоптотическую и некротическую гибель клеток [26]. Лечение доксорубином очень быстро активирует аутофагию в кардиомиоцитах. Однако эта активация является преходящей, поскольку доксорубин нарушает заключительный этап аутофагии путем ингибирования закисления лизосом [26]. При длительном курсе химиотерапии этот препарат проявляет меньшую кардиотоксичность, угнетая инициацию аутофагии вследствие блокировки Beclin 1 [28]. С другой стороны, нарушение регуляции Rubicon - негативного регулятора слияния аутофагосом с лизосомами (рис. 1), также смягчает доксорубин-индуцированную кардиотоксичность [31]. Однако, в поздние сроки по мере накопления в кардиомиоцитах большого количества аутофагосом происходит усиление процессов аутофагической гибели кардиомиоцитов и прогрессирование сердечной недостаточности. Результаты

исследования нарушения регуляции Rubicon согласуются с представлением о том, что хроническое лечение доксорубином усугубляет накопление аутофагосом, что в свою очередь вызывает аутофагическую гибель кардиомиоцитов и сердечную недостаточность [59].

Однако, важно отметить, что в этих исследованиях не изучалась степень накопления аутофагосом в кардиомиоцитах. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма, посредством которого потеря функции Beclin 1 или Rubicon улучшает сердечную функцию у мышей, получавших доксорубин. В частности, остается открытым вопрос, способствует ли доксорубин аутофагической гибели клеток кардиомиоцитов в хронической фазе. В частности в ряде публикаций отмечается, что доксорубин-индуцированное подавление аутофагии зависит от длительности лечения [54]. Было показано, что в некоторых условиях доксорубин способствует гибели кардиомиоцитов, усиливая аутофагию [24].

##### 4.2.2 Аутофагия во время ишемии/реперфузии

Гибель кардиомиоцитов во время реперфузии после периода ишемии миокарда является важной проблемой здравоохранения, поскольку инфаркт миокарда является основным фактором риска развития сердечной недостаточности. Хотя чрескожные коронарные вмешательства успешно уменьшают размер инфарктов миокарда, вызванных ишемией, лечебные и профилактические мероприятия, эффективно предотвращающие реперфузионное повреждение, остаются недостаточно разработанными [3]. Аутофагия активируется в ответ на ишемию миокарда, но динамика процессов аутофагии во время реперфузии сложна и зависит от многих условий. В частности, аутофагия сильно активирована в ранней фазе реперфузии, а в поздней фазе реперфузии - подавлена

[33]. Вопрос о том, предотвращает ли аутофагия гибель кардиомиоцитов во время реперфузии или способствует ей, остается открытым [12, 46]. При моделировании ишемии/реперфузии у мышей аутофагия активируется во время реперфузии, что сопровождается значительным повышением уровня Beclin 1 и зависящим от времени накоплением аутофагосом и аутолизосом [3, 36]. Накопление аутофагосом, но не аутофаголизосом, становится более заметным через 6 часов после реперфузии. Оценка несколькими методами показала, что выраженность аутофагии падает ниже исходного уровня на поздней стадии реперфузии [42]. Таким образом, ишемия/реперфузия вызывает состояние, при котором аутофагосомы накапливаются из-за блокады формирования аутофаголизосом. Электронно-микроскопический анализ кардиомиоцитов показал типичные морфологические признаки аутоза - новой формы аутофагической клеточной смерти, включая заметное накопление аутофагосом, аутолизосом и вакуолей, конденсированных митохондрий, раздувание перинуклеарного пространства и исчезновение внутриклеточных органелл. Интересно, что морфологические признаки аутоза и размер инфаркта миокарда уменьшались при лечении мышей сердечным гликозидом и известным ингибитором аутоза - убаином, что позволяет предположить, что аутоз индуцируется при ишемии/реперфузии, способствуя повреждению миокарда [42]. Эти результаты согласуются с тем фактом, что повреждение при ишемии/реперфузии ослабляется при снижении активности Beclin 1 [36], которая предотвращает заметное накопление аутофагосом во время реперфузии. Таким образом, аутоз соответствует главным критериям аутофагически-зависимой клеточной гибели. Аутоз можно ингибировать вмешательствами, которые блокируют

сборку фагофоров (например, 3-метиладенин), но не слияние лизосом (например, бафиломицин A1). В ходе высокопроизводительного скрининга было обнаружено, что ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы, такие как сердечные гликозиды убаин и дигоксин, также могут ингибировать аутоз, что является диагностическим признаком для аутоза [32, 42]. Аутоз может быть инициирован чрезмерным накоплением аутофагосом [22]. Подавление созревания аутофагосом вследствие повышения уровня Rubicon вызывает заметное накопление аутофагических вакуолей, что способствует аутозу. Кроме того, существует гипотеза, что аутоз сопровождается дефицитом необходимых цитозольных мембран [42]. Предполагается, что избыточная продукция аутофагосом в присутствии Rubicon препятствует деградации и утилизации аутофагосом лизосомами. Важно отметить, что специфический для кардиомиоцитов условный нокаут Rubicon восстанавливает аутофагию и снижает уровень аутофагической гибели клеток во время поздней фазы (более 6 часов) реперфузии сердца, что позволяет предположить, что ингибирование аутоза посредством ингибирования Rubicon может быть уникальным и перспективным подходом для снижения степени повреждения миокарда у пациентов с ишемией/реперфузией [42, 40].  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФаза физически взаимодействует с Beclin 1, когда происходит аутоз. Можно предположить, что это взаимодействие дисрегулирует функцию Beclin 1, вызывая аутофагию. Однако эту гипотезу еще предстоит проверить, и роль  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы в аутозе может не обязательно ограничиваться процессом образования аутофагосом. Интересно, что блокада эндогенных лигандов  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы дигиталисоподобными веществами увеличивала аутоз кардиомиоцитов в сердце мыши во время физической нагрузки [12]. В настоящее время остается неясным, как дигиталисоподобные вещества влияют



на  $Na^+/K^+$  АТФазу. Однако эти результаты позволяют предположить, что сердце защищено от аутоза эндогенными механизмами, без которых аутоз в сердце может быть более распространенным явлением, чем считалось ранее. Kelly R.A. с соавт. показали, что в организме могут вырабатываться эндогенные дигиталисоподобные субстраты, которые были связаны с некоторыми формами гипертонии [21]. Интересно предположить, что можно контролировать уровень аутофагосом путем стимулирования выработки эндогенных дигиталисоподобных субстратов. Для определения эффективности такого подхода необходимы дополнительные исследования. Значительная активация аутофагии в сердце также наблюдается во время острой фазы инфаркта миокарда, вызванного постоянной перевязкой коронарной артерии [35] и в ответ на чрезмерную перегрузку давлением [60]. Таким образом, с одной стороны аутоз может иметь общие механизмы с апоптозом и некрозом, с другой стороны - для индукции аутоза необходимы уникальные механизмы, которые не являются общими для апоптоза или некроза.

#### 4.2.3 Аутофагическая гибель клеток при лизосомных болезнях накопления

Причиной лизосомных болезней накопления являются генетические мутации в генах, ответственных за лизосомальные функции. Болезни накопления характеризуются повышенным накоплением соответствующих субстратов в результате нарушения функций лизосом. Очевиден тот факт, что дисфункция лизосом ослабляет аутофагию, что в свою очередь вызывает вторичное накопление поврежденных белков и органелл в клетках и функциональные аномалии в основных органах, включая сердце, скелетные мышцы и печень [2, 39]. При болезнях накопления аутофагия подавляется на этапе процесса лизосомальной деградации, в то время

как образование аутофагосом сохраняется или даже стимулируется. Нарушение связи между образованием аутофагосом и лизосомальной деградацией приводит к значительному накоплению аутофагосом.

Подавление образования аутофагосом путем снижения уровня Atg7 ослабляет чрезмерное накопление аутофагосом, уменьшая выраженность сердечной недостаточности у мышей на оригинальной модели болезни накопления, вызванной нарушением закисления содержимого лизосом [14]. С другой стороны, стимуляция аутофагии с помощью TAT-Beclin 1 усугубляет накопление аутофагосом и сердечную дисфункцию. Таким образом, вполне вероятно, что накопление аутофагосом способствует нарушению работы органов в этой модели. При наличии тяжелой или постоянной лизосомальной дисфункции может быть активирован механизм обратной связи, который способствует аутофагии и лизосомальному биогенезу, тем самым усугубляя накопление аутофагосом [14]. Таким образом, хотя пусковой механизм гибели кардиомиоцитов при лизосомальной болезни накопления сходен с таковым при аутозе, вызванным ишемией/реперфузией, форма гибели кардиомиоцитов при болезнях накопления, по-видимому, отличается от наблюдаемой при аутозе. Для выяснения механизмов гибели кардиомиоцитов при лизосомальных болезнях накопления необходимы дальнейшие исследования. Следует отметить, что вмешательства, направленные на восстановление аутофагии, облегчают кардиомиопатию при некоторых лизосомальных болезнях накопления [6, 20]. Главной целью лечения болезней накопления является уменьшение массивного накопления аутофагосом. Однако, нормализация накопления аутофагосом путем воздействия на аутофагию может оказаться недостаточной для нормализации сердечной функции при болезнях накопления. В частности, при попытке подобной коррекции были

отмечены проблемы, включая накопление убиквитинированных белков, окислительный стресс и атрофию мышц. Таким образом, необходимо разработать принципы терапии, минимизирующие указанные побочные эффекты [30].

#### 5. Терапевтические подходы в коррекции аутофагии

Как обсуждалось выше, аутофагическая гибель клеток может быть разделена на две группы, а именно:

- Аутофагическая гибель клеток при повышенной активности аутофагии;
- Аутофагическая гибель клеток при снижении процессов аутофагии.

Рассматривая принципы терапевтического вмешательства, направленные на предотвращение аутофагической гибели клеток кардиомиоцитов, необходимо уточнить, к какой категории относится гибель.

Мероприятия, направленные на облегчение нарушенного слияния аутофагосомы с лизосомой или устранению лизосомальной дисфункции, включая трегалозу [48] и 3,4-диметоксихалкон [5], могут оптимизировать процессы аутофагии и снизить интенсивность процессов чрезмерного накопления аутофагосом. Однако когда лизосомальная дисфункция необратима, следует рассмотреть возможность вмешательства для принципиального предотвращения образования аутофагосом. Хотя ингибирование образования аутофагосом при наличии серьезной или постоянной блокады лизосомальной деградации может снизить темп патологического накопления аутофагосом, могут потребоваться дополнительные вмешательства для улучшения клеточных механизмов контроля качества, независимых от аутофагии, особенно в условиях стресса.

Аутоз блокируется сердечными гликозидами [32]. В настоящее время молекулярный механизм, посредством которого сердечные гликозиды ингибируют аутоз, остается неясным. Предстоит выяснить, предотвращают ли

сердечные гликозиды чрезмерное накопление аутофагосом путем регуляции Beclin 1.

Интересно, что ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа - эмпаглифлозин, подавляет аутоз при ишемии миокарда через ингибирование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменника в кардиомиоцитах [17]. Можно предположить, что изменения ионной среды вблизи мембраны аутофагосомы могут быть одним из перспективных направлений, влияющим на аутофагию.

#### 6. Нерешенные вопросы

Несмотря на большое число публикаций, подтверждающих существование аутофагической клеточной смерти, ряд вопросов до сих пор остаётся нерешенными. С одной стороны, аутофагия считается адаптивным механизмом, если она активируется во время развития органа или когда апоптоз или другой механизм запрограммированной клеточной смерти, подавлен [9, 25]. С другой стороны, она является дезадаптивной и приводит к нарушению работы органа, когда механизмы аутофагии дисрегулируются [42]. Современные знания о физиологической функции аутофагической гибели клеток, особенно в сердце взрослого человека, недостаточны. Например, большой интерес представляет определение того, способствует ли гибели дисфункциональных кардиомиоцитов избыточная митофагия, которая может интенсифицироваться при попытке предотвратить увеличение степени окислительного стресса. Изучение молекулярного механизма, вовлеченного в физиологическую аутофагическую гибель клеток во время развития, может дать нам подсказки для лучшего понимания того, как аутофагическая гибель клеток контролирует клеточные функции. Необходимо также изучить, как аутофагия становится патологической. Например, блокада на уровне слияния аутофагосом с лизосомами играет важную роль в опосредовании аутофагии

в сердце на поздней стадии реперфузии [42]. Однако одной блокады слияния аутофагосом с лизосомами обычно недостаточно, чтобы вызвать аутоз. Важной особенностью аутоза является то, что аутолитическая гибель клеток не может быть подавлена подавлением других форм клеточной смерти, включая апоптоз и некроз [41]. И самое главное, необходимо прояснить как взаимодействуют накладывающиеся друг на друга сигнальные механизмы, способствующие дисрегуляции аутофагии.

#### Заключение

Таким образом, можно предположить, что блокада аутоза должна иметь аддитивный эффект в дополнение к

существующим схемам лечения реперфузионного повреждения сердца, направленным на другие формы клеточной смерти. Если это так, то важно изучить эффективные комбинации и сроки вмешательства для снижения множественных форм гибели клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая повреждение при ишемии/реперфузии.

Сердечные гликозиды были идентифицированы в ходе скрининга природных соединений, ингибирующих аутоз [32]. Более обширный поиск лекарственных средств, влияющих на аутофагию, может позволить обнаружить новые подходы в кардиоцитопротекторной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sotskov A. Yu., Ponomarev D. N., Baimukhametova R. D., Troshin I. C. Modern aspects of diabetic cardiomyopathy pathogenesis. *Alley of Science* 2021;2(52): 205-208. - EDN AWOLIE. Russian. (Соцков А. Ю., Пономарев Д. Н., Баймухаметова Р. Д., Трошин И. С. Современные аспекты патогенеза диабетической кардиомиопатии. *Аллея науки* 2021;2(52): 205-208. - EDN AWOLIE).
2. Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Danilenko N. G. et al. Danon's disease: a rarely detected systemic disease with LAMP2 cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology* 2017; 22(10): 93-99. - DOI 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99. - EDN ZULXEV. Russian. (Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Даниленко Н. Г. и др. Болезнь Данона: редко выявляемое системное заболевание с LAMP2-кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал* 2017; 22(10): 93-99. - DOI 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99. - EDN ZULXEV).
3. Voronkov N.S., The role of autophagy in ischemic and reperfusion injury of the heart / Voronkov N.S., Maslov L.N. // *Russian Journal of Physiology* 2020;106(2):135-156. doi: 10.31857/So869813920020119. (Воронков, Н. С. Роль аутофагии в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца / Н. С. Воронков, Л. Н. Маслов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(2):135-156. doi: 10.31857/So869813920020119. - EDN TOAFSH).
4. Catanzaro MP, Weiner A, Kaminaris A, et al. Doxorubicin-induced cardiomyocyte death is mediated by unchecked mitochondrial fission and mitophagy. *FASEB J.* 2019;33(10): 11096-11108. doi: 10.1096/fj.201802663R.
5. Chen G., Xie W., Nah J. et al. 3,4-Dimethoxychalcone induces autophagy through activation of the transcription factors TFE3 and TFEB. *EMBO molecular medicine* 2019;11(11): e10469. doi: 10.15252/emmm.201910469.
6. Chi C., Leonard A., Knight WE. et al. LAMP-2B regulates human cardiomyocyte function by mediating autophagosome-lysosome fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(2): 556-565. doi: 10.1073/pnas.1808618116.
7. Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anatomy and embryology* 1990;181(3):195-213. doi 10.1007/BF00174615.
8. Denton D., Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ* 2019;26(4):605-616. doi: 10.1038/s41418-018-0252-y.
9. Denton D., Shrivage B., Simin R. et al. Autophagy, not apoptosis, is essential for midgut cell death in *Drosophila*. *Curr Biol* 2009;19(20):1741-1746. doi: 10.1016/j.cub.2009.08.042.
10. Dhingra A., Jayas R., Afshar P. et al. Ellagic acid antagonizes Bnip3-mediated mitochondrial injury and necrotic cell death of cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med* 2017;112:411-422. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.010.
11. Dhingra R., Guberman M., Rabinovich-Nikitin I. et al. Impaired NF-kappaB signalling underlies cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):1161-1174. doi: 10.1093/cvr/cvz240.
12. Fernandez AF., Liu Y., Ginet V. et al., Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase during starvation, exercise, and ischemia. *JCI Insight* 2020;5(1): e133282. doi:

- 10.1172/jci.insight.133282.
13. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Recycle or die: the role of autophagy in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44(4): 654–661. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.01.010.
14. Ikeda S., Nah J., Shirakabe A. et al. YAP plays a crucial role in the development of cardiomyopathy in lysosomal storage diseases. *J Clin Invest* 2021;131(5):e143173. doi: 10.1172/JCI143173.
15. Ikeda Y., Shirakabe A., Maejima Y. et al. Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress. *Circ Res* 2015;116(2):264–278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303356
16. Jia G., Hill MA., Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018;122(4):624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
17. Jiang K., Xu Y., Wang D. et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell* 2021;13(5):336–359. doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.
18. Jung S., Jeong H., Yu SW. Autophagy as a decisive process for cell death. *Exp Mol Med* 2020;52(6):921–930. doi 10.1038/s12276-020-0455-4
19. Kageyama Y, Hoshijima M, Seo K, et al. Iijima M, Sesaki H, Parkin-independent mitophagy requires Drp1 and maintains the integrity of mammalian heart and brain. *EMBO* 2014;33(23):2798–2813. doi: 10.15252/embj.201488658.
20. Kakhlon O., Vaknin H., Mishra K. et al. Alleviation of a polyglucosan storage disorder by enhancement of autophagic glycogen catabolism. *EMBO molecular medicine* 2021;13(10): e14554. doi: 10.15252/emmm.202114554.
21. Kelly RA., O'Hara DS., Mitch WE. et al. Endogenous digitalis-like factors in hypertension and chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1986;30(5):723–729. doi: 10.1038/ki.1986.247.
22. Kheloufi M., Boulanger CM., Codogno P., Rautou PE. Autosis occurs in the liver of patients with severe anorexia nervosa. *Hepatology* 2015;62(2):657–658. doi: 10.1002/hep.27597.
23. Klionsky DJ., Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(11):931–937. doi: 10.1038/nrm2245.
24. Kobayashi S., Volden P., Timm D. et al. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death. *J Biol Chem* 2010;285(1):793–804. doi: 10.1074/jbc.M109.070037.
25. Koenig U., Robenek H., Barresi C. et al. Cell death induced autophagy contributes to terminal differentiation of skin and skin appendages, *Autophagy* 2020;16(5):932–945. doi: 10.1080/15548627.2019.1646552.
26. Koleini N., Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Oncotarget* 2017;8(28):46663–46680. doi: 10.18632/oncotarget.16944.
27. Levine B., Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005;115(10): 2679–2688. doi: 10.1172/JCI26390.
28. Li DL., Wang ZV., Ding G. et al. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation* 2016;133(17):1668–1687. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017443.
29. Li Y., Cheng X., Li M. Wang et al. Decoding three distinct states of the Syntaxin17 SNARE motif in mediating autophagosome-lysosome fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(35): 21391–21402. doi: 10.1073/pnas.2006997117.
30. Lim JA., Sun B., Puertollano R., Raben N. Therapeutic Benefit of Autophagy Modulation in Pompe Disease. *Mol Ther* 2018;26(7):1783–1796. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.04.025.
31. Liu X, Zhang S, An L, Wu J, et al. Loss of Rubicon ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through enhancement of mitochondrial quality. *Int J Cardiol* 2019;296:129–135. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.074.
32. Liu Y., Shoji-Kawata S., Sumpter RM Jr. et al. Autosis is a Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(51):20364–20371. doi: 10.1073/pnas.1319661110.
33. Ma X., Godar RJ., Liu H, Diwan A. Enhancing lysosome biogenesis attenuates BNIP3-induced cardiomyocyte death, *Autophagy* 2012;8(3):297–309. doi: 10.4161/auto.18658.
34. Maejima Y., Isobe M., Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2016;95:19–25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.032.
35. Maejima Y., Kyoji S., Zhai P. et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting Beclin1-Bcl-2 interaction. *Nature Med* 2013;19(11):1478–1488. doi: 10.1038/nm.3322.
36. Matsui Y., Takagi H., Qu X., et al. Distinct Roles of Autophagy in the Heart During Ischemia and Reperfusion. Roles of AMP-Activated Protein Kinase and Beclin 1 in Mediating Autophagy, *Circ Res* 100 (2007) 914–922.
37. Melia TJ., Lystad AH. Simonsen A, Autophagosome biogenesis: From membrane growth to closure, *J Cell Biol* 2020;219(6). doi: 10.1083/jcb.202002085.
38. Mizushima N., Levine B. Autophagy in Human Diseases. *N Engl J. Med.* 2020;383(16):1564–1576. doi 10.1056/NEJMra2022774
39. Myerowitz R., Puertollano R., Raben N. Impaired autophagy: The collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine* 2021;63:103166. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103166.
40. Nah J., Zablocki D., Sadoshima J. The roles of the inhibitory autophagy regulator Rubicon in the heart: A new therapeutic target to prevent cardiac cell death. *Exp Mol Med* 2021;53(4):528–536. doi:

- 10.1038/s12276-021-00600-3.
41. Nah J., Zablocki D., Sadoshima J. Autosis: A New Target to Prevent Cell Death, *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(8):857–869. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.014.
42. Nah J, Zhai P, Huang CY. et al. Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2020;130(6):2978–2991. doi: 10.1172/JCI132366.
43. Nezis IP, Shrivage BV, Sagona AP. et al. Autophagic degradation of dBruce controls DNA fragmentation in nurse cells during late *Drosophila melanogaster* oogenesis. *J Cell Biol* 2010;190(4):523–531. doi: 10.1083/jcb.201002035.
44. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell research* 2014;24(1):9–23. doi: 10.1038/cr.2013.169.
45. Schwartz LM. Autophagic Cell Death During Development - Ancient and Mysterious. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:656370. doi 10.3389/fcell.2021.656370
46. Sciarretta S., Hariharan N., Monden Y. et al. Is autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart? *Pediatr Cardiol* 2011;32(3):275–281. doi: 10.1007/s00246-010-9855-x.
47. Sciarretta S., Maejima Y., Zablocki D., Sadoshima J. The Role of Autophagy in the Heart. *Annu Rev Physiol* 2018;10(80):1–26. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121427.
48. Sciarretta S., Yee D., Nagarajan N. et al. Trehalose-Induced Activation of Autophagy Improves Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(18): 1999–2010. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.066.
49. Shen HM., Codogno P. Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species? *Autophagy* 2011;7(5):457–465. doi: 10.4161/auto.7.5.14226.
50. Song M., Mihara K., Chen Y. et al. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts. *Cell Metab* 2015;21(2):273–286. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.011.
51. Subramaniam S. Exaggerated mitophagy: a weapon of striatal destruction in the brain? *Biochem Soc Trans* 2020;48(2):709–717. doi: 10.1042/BST20191283.
52. Tong M., Saito T., Zhai P. et al. Alternative Mitophagy Protects the Heart Against Obesity-Associated Cardiomyopathy. *Circ Res* 2021;129(12):1105–1121. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319377.
53. Wang EY., Gang H., Aviv Y. et al. p53 mediates autophagy and cell death by a mechanism contingent on Bnip3. *Hypertension* 2013;62(1):70–77. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01028.
54. Wang Y., Lu X., Wang X. et al atg7-Based Autophagy Activation Reverses Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Circ Res* 2021;129(8):e166–e182. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319104.
55. Xu X., Kobayashi S., Chen K. et al. Diminished autophagy limits cardiac injury in mouse models of type 1 diabetes. *J Biol Chem* 2013;288(25):18077–18092. doi: 10.1074/jbc.M113.474650.
56. Yang Z., Klionsky DJ. An overview of the molecular mechanism of autophagy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;335:1–32. doi: 10.1007/978-3-642-00302-8\_1.
57. Yu L., Wan F., Dutta S. et al. Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(13):4952–4957. doi: 10.1073/pnas.0511288103
58. Zhang D., He Y., Ye X. et al. Activation<sup>[1]</sup> of autophagy inhibits nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome activation and attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *J Diabetes Investig* 2020;11(5): 1126–1136. doi: 10.1111/jdi.13235.
59. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18(11):1639–1642. doi: 10.1038/nm.2919.
60. Zhu H., Tannous P., Johnstone JL. et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress. *J Clin Invest* 2007;117(7):1782–1793. doi: 10.1172/JCI127523.

## **ОТРАВЛЕНИЕ СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ: СТАТИСТИКА ПО СТРАНЕ И ОТДЕЛЬНЫМ РЕГИОНАМ.**

Клементьева Ю. А., Семенова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Клементьева Юлия Александровна, студентка 6 курса, 603 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Семенова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры БЖД, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Клементьева Юлия Александровна, студентка 6 курса, 603 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
klemaulia@gmail.com

Злоупотребление алкоголем во всем мире является фактором риска смерти и инвалидности, поэтому проблема смертности из-за чрезмерного употребления спиртосодержащих напитков является крайне актуальной. Алкоголизм широко распространен среди представителей разных национальностей, и является частью образа жизни людей разного пола и возраста. Риск смертности не зависимо от причины возрастает с увеличением пристрастия к спиртным напиткам. Люди, злоупотребляющие алкоголем, подвержены высокому риску нарушения когнитивных функций, склонности к депрессии и тревоги, а также имеют множество сопутствующих заболеваний. Спиртные напитки могут выступать как инициатором причинения вреда себе или другому человеку, так и причиной преждевременной смерти, например, при отравлении химической этиологии, которые включают в себя: отравления лекарственными препаратами, наркотическими веществами, алкоголем и его суррогатами. Токсичные спирты легкодоступны и содержатся во многих бытовых и промышленных средствах, поэтому почти каждый месяц в Российской Федерации регистрируются массовые отравления суррогатным алкоголем. Цель литературного обзора заключалась в том, чтобы проанализировать статистику и выявить связь между чрезмерным употреблением алкоголя и его суррогатов и высокими показателями смертности населения в РФ и отдельных регионах. Для достижения цели нам необходимо было решить ряд задач. Для начала мы собрали литературу за период 2012-2022 гг. по данной проблеме с основных источников биомедицинской информации, таких как PubMed и eLIBRARY.RU. Далее рассмотрели статистику смертности Российской Федерации и в частности Омской области за период 2012-2022 гг. После чего оценили зависимость между чрезмерного употребления спиртосодержащей продукции и высокой смертностью. Углубились в изучение данной проблемы и проанализировали связь смертности с обнаружением алкоголя в ходе экспертизы и смертностью от других соматических заболеваний. Оценили частоту острых отравлений химической природы, а именно смертельных отравлений алкогольной этиологии. Определили наиболее часто встречающееся

химическое вещество, которое провоцирует летальный исход. Также мы рассмотрели риск смертности относительно пола и возраста.

**Ключевые слова:** алкоголь, алкоголизм, смертность, отравление.

## **ALCOHOL SURROGATE POISONING: STATISTICS FOR THE COUNTRY AND INDIVIDUAL REGIONS.**

Klementieva Y.A., Semenova N.V.

Omsk State Medical University

Alcohol abuse around the world is a risk factor for death and disability, so the problem of mortality due to excessive consumption of alcoholic beverages is extremely urgent. Alcoholism is widespread among people of different nationalities, and is part of the lifestyle of people of different sex and age. The risk of death regardless of the cause increases with an increase in alcohol addiction. People who abuse alcohol are at high risk for cognitive impairment, tendency to depression and anxiety, and have many co-morbidities. Alcoholic beverages can act as both an initiator of harm to oneself or another person as well as a cause of premature death, such as poisonings of chemical etiology, which include: poisonings from medications, drugs, alcohol and its surrogates. Toxic alcohols are readily available and contained in many household and industrial products, so mass poisonings with surrogate alcohol are registered almost every month in the Russian Federation. The aim of the literature review was to analyze the statistics and identify the connection between the excessive consumption of alcohol and its surrogates and the high mortality rates in the Russian Federation and individual regions. To achieve our goal, we had to solve a number of tasks. To begin with, we collected literature for the period 2012-2022 on this problem from the main biomedical information sources, such as PubMed and eLIBRARY.RU. Next, we reviewed the mortality statistics of the Russian Federation and, in particular, the Omsk region for the period 2012-2022. Then we evaluated the correlation between the excessive consumption of alcohol-containing products and high mortality. We went deeper into the study of this problem and analyzed the correlation between the mortality rate and alcohol detection during the examination and mortality from other somatic diseases. We evaluated the frequency of acute poisonings of chemical nature, namely fatal poisonings of alcohol etiology. We identified the most frequent chemical that provoked the fatal outcome. We also considered the risk of mortality in relation to gender and age.

**Key words:** alcohol, alcoholism, mortality, poisoning.

**Введение:** Одной из основных причин смертности и инвалидности во всем мире является чрезмерное употребление алкоголя. В последнее десятилетие в России возрастает количество смертельных интоксикаций до 65-70 тысяч случаев в год, 50-60% из которых составляют отравления алкоголем и его суррогатами. Риск смертности не зависимо от причины возрастает с увеличением пристрастия к спиртным напиткам [5]. Целью литературного обзора было проанализировать статистику и выявить связь между чрезмерным употреблением алкоголя и его суррогатов и высокими показателями

смертности населения в РФ и отдельных регионах.

**Материал и методы:** Всего было изучено 35 источников научно-методической литературы по исследуемой проблеме, которые проанализированы и обобщены в результате наблюдений.

**Результаты и обсуждение:** В медицине выделяют три вида смерти по этиологии: насильственная, ненасильственная и смерть неясной этиологии. Насильственная смерть в свою очередь включает в себя убийство, самоубийство и несчастный случай, например, отравление алкогольной

продукцией [8]. По данным современных исследований в России в праздники происходит значительный прирост смертности, который обусловлен преимущественно злоупотреблением алкоголя. Спиртные напитки могут выступать как инициатором причинения вреда себе или другому человеку, так и причиной преждевременной смерти, например, при отравлении химической этиологии, а именно спиртосодержащей продукцией. У большой категории пациентов фиксируются острые алкогольные отравления и острые отравления суррогатами алкоголя, а доля умерших от данного вида насильственной смерти составляют лица мужского пола. Чаще всего смертельный исход от отравления этиловым алкоголем наступает в стадии элиминации, то есть выведения, меньшее количество человек в стадии резорбции (всасывания) и равновесия [3, 7].

В целом в РФ соотношение женского алкоголизма к мужскому 1:5. Несмотря на то, что алкоголизм считается явлением менее распространенным среди женщин, однако оно может быть гораздо пагубнее. Особое значение в развитии алкогольной зависимости среди женского пола играют нарушения эмоциональной сферы, которые в латентной или заметной степени выявляются до начала употребления спиртосодержащей продукции, но чаще всего это депрессии эндогенного характера. Важную роль играют и биологические факторы, к которым относят генетическую предрасположенность, что подтверждают исследования, проведенные НИИ наркологии. Проявляемость гена алкоголизма у женщин около 90%, именно с такой вероятностью возможно развитие данной патологии, если один из родителей имеет в анамнезе такое заболевание. Наличие наследственной отягощенности приводит к более тяжелому клиническому течению [19]. Данные Национального института по злоупотреблению алкоголем и

алкоголизму показывают, что женщины с алкогольной зависимостью имеют уровень смертности значительно выше, чем мужчины с такой же патологией. Зависимость формируется за счет одного из существенных факторов, который находится в основе алкоголизации, это необходимость в улучшении настроения или же избавлении человека от стресса, к которому более чувствительны лица женского пола [26].

По данным разных авторов алкогольная интоксикация, поведшая за собой смерть, встречается повсеместно на территории нашей страны. Однако, Мурманская и Архангельская области, Чукотский и Ямало-Ненецкий автономные округа, такие Республики, как Коми, Саха (Якутия), Карелия, а также Красноярский край отличаются более высокими показателями случаев острых отравлений алкогольсодержащими веществами с летальными исходами [14]. К сожалению, в Омской области, несмотря на снижение числа насильственных смертей, всё чаще встречается рост количества отравлений алкоголем. По данным, предоставленным Бюджетным учреждением здравоохранения Омской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», в 2019 году среди всех смертей алкоголь обнаруживался в 24,2% случаев независимо от причины, а в 2020 году достигло максимума за период 2016-2020 гг. и составило 10 353 случая. Так в 2018 году за последние пять лет было зарегистрировано наивысшее количество отравлений спиртными напитками, закончившихся летальным исходом, однако по числу госпитализаций в результате острых отравлений отмечается минимальный уровень [17,18]. В Волгоградской области в 2020 году показатели существенно ниже среднероссийского уровня. Токсическое действие этанола установлено причиной 75% всех случаев алкогольных отравлений, а случай, приведший к смерти, вызван употреблением метанола. Таким образом, можно сделать вывод, что



отравления от алкогольсодержащей продукции являются широко распространенными во всех субъектах России [3, 16].

Примечательно, что помимо Российской Федерации от данной проблемы отравлений страдают и другие государства. Распространенность алкоголизации за рубежом не так широка, как в нашей стране. Статистические показатели авторов указывают на случаи отравлений суррогатами алкоголя, в частности описаны Турция, Чехия, Эстония. Кроме того, в литературе встречаются ситуации, связанные с интоксикациями, которые были вызваны с этанолом. Они занимают лидирующее место среди заболеваемости по сравнению с отравлениями иными спиртами. В значительной степени остается неизвестным вид употребленного спирта. В группе высокого риска по заболеваемости острыми отравлениями спиртосодержащей продукцией остаются лица мужского пола, взрослое трудоспособное население, а также безработные граждане [12]. В Соединённых Штатах Америки расстройство, связанное с употреблением алкоголя, также является серьезной проблемой, затрагивающей более 15 миллионов взрослых [27].

Из вышеупомянутых сведений следует, что острые отравления связаны с потреблением напитков, которые содержат более 12 процентов этилового спирта. Известно классифицирование суррогатов алкоголя на такие группы, как «истинные» и «ложные». К первым относят суррогаты, которые помимо этанола в своем составе имеют разные примеси. Непосредственно примесями считаются гидролизный и сульфитный спирты и прочее. Таким образом, это косметические (одеколон, лосьоны) и лекарственные средства (например, настойки или растворы накожного применения). Ко второй группе относятся вещества, которые не содержат этилового спирта, это технические жидкости с метиловым спиртом,

дихлорэтаном, этиленгликолем, ацетоном и т.п. [3, 5]. Органические растворители также являются причиной летальных исходов, но уже в меньшей степени. На метанол приходится основная часть отравлений суррогатами алкоголя. Данные, которые были представлены Роспотребнадзором, показывают, что ежегодно в России регистрируется около 1,2 тысяч острых отравлений древесным спиртом, а более 80 процентов из этого числа приводят к смерти граждан. Метанол может вызывать острое отравление не только при пероральном приеме жидкостей, но и ингаляционно, в результате абсорбции неповрежденной кожей или же случайном проглатывании. Его воздействие вызывает энцефалопатию, почечно-печеночную недостаточность, слепоту. Доза метанола, влекущая за собой смерть, при приеме внутрь составляет 30 грамм, однако для тяжелого отравления, сочетавшегося со слепотой, хватает и от 5 до 10 граммов [5]. Почти каждый месяц в Российской Федерации регистрируются массовые отравления суррогатным алкоголем. Одним из ярких примеров служит трагедия, произошедшая в ночь с 6 по 7 октября 2021 года в Оренбургской области, где по данным на 19 октября 2021 года погибло 35 человек и 60 были госпитализированы.

С давнего времени известны ситуации, связанные с фальсификацией алкогольсодержащей продукции в нашей стране, однако еще в начале прошлого столетия систематически применяли жидкости с алкоголем в составе. В то время они не употреблялись населением внутрь, однако в годы Первой мировой войны ситуация обрела новые обороты в результате ряда ограничений реализации алкогольных напитков. С того момента началось распространение суррогатов алкоголя в качестве средств для употребления. Так как эти средства практически не облагались налогами, то были очень дешевым, а значит и общедоступными [10]. В настоящее время в нашей стране появилось большое

количество контрафактной алкогольной продукции. Количество поддельной продукции достигает 40%. Спрос на нее есть всегда, а подделать его достаточно просто. Неподобающее качество крепких напитков несет весомый ущерб здоровью населения нашей страны, а также структура злоупотребления приводит к алкоголизации и развитию заболевания. Таким образом, это благоприятствует деградации лиц, употребляющих алкоголь, и вызывает в будущем рост летальных исходов, обусловленных приемом алкогольсодержащих веществ [23]. Токсичные спирты легкодоступны и содержатся во многих бытовых и промышленных средствах. Прием всего 30 миллилитров бутылочного спирта приводит к смертельному исходу. Технический спирт содержит альдегид и метанол, который является жидкостью, не имеющей цвета, но с резковатым запахом этанола. Опасен для жизни не только чистый древесный спирт, но и средства, которые в своем составе имеют данный яд даже в очень низких значениях, такие как: промышленные растворители, жидкости для отмыкания лобового стекла и т.д. Этиленгликоль – это жидкость без запаха и цвета, зато со сладким вкусом. Если человек отравился подобными средствами, то мгновенно развивается клиническая картина интоксикации [9]. Изопропанол, широко известный как спирт для протирания стекол, является распространенным антисептиком, а также применяется в парфюмерии, химической, нефтяной, мебельной, пищевой, лесохимической промышленности. Тяжелое отравление изопропанолом приводит к угнетению ЦНС, респираторной недостаточности и недостаточности кровообращения, однако при своевременной терапии пациенты обычно полностью выздоравливают [23]. Люди, злоупотребляющие алкогольсодержащими напитками, подвержены высокому риску нарушения когнитивных функций, склонности к депрессии и тревогам, а также имеют множество сопутствующих заболеваний

[22]. Согласно теории Ухтомского А.А. основу патологического влечения к спиртосодержащей продукции составляет патологическое состояние центральной нервной системы. Особая роль отводится коре головного мозга, поскольку именно она считается органом возобновления и поддержания стремления к алкоголизации. Однако не стоит забывать о том, что кора головного мозга относится к органам высших психических функций человека, поэтому в данном случае имеется связь с психической патологией [1]. Так как головной мозг подвержен интоксикации не меньше других органов, то это имеет такие проявления, как частые головные боли, нарушений сна и памяти, а также проблемы внимания и мышления, вплоть до развития эпилептиформных приступов [4]. Выявить статистически летальные исходы вследствие алкогольной интоксикации достаточно трудно, поскольку она скрывается под многими неалкогольными диагнозами. Известно, что ежегодное употребление суррогатов в нашей стране соизмеримо с крепкими напитками, по статистике это соответствует 14 и 19 миллионам. Чаще всего в литературе встречаются заболевания гепатобилиарной системы, такие как алкогольный гепатит и развитие цирроза. Помимо всего прочего известно и кардиотоксическое действие этанола. Оно приводит к развитию острой сердечно-сосудистой недостаточности, сопровождающейся нарушением мезентериального кровообращения молниеносного течения. Попадание в организм иных химических веществ, принимаемых для достижения алкогольно-наркотического эффекта ведет к формированию экзотоксического кардиогенного шока. Такими соединениями в первую очередь считаются алифатические спирты, имеющие большую молекулярную массу, в отличие от этилового спирта. Отравление суррогатами алкоголя является одной из основных причин повреждения почек с развитием острого тубулярного некроза [13, 21, 24, 25].

Имеются убедительные доказательства того, что стрессы и клеточные нарушения являются иницирующими факторами дисфункции поджелудочной железы и развития панкреатита. Несколько клинических и доклинических исследований показали, что употребление алкоголя ухудшает секрецию инсулина клетками панкреатических островков [32]. Также известно, что женщины наиболее предрасположены к соматическим заболеваниям, которые связаны с алкоголем, и у них наблюдаются серьезные поведенческие, а также когнитивные нарушения при потреблении даже низких доз спиртосодержащей продукции, в отличие от лиц мужского пола. При злоупотреблении алкоголем у женщин встречается группа репродуктивных проблем с развитием фетального алкогольного синдрома в случае беременности. Наконец, потребление больших доз алкоголя часто связано с повышенным сексуальным влечением и, следовательно, с увеличением числа ВИЧ-инфекций и других заболеваний, передающихся половым путем [26]. При приеме суррогатов алкоголя внутрь, а именно метанола, он метаболизируется ферментом алкогольдегидрогеназой печени до высокотоксичной муравьиной кислоты, которая ингибирует митохондриальное дыхание. Накопление муравьиной кислоты приводит к метаболическому ацидозу, вызывающему повреждение зрительного нерва и нервных волокон сетчатки, что приводит к потере зрения, и некрозу базальных ганглиев, вызывая необратимые неврологические повреждения и смерть [28, 35]. Таким образом, от вида токсина будут зависеть проявляющиеся симптомы отравления. Однако следует отметить, что существуют общие признаки интоксикации, к которым относят диарею, тошноту и рвоту, а также повышение температуры тела. Благодаря им можно установить данное явление. Имеются факторы, влияющие на

воздействие спиртосодержащей продукции на организм, например, количество выпитого влияет на масштаб возникшего отравления. В данном случае особая роль отводится печени, поскольку она должна успевать преобразовывать большую часть этанола. Среднестатистический взрослый мужчина способен переработать 8 грамм этанола за один час. У пожилых людей печень функционирует значительно хуже, а у детей еще закончилось полное формирование. Общеизвестно, что сочетание приема антибиотиков, обезболивающих, антидепрессантов, снотворных запрещено с параллельным приемом алкогольсодержащих веществ, поскольку это значительно повышает токсические свойства содержащегося спирта [9].

Данные возрастные группы от 31 до 40 лет (26,5 %) и от 41 до 50 лет (26,8 %) являются основной частью лиц с острым алкогольным отравлением. Они же включают максимальный процент отравлений суррогатами [3]. Широко распространено, что на территории РФ продажа алкоголя несовершеннолетним запрещена так же, как и во многих странах мира. Однако это не мешает говорить о распространённости данной проблемы и среди детей до 18 лет. Данные разных источников утверждают, что к раннему приобщению к алкоголю и первому опьянению наиболее предрасположены лица, относящиеся к городскому населению. Немаловажная роль принадлежит семье, где растёт и развивается ребенок. Поскольку статистически именно благополучие семьи имеет влияние на психологическое состояние и толерантность детей. Вследствие чего можно сделать вывод, что наличие негативных семейных ценностей, злоупотребление крепкими напитками родителями или близкими родственниками, а также неполная семья являются предиктором появления у ребенка подобного типа поведения. Дети родителей, страдающих алкогольной зависимостью, демонстрируют более высокие показатели алкоголизма, чем

дети, у которых нет родителей, страдающих алкогольной зависимостью. Исследованиями подтверждено, что только малое количество родителей обсуждает увлечения своих детей и еще меньше тех, кто сопереживает их проблемам, каждый третий и каждый пятый соответственно. Негативная обстановка в семье и невнимательное отношение к детям увеличивают риски преднамеренных и непреднамеренных острых отравлений среди детей и подростков. Помимо семейных проблем, огромную роль имеют наличие неблагополучия психологического климата школьных коллективов, плохие взаимоотношения со сверстниками, потеря дружественных отношений с близкими людьми и перегруженность учащихся (80 процентов учеников испытывают неоправданный стресс от чрезмерной учебы) в совокупности являются этиологическими факторами острых интоксикаций у детей [2, 6, 15, 26, 30, 31, 34]. В Соединённых Штатах Америки регистрируют довольно высокие показатели потребления алкоголя среди молодежи. По оценкам экспертов 2% детей в возрасте 12-17 лет соответствуют критериям диагностики расстройства, связанного с употреблением алкоголя и 50% подростков сообщают о потреблении алкоголя в возрасте до 18 лет. Расстройства психического развития у детей может быть связано не только с употреблением алкоголя самого ребенка, но и из-за принятия спиртосодержащих продуктов матерью во время беременности даже при малом или умеренном количестве. Огромное количество свидетельств того, что воздействие алкоголя в несовершеннолетнем возрасте может иметь более разрушительные последствия, чем во взрослом возрасте. Однако и во взрослом возрасте (особенно до 40 лет) фиксируется высокий риск смертности от чрезмерного употребления алкоголя. Таким образом, предикторами приема алкогольсодержащей продукции у детей

являются наличие тревожных расстройств и социального неблагополучия [29, 33]. Вышеизложенные сведения только свидетельствуют об острой необходимости разработки комплекса мероприятий по уменьшению числа отравлений среди детей из-за социально-психологических и поведенческих обстоятельств [2]. Таким образом, с целью профилактики негативных явлений среди подростков и молодежи, ориентации населения на ведение здорового образа жизни только в последние годы приняты государственные программы: Оренбургской области - «Развитие физической культуры, спорта и туризма на 2014-2020 годы»; Иркутской области - «Молодежная политика» с подпрограммой «Комплексные меры профилактики злоупотребления наркотическими средствами, токсическими и психотропными веществами на 2014-2018 годы». Утверждён «Комплексный план мероприятий по формированию здорового образа жизни населения Свердловской области на 2014-2018 годы». В Республике Башкортостан приняты Законы «О профилактике алкоголизма, наркомании и токсикомании в Республике Башкортостан»; «О регулировании деятельности в области производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции в Республике Башкортостан». Созданы государственные программы Ленинградской области, направленные на профилактику алкоголизма, наркомании, токсикомании и формирование здорового образа жизни: «Развитие здравоохранения в Ленинградской области» подпрограмма «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни». Утверждены планы мероприятий муниципальных образований по профилактике и снижению острых отравлений химической этиологии среди населения [11].

По результатам сравнения риска смертности среди бывших пьющих и мало пьющих людей значительного снижения обнаружено не было. Это может ещё раз подтвердить тесную связь распространённого алкоголизма и преждевременной смертности населения. Решение задач, связанных с укреплением здоровья и формированием мотивации к здоровому образу жизни, включает создание мер по уменьшению потребляемых крепких напитков, регулирование производств, реализации и употребления алкоголя, исполнение профилактических мероприятий по недопущению употребления алкоголя детьми и подростками. Необходима модернизация системы токсикологического мониторинга, направленного на раннее выявление случаев острых отравлений спиртосодержащей продукцией, не успевшей повлечь за собой непосредственную угрозу для жизни, оказание социальной и медицинской помощи лицам, злоупотребляющим алкоголем и имеющих алкогольную зависимость, проведение санитарно-просветительной работы [20].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В. Б. Проблема алкоголизма в историческом аспекте. Вопросы наркологии 2013; 1: 118-132. Al'tshuler V. B. Problema alkogolizma v istoricheskom aspekte. Voprosy narkologii 2013; 1: 118-132.
2. Варакина Ж.Л., Вязьмин А.М., Санников А.Л. и соавт. Отравления химической этиологии детей и подростков города Архангельска и основные пути их профилактики. Экология человека 2013; 1: 48-53. Varakina Zh.L., Vjaz'min A.M., Sannikov A.L. i soavt. Otravlenija himicheskoj jetiologii detej i podrostkov goroda Arhangel'ska i osnovnye puti ih profilaktiki. Jekologija cheloveka 2013; 1: 48-53.
3. Василевич Н. В. Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения. Проблемы здоровья и экологии 2012; 4(34): 38-44. Vasilevich N. V. Ostrye otravlenija alkogolem i surrogatami alkogolja v klinicheskoj praktike vracha na stacionarnom jetape lechenija. Problemy zdorov'ja i jekologii 2012; 4(34): 38-44.
4. Галкин С. А., Савочкина Д.Н., Невидимова Т.И. Нейрофизиологические корреляты алкогольной зависимости. Наркология 2019; 18(4): 44-48. doi: 10.25557/1682-8313.2019.04.44-48. Galkin S. A., Savochkina D.N., Nevidimova T.I. Nejrofiziologicheskie korrelyaty alkogol'noj zavisimosti. Narkologija 2019; 18(4): 44-48. doi: 10.25557/1682-8313.2019.04.44-48.
5. Григорьева М.А., Абросимова О.Н., Ильина Т.Ю. и соавт. Актуальность разработки инфузионного раствора этанола в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018; 89-92. Grigor'eva M.A., Abrosimova O.N., Il'ina T.Ju. i soavt. Aktual'nost' razrabotki infuzionnogo rastvora jetanola v kachestve antidota pri otravlenii surrogatami alkogolja. Sbornik materialov VI Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», Sankt-Peterburg, 14-15 nojabrja 2018; 89-92.

6. Жамлиханов Н. Х., Федоров А.Г. Отравление психоактивными веществами как форма девиантного поведения школьников Чувашской Республики. Практическая медицина 2019; 17(5): 75-80. Zhamlihanov N. H., Fedorov A.G. Otravlenie psihoaktivnymi veshhestvami kak forma deviantnogo povedeniya shkol'nikov Chuvashskoj Respubliki. Prakticheskaja medicina 2019; 17(5): 75-80.
7. Зиненко Ю. В. Анализ смертельных отравлений этиловым алкоголем и его суррогатами по Г. Красноярску за 2015-2017 гг. Аллея науки 2018; 1(2(18)): 42-46. Zinenko Ju. V. Analiz smertel'nyh otravlenij jetilovym alkogolem i ego surrogatami po G. Krasnojarsku za 2015-2017 gg. Alleja nauki 2018; 1(2(18)): 42-46.
8. Зиненко Ю.В., Репин А.В., Картавский П.А., Попельницкий Е.В. Повреждения при различных видах насильственной смерти: фиксация и криминалистическое значение. Учебно-практическое пособие 2021; 296. ISBN 978-5-7889-0310-1. doi:10.51980/2021\_8\_296. Zinenko Ju.V., Repin A.V., Kartavskij P.A., Popel'nickij E.V. Povrezhdenija pri razlichnyh vidah nasil'stvennoj smerti: fiksacija i kriminalisticheskoe znachenie. Uchebno-prakticheskoe posobie 2021; 296. ISBN 978-5-7889-0310-1. doi:10.51980/2021\_8\_296.
9. Казакова М. В. Отравления наркотическими веществами, алкоголем и его суррогатами. Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций 2018; 1: 245-247. Kazakova M. V. Otravlenija narkoticheskimi veshhestvami, alkogolem i ego surrogatami. Problemy obespechenija bezopasnosti pri likvidacii posledstvij chrezvychajnyh situacij 2018; 1: 245-247.
10. Карандашев Г. В. Фальсификаты и суррогаты: незаконный оборот и потребление спиртосодержащей продукции в Российской провинции в начале XX в. Ярославский педагогический вестник 2017; 3: 308-311. Karandashev G. V. Fal'sifikaty i surrogaty: nezakonnyj oborot i potreblenie spirtosoderzhashhej produkcii v Rossijskoj provincii v nachale XX v. Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik 2017; 3: 308-311.
11. Литвинова О. С., Калиновская М.В. Токсикологический мониторинг причин острых отравлений химической этиологии в Российской Федерации. Токсикологический вестник 2017; 1(142): 5-9. doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-5-9. Litvinova O. S., Kalinovskaja M.V. Toksikologicheskij monitoring prichin ostryh otravlenij himicheskoi jetiologii v Rossijskoj Federacii. Toksikologicheskij vestnik 2017; 1(142): 5-9. doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-5-9.
12. Лоскутникова Е.И., Гиль А.Ю., Алехин И.Н. и соавт. Анализ заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в иркутской области за период с 2010 по 2017 год. Сеченовский вестник 2019; 10(2(36)): 36-44. doi: 10.26442/22187332.2019.2.36-44. Loskutnikova E.I., Gil' A.Ju., Alehin I.N. i soavt. Analiz zaboлеваemosti otravlenijami jetanolom i surrogatami alkogolja v irkutskoj oblasti za period s 2010 po 2017 god. Sechenovskij vestnik 2019; 10(2(36)): 36-44. doi: 10.26442/22187332.2019.2.36-44.
13. Никонов В.В., Курсов С.В., Иевлева В.И. и соавт. Особенности клинической картины острых отравлений некоторыми суррогатами алкоголя: кардиодепрессивный эффект. Медицина неотложных состояний 2014; 6(61): 175-179. Nikonov V.V., Kursov S.V., Ievleva V.I. i soavt. Osobennosti klinicheskoi kartiny ostryh otravlenij nekotorymi surrogatami alkogolja: kardiodepressivnyj jeffekt. Medicina neotlozhnyh sostojanij 2014; 6(61): 175-179.
14. Новикова Ю.А., Тихонова Н.А., Федоров В.Н., Ковшов А.А. О ситуации с острыми отравлениями спиртосодержащей продукцией населения Российской Арктики. Российская Арктика 2021; 3(14):54-63. doi: 10.24412/2658-4255-2021-3-00-05. Novikova Ju.A., Tihonova N.A., Fedorov V.N., Kovshov A.A. O situacii s ostrymi otravlenijami spirtosoderzhashhej produkciej naselenija Rossijskoj Arktiki. Rossijskaja Arktika 2021; 3(14):54-63. doi: 10.24412/2658-4255-2021-3-00-05.
15. Павленко Т. Н., Головкин О.В., Димова С.Г. Современное состояние проблемы острых отравлений у детей и подростков города Оренбурга. Фундаментальные исследования 2015; 1-8: 1659-1663. Pavlenko T. N., Golovko O.V., Dimova S.G. Sovremennoe sostojanie problemy ostryh otravlenij u detej i podrostkov goroda Orenburga. Fundamental'nye issledovanija 2015; 1-8: 1659-1663.
16. Петрухина О. А., Еремина М.В. Компаративный анализ отравлений спиртосодержащей продукцией на территории Волгоградской области. Международный студенческий научный вестник 2022; 1: 28. Petruhina O. A., Eremina M.V. Komparativnyj analiz otravlenij spirtosoderzhashhej produkciej na territorii Volgogradskoj oblasti. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik 2022; 1: 28.
17. Сабаев А. В. Госпитализированная заболеваемость населения города Омска в результате острых отравлений химической этиологии за 2001-2013 гг. Евразийский союз ученых 2014; 8-6: 92-95. Sabaev A. V. Gospitalizirovannaja zaboлеваemost' naselenija goroda Omska v rezul'tate ostryh otravlenij himicheskoi jetiologii za 2001-2013 gg. Evrazijskij sojuz uchenyh 2014; 8-6: 92-95.
18. Сабаев А. В., Пасечник О.А. Анализ токсикологической ситуации в городе Омске по данным изучения динамики числа случаев госпитализации населения в результате острых отравлений и воздействий токсических веществ. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2021; 4: 491-501. doi:10.24412/2312-2935-2021-4-491-501. Sabaev A. V., Pasechnik O.A. Analiz toksikologicheskoi situacii

- v gorode Omske po dannym izuchenija dinamiki chisla sluchaev hospitalizacii naselenija v rezul'tate ostryh otravlenij i vozdeystvij toksicheskikh veshhestv. *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki* 2021; 4: 491-501. doi:10.24412/2312-2935-2021-4-491-501.
19. Семенова Е. А., Харин В.В., Чернова М.С. Медико-социальные аспекты психопатологических расстройств у лиц, употребляющих алкоголь и наркотики. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2020; 23(1): 73-84. Semenova E. A., Harin V.V., Chernova M.S. Mediko-social'nye aspekty psihopatologicheskikh rasstrojstv u lic, upotrebljajushhih alkohol' i narkotiki. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny* 2020; 23(1): 73-84.
20. Сербина Е. Е. Результаты токсикологического мониторинга острых отравлений спиртосодержащей продукцией в Приморском крае за 2015-2019 гг. Анализ риска здоровью - 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В 2-х томах, Пермь, 13-15 мая 2020 года 2020; 357-359. Serbina E. E. Rezul'taty toksikologicheskogo monitoringa ostryh otravlenij spiritosoderzhashhej produkciej v Primorskom krae za 2015-2019 gg. Analiz riska zdorov'ju - 2020 sovmestno s mezhdunarodnoj vstrechej po okružhajushhej srede i zdorov'ju Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: Materialy X Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. V 2-h tomah, Perm', 13-15 maja 2020 goda 2020; 357-359.
21. Суслина Е.С., Ростовцев М.В., Нуднов Н.В. и соавт. Клиническое наблюдение острой сосудистой недостаточности кишечника на фоне хронической интоксикации. Возможности КТ. *Медицинская визуализация* 2019; 23(3): 77-81. doi: 10.24835/1607-0763-2019-3-77-81. Suslina E.S., Rostovcev M.V., Nudnov N.V. i soavt. Klinicheskoe nabljudenie ostroj nedostatochnosti kishechnika na fone hronicheskoj intoksikacii. *Vozmozhnosti KT. Medicinskaja vizualizacija* 2019; 23(3): 77-81. doi: 10.24835/1607-0763-2019-3-77-81.
22. Хожиев Х.Ш., Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н. Изменение когнитивных функций при острых отравлениях алкоголем. *Московская медицина* 2019; 4(32): 93. Hozhiev H.Sh., Stopnickij A.A., Akalaev R.N. Izmenenie kognitivnyh funkcij pri ostryh otravlenijah alkogolem. *Moskovskaja medicina* 2019; 4(32): 93.
23. Царев А. М. Способы распознавания контрафактного алкоголя в Российской Федерации. *Научное обозрение. Педагогические науки* 2019; 3-3: 105-109. Carev A. M. Sposoby raspoznavanija kontrafaktnogo alkoholja v Rossijskoj Federacii. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki* 2019; 3-3: 105-109.
24. Югай К. С., Бейникова И. В., Снытина В. А. и соавт. Механизмы повреждения почек при отравлении суррогатами алкоголя. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 2: 45. Jugaj K. S., Bejnikova I. V., Snytina V. A. i soavt. Mehanizmy povrezhdenija pochek pri otravlenii surrogatami alkoholja. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2016; 2: 45.
25. Bambino K., Zhang C., Austin C. et al. Inorganic arsenic causes fatty liver and interacts with ethanol to cause alcoholic liver disease in zebrafish. *Dis Model Mech* 2018 Feb 26;11(2):dmm031575. doi: 10.1242/dmm.031575. PMID: 29361514; PMCID: PMC5894941.
26. Ceylan-Isik A. F., McBride S. M., Ren J. Sex difference in alcoholism: Who is at a Greater risk for development of alcoholic complication? *Journal of Addiction Problems* 2016; 3: 82-100.
27. Collier A.D., Min S.S., Campbell S.D. et al. Maternal ethanol consumption before paternal fertilization: Stimulation of hypocretin neurogenesis and ethanol intake in zebrafish offspring. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020 Jan 10;96:109728. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109728. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394141; PMCID: PMC6815720.
28. Doreen B., Eyu P., Okethwangu D. et al. Fatal Methanol Poisoning Caused by Drinking Adulterated Locally Distilled Alcohol: Wakiso District, Uganda, June 2017. *J Environ Public Health* 2020 Apr 28;2020:5816162. doi: 10.1155/2020/5816162. PMID: 32405303; PMCID: PMC7204301.
29. Geary F.H. Jr., Turnquest Wells M.A. Management of the patient in labor who has abused substances. *Clin Obstet Gynecol* 2013 Mar;56(1):166-72. doi: 10.1097/GRF.ob013e318282738b. PMID: 23370170.
30. Lander L, Howsare J, Byrne M. The impact of substance use disorders on families and children: from theory to practice. *Soc Work Public Health* 2013; 28(3-4):194-205. doi: 10.1080/19371918.2013.759005. PMID: 23731414; PMCID: PMC3725219.
31. Moss H.B. The impact of alcohol on society: a brief overview. *Soc Work Public Health* 2013;28(3-4):175-7. doi: 10.1080/19371918.2013.758987. PMID: 23731412.
32. Rasineni K., Srinivasan M.P., Balamurugan A.N. et al. Recent Advances in Understanding the Complexity of Alcohol-Induced Pancreatic Dysfunction and Pancreatitis Development. *Biomolecules* 2020 Apr 27;10(5):669. doi: 10.3390/biom10050669. PMID: 32349207; PMCID: PMC7277520.
33. Sartor C.E., Jackson K.M., McCutcheon V.V. et al. Progression from First Drink, First Intoxication, and Regular Drinking to Alcohol Use Disorder: A Comparison of African American and European American Youth. *Alcohol Clin Exp Res* 2016 Jul;40(7):1515-23. doi: 10.1111/acer.13113. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27256613; PMCID: PMC4930366.

34. Swahn M.H., Culbreth R.E., Staton C.A. et al. Alcohol-Related Physical Abuse of Children in the Slums of Kampala, Uganda. *Int J Environ Res Public Health* 2017 Sep 26;14(10):1124. doi: 10.3390/ijerph14101124. PMID: 28954410; PMCID: PMC5664625.

35. Yip L., Bixler D., Brooks D.E. et al. Serious Adverse Health Events, Including Death, Associated with Ingesting Alcohol-Based Hand Sanitizers Containing Methanol - Arizona and New Mexico, May-June 2020. *MMWR* 2020 Aug 14;69(32):1070-1073. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e1. PMID: 32790662; PMCID: PMC7440116.



## ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ

Куберская А.П., Подгурская В.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Куберская Алина Павловна, студентка 577 группы фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Подгурская Вера Викторовна, ассистент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Куберская Алина Павловна, студентка 577 группы фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, [apk.eml@gmail.com](mailto:apk.eml@gmail.com)

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются незаменимыми для человека и их присутствие в питании безусловно необходимо. Особое внимание привлекают эйкозапентаеновая и докозагексановая кислоты. Омега-3 ПНЖК отвечают за образование в организме трех типов ферментов, формирование некоторых мембран клеток, а также обладают рядом важных фармакологических свойств: оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, антикоагуляционное действие, способствуют снижению вязкости мембраны кардиомиоцитов и др. Некоторые исследователи приводят механизм действия омега-3 ПНЖК: подавление синтеза противовоспалительных и активация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов; уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1; нормализация липидного обмена. На данный момент омега-3 ПНЖК применяют в качестве профилактики при сердечно-сосудистых заболеваниях, хронической обструктивной болезни легких, тромбозах и других патологиях. В то же время при применении омега-3 ПНЖК возможно проявление побочных эффектов, таких как повышение риска развития кровотечений, головные боли, тошнота и рвота, диспептические расстройства. Возможности применения этих соединений при других нозологиях до сих пор изучаются, и интерес к ним не угасает. В связи с этим изучаются и сравниваются источники получения омега-3 ПНЖК. Чаще всего можно встретить животные источники, но в качестве альтернативы рассматривают также растительные источники. Интерес исследователей привлекают различия растительных и животных омега-3 ПНЖК, а также возможности использования растительного сырья как источника полиненасыщенных жирных кислот. В связи с этим ведется поиск новых производящих растений. Традиционным источником омега-3 ПНЖК является льняное масло, в котором содержится наибольшее количество  $\alpha$ -линолевой кислоты. Однако интерес представляют также источники, содержащие эйкозапентаеновые, эйкозодиеновые и докозагексановые кислоты. Такими источниками могут выступать растения рода астрагал (астрагал солодколистный (*Astragalus glycyphyllus* L.)),

астрагал белостебельный (*Astragalus albicaulis* DS)), чернушка (чернушка полевая (*Nigella arvensis* L.), чернушка дамасская (*Nigella damascena* L.)), горчица (горчица сарепская (*Brassica juncea* (L.) Czerniak)), конопля (конопля посевная (*Cannabis sativa* L.)), моринга (моринга масличная (*Moringa oleifera* Lam.)) благодаря их комплексному составу. Кроме жирных кислот, масло семян этих растений также в своём составе имеет большое количество токоферолов, что имеет значение для разработки в дальнейшем лекарственных средств, содержащих омега-3 ПНЖК.

**Ключевые слова:** омега-3, перспективные растительные источники, механизмы действия, фармакологические эффекты.

### OMEGA-3 FATTY ACIDS: PROMISING PLANT SOURCES AND EFFECTS ON THE HUMAN BODY

Kuberskaya A.P., Podgurskaya V.V.  
Omsk State Medical University

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are essential for humans and their presence in the diet is essential. Eicosapentaenoic and docosahexanoic acids attract special attention. Omega-3 PUFAs are responsible for the formation of three types of enzymes in the body, the formation of some cell membranes, and also have a number of important pharmacological properties: anti-inflammatory, antioxidant, anticoagulation effect, help to reduce the viscosity of the membrane of cardiomyocytes, etc. Some researchers cite the mechanism of action of omega-3 PUFAs: inhibition of anti-inflammatory and activation of anti-inflammatory eicosanoids synthesis, reduction of platelet aggregation factor, tumor necrosis factor and interleukin-1 production, normalization of lipid metabolism. Currently, omega-3 PUFAs are used as a prophylactic in cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, thrombosis and other pathologies. At the same time, the use of omega-3 PUFAs may produce side effects such as increased risk of bleeding, headaches, nausea and vomiting, and dyspeptic disorders. The potential use of these compounds in other nosologies is still being studied, and interest in them is not waning. In this regard, sources of omega-3 PUFAs are being studied and compared. Animal sources are the most common, but plant sources are also being considered as alternatives. Researchers are interested in the differences between plant and animal omega-3 PUFAs, as well as in the possibilities of using plant sources as a source of polyunsaturated fatty acids. In this regard, new producing plants are being sought. The traditional source of omega-3 PUFAs is flaxseed oil, which contains the highest amount of  $\alpha$ -linolenic acid. However, sources containing eicosapentaenoic, eicosadienoic and docosahexanoic acids are also of interest. Such sources can be plants of the genus astragalus (*Astragalus glycyphylus* L.), *Astragalus albicaulis* DS), nigella (*Nigella arvensis* L.), nigella damascena L.), mustard (*Brassica juncea* (L.) Czerniak)), hemp (*Cannabis sativa* L.)), moringa (*Moringa oleifera* Lam.)) due to their complex composition. In addition to fatty acids, the seed oil of these plants also has a large amount of tocopherols, which is important for the further development of medicines containing omega-3 PUFAs.

**Keywords:** omega-3, promising plant sources, mechanisms of action, pharmacological effects.

Жирные кислоты являются основным компонентом липидов и различаются по длине своей углеводородной цепи и наличию двойных связей в молекуле. Таким образом, в первом случае выделяют короткоцепочечные, среднецепочечные и длинноцепочечные молекулы, а во втором – насыщенные,

и мононенасыщенные полиненасыщенные жирные кислоты: ди-, три-, тетра-, пента- и гексановые. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – это один из важных эссенциальных факторов питания для организма. Они задействованы в формировании биологических мембран

различных тканей и органов человека. Изучение их действия началось ещё в прошлом веке из-за их неоспоримого влияния на жизни людей.

Основная часть

Существует несколько классов ПНЖК. Они разделяются в зависимости от расположения первой двойной связи в молекуле. Выделяют, в соответствии с атомом углерода относительно метильного конца ПНЖК, 3, 6, 7 и 9 углероды и, соответственно, им были даны названия: омега-3, омега-6, омега-7 и омега-9. Синтез жирных кислот происходит во многих тканях и органах человека (клетки печени, кишечника и др.) благодаря удлинению углеводородной цепи. Затем цепь может подвергаться действию деструктаз, вследствие чего образуются мононенасыщенные жирные кислоты (например, кислоты семейства омега-9). Однако к эссенциальным и незаменимым кислотам, которые не синтезируются в организме человека можно отнести линолевою и  $\alpha$ -линолевою кислоту [6, 18]. Они поступают в организм с продуктами питания, витаминными комплексами.

Все ПНЖК семейства омега-6 относят к производным линолевой кислоты, а производные  $\alpha$ -линолевой кислоты – к семейству ПНЖК омега-3.

При поступлении в организм жирных кислот, в том числе и незаменимых, они подвергаются действию ферментов. Такие процессы приводят к образованию дополнительных ненасыщенных связей в молекуле жирной кислоты (десатурации) и удлинению самой углеводородной цепочки (элонгации). Ферменты, отвечающие за десатурацию и элонгацию называются согласно катализируемым процессам деструктазами и элонгазами. Они будут общими для представителей различных семейств жирных кислот, поэтому различные семейства будут за них конкурировать. По этой причине существуют различные диеты, с превалированием того или иного семейства. Такой способ позволяет с

уверенностью сказать о преимущественном образовании производных определенного семейства [6].

В дальнейшем будут рассмотрены частные случаи и особенности семейства омега-3. Интерес к этому семейству развивался с 1970-х годов, когда в результате исследования датские ученые открыли, что у людей больных ишемической болезнью сердца, у которых в рационе был высокий уровень ПНЖК омега-3, была значительно низкая смертность от острого инфаркта миокарда [19]. В дальнейшем изучение этого семейства продолжилось в различных областях.

В состав семейства омега-3 входят 11 ПНЖК. Незаменимыми можно назвать 3 из них:  $\alpha$ -линолевая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Эти кислоты не воспроизводятся в необходимом объеме. При этом их недостаток способен вызывать различные биохимические или физиологические нарушения [11].

В последующих исследованиях люди задавались вопросом о том, каким именно образом происходит действие омега-3 на организм. В результате были установлены следующие механизмы действия ПНЖК омега-3 [11]:

- подавление синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов второй серии, лейкотриенов четвертой серии) из арахидоновой кислоты;
- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов третьей серии, лейкотриенов пятой серии);
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1;
- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровеносных сосудов;
- нормализация липидного обмена: снижение уровня триглицеридов и ЛПОНП в плазме крови; подавление ТГ и

аполипротеина в печени; активизация выведения печенью и периферическими тканями из кровотока ЛПОНП; увеличение экскреции желчных кислот кишечником; повышение уровня ЛПВП. Кроме того, ПНЖК являются субстратом для следующих ферментов: циклооксигеназы, монооксигеназы и липооксигеназы, которые регулируют производство эйкозаноидов. Этот путь может также рассматриваться как один из возможных механизмов реализации противовоспалительного эффекта [12]. Благодаря перечисленным механизмам действия можно сделать вывод, что омега-3 ПНЖК влияют на многие биологические процессы. Поэтому выделяют следующие фармакологические эффекты [3, 5, 10, 15]:

- вазодилатирующий; увеличивает уровень содержания в крови оксида азота и снижает уровень эндотелина-1; управляет реакцией между сосудистой стенкой и кровью, что способствует поддержанию гемостатического гомостаза; управляет фагоцитарной функцией;
- антитромбогенный, формирует тромборезистентность сосудистой стенки;
- противовоспалительный: уменьшают активные процессы хронического неспецифического воспаления;
- улучшают инотропную функцию;
- уменьшают проаритмические нарушения в клетках миокарда, отсюда антиаритмический эффект;
- способствуют снижению вязкости мембраны кардиомиоцитов;
- увеличивают вариабельность сердечного ритма;
- антикоагуляционный;
- антиоксидантный;
- увеличивают вариабельность сердечного ритма;
- повышают активность всех встроенных в мембрану рецепторов, а также транспортных и сигнальных систем.

Кроме того, установлено, что омега-3 ПНЖК обладают антидепрессивным эффектом, хотя компонент, отвечающий за него, неизвестен [1].

Но так ли безвредны ПНЖК омега-3? Как показывают исследования, в терапевтических дозах они обладают высокой и, что немаловажно, доказанной эффективностью. Важным плюсом является также хорошая переносимость ПНЖК. По рекомендациям правительства Великобритании для здоровья взрослого населения в целом необходимо минимальное потребление 0,45 г эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот вместе в день. По рекомендациям ВОЗ рекомендация составила не менее 0,25 г тех же кислот в день. Также была установлена приблизительная дозировка для проявления противовоспалительной активности (фармакологический эффект). Оказалось, что, условно, потребляя от 1,35 г до 3, 5 г эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот вместе в день можно извлечь клиническую пользу из продуктов. Если оставлять потребление исключительно на натуральном питании, то рацион должен включать ежедневное потребление рыбы (если останавливаемся на животных источниках) не менее 1 раза в день [20]. В другом источнике говорится о том, что прием ПНЖК омега-3 более 3 г в сутки повышает риски развития кровотечений. Впрочем, серьезных кровотечений зарегистрировано не было. При приеме более указанного количества повышается риск возникновения геморрагического инсульта. Это возможно у народов Крайнего Севера (например, эскимосов) [17]. Небольшое расхождение в данных возможно из-за индивидуальных особенностей организма. Опасность приема ПНЖК может заключаться в передозировке этими веществами, которая проявляется гораздо тяжелее в отличие от их недостатка. Ситуацию с отравлениями может облегчить медленное накопление

омега-3 ПНЖК в организме. К отравлению обычно приводит длительный прием высоких доз омега-3 ПНЖК, а также их системное назначение в повышенных дозах. Основными симптомами отравления считаются: головные боли, тошнота и рвота, диспептические кишечные расстройства, боли в грудной клетке, обильная кровопотеря во время менструации у женщин. Стоит отметить, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта носят преходящий характер. Кроме того, если побочные эффекты связаны именно с приемом рыбы и/или рыбных продуктов, то подозрение также может упасть на их загрязнение потенциально опасными веществами [17].

Лабораторный контроль фармакотерапии препаратами омега-3 осуществляется по трем направлениям: определение фармакокинетических и фармакогенетических свойств препаратов, оценка эффективности и безопасности и лабораторный контроль, направленный на выявление нежелательных побочных реакций при назначении омега-3 ПНЖК.

В первом случае мы определяем концентрацию в крови, сывороточных

фосфолипидах, мембранах клеток. Также определяем фармакогенетические факторы. Последнее связано с тем, что ПНЖК играют важную роль в экспрессии генов.

Терапевтический лабораторный мониторинг позволяет повысить оптимизацию и индивидуализацию лечения пациента для получения наиболее эффективного и безопасного лечения.

Молекулярно-генетические методы используются для оценки генов семейства ядерных рецепторов. Гены семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), кодируют белки, которые имеют свойство специфически связываться с PPAR-чувствительными элементами промоторов генов жирового и углеводного метаболизма, и регулировать их транскрипцию [4].

Известно, что семейство ПНЖК омега-6 в основном растительного происхождения, а омега-3 встречается в рыбе, морепродуктах, яичном желтке. Однако в льняном масле омега-3 ПНЖК содержится в четыре раза больше, чем омега-6 [6, 9].

Таблица 1. Содержание ПНЖК омега-6 и омега-3 в различных продуктах питания

Продукты	Омега-6	Омега-3
Льняное масло	14	58
Соевое масло	50	7
Подсолнечное масло	65	0
Кукурузное масло	59	0
Оливковое масло	8	0
Макрель (г/100 г продукта)	≈1,0	2,6
Тунец (г/100 г продукта)	≈1,0	1,5
Яичный желток (г/100 г продукта)	0,1	0,05

Также существует мнение о том, что источником омега-3, полученных от рыб и морских животных, являются все-таки морские растения в холодных морях, которыми те питаются. Авторы исследований говорят нам о том, что биологические мембраны морских обитателей функционируют благодаря преобладанию в их составе ПНЖК семейства омега-3 [9].

Существует исследование, в котором авторы проводили сравнение омега-3 ПНЖК растительного (льняное масло) и животного (печень трески, рыбий жир) происхождения. Согласно этому исследованию, льняное масло (*Linum usitatissimum* L., сем. Linaceae) не настолько активно по сравнению с рыбьим жиром, а также отличалось по некоторым свойствам [5]. Несмотря на довольно сильную антитромботическую активность и снижение уровня триацилглицерола, омега-3 животного происхождения свойственно повышать уровень холестерина. В то время как ПНЖК растительного происхождения снижают уровень холестерина в плазме крови. Авторы исследования также отметили, что длинноцепочечные жирные кислоты омега-3 примерно в два раза эффективнее  $\alpha$ -линолевой кислоты в поддержании нормальных концентраций ПНЖК в эритроцитах и липидах плазмы крови. Однако стоит отметить, что объектами сравнения были ПНЖК омега-3 животного происхождения омега-3 растительного происхождения в комбинации с животным происхождением [5].

Отдельно следует выделить некоторые недостатки омега-3 животного происхождения. Жирные кислоты омега-3, полученные из рыб, являются неустойчивыми. Они легко поддаются окислению и повреждению со стороны различных веществ. Поэтому продукты должны быть свежими и желательнее не выращенными на фермах, чтобы организмом могли быть получены ПНЖК омега-3. Выращенная на фермах рыба не может поедать морские

водоросли, а следовательно, не может синтезировать необходимые кислоты [16].

В результате было доказано, что, несмотря на свою схожесть по действию на организм, льняное масло и рыбий жир не могут быть адекватной заменой друг другу. Они не могут быть эквиваленты друг другу, так как имеют в своем составе разные омега-3 жирные кислоты. Впрочем, ПНЖК льняного масла имеет богатый полезными элементами состав. Наличие в своем составе 73% ПНЖК (что в два раза больше, чем в рыбьем жире) не может позволить нам относиться к льняному маслу исключительно как к источнику  $\alpha$ -линолевой кислоты. В состав масла входят так называемые минорные компоненты: токоферолы, фосфатидилхинолины и другие. Наличие этих компонентов можно причислить к преимуществам льняного масла над рыбьим жиром. Они позволяют решить проблему недостаточности витамина E [5].

$\alpha$ -линолевая кислота сама по себе практически не используется в организме. Для нашего организма более интересны продукты её синтеза: эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Проблема заключается в том, что этих продуктов очень мало. В какой-то мере эта ситуация нивелируется присутствием витамина E. Токоферол помогает синтезу продуктов из  $\alpha$ -линоленовой кислоты, а также он замедляет процессы их окисления.

Преимуществом ПНЖК омега-3 растительного происхождения можно считать их меньшую неустойчивость к воздействию веществ по сравнению с животными. Более того в составе первых имеются естественные антиоксиданты (токоферолы) [16].

Все вышеперечисленное позволяет утверждать, что несмотря на несопоставимость растительных и животных ПНЖК, растительные источники по-своему уникальны. Они могут служить уникальным источником природных биологически

активных веществ. Что, впрочем, также требует дальнейшего изучения.

В последние годы повышается интерес исследователей к свойствам масла из семян чиа. Так, Козловой Е. В. с соавт. был поставлен эксперимент на лабораторных мышах, в котором проверялось влияние этих масел на повышение силовой и мышечной выносливости. Результаты по итогу оказались примерно равны. Они повышают силовую и мышечную выносливость [7].

Семена чиа (*Salvia hispanica* L. или chia) также могут служить источником ПНЖК омега-3 и омега-6. Это растение принадлежит к семейству Lamiaceae, произрастает в Мексике и Гватемале. Семена имеют широкий химический состав, что также делает их привлекательными для дальнейшего изучения и возможного внедрения в медицинскую практику. К этим веществам относятся антиоксиданты (хлорогеновая кислота, кофеиновая кислота, кверцетин, кемпферол, фенольный гликозид-Q и K), витамины и минералы. Количество ПНЖК омега-3, согласно исследованию, составляет: линолевой кислоты – 20,40%, α-линолевой кислоты – 68,52%, докозагексановой кислоты – 0,05% [12]. На данный момент семена чиа широко применяются на территории России в качестве добавки к пище в составе кисломолочных продуктов, быстрых завтраков, хлебобулочных изделий, а также самостоятельно. Этот способ распространения можно назвать реализацией функциональных продуктов питания богатых омега-3 ненасыщенными кислотами [2].

К лекарственному сырью, содержащему омега-3 ПНЖК, относятся растения рода *Astragalus*. Его представители до сих пор изучаются.

Астрагал солодколистный (*Astragalus glycyphyllus* L.) – многолетнее растение высотой от 80 до 100 см. Произрастает в европейской части России, исключая Крайний Север, а также на Кавказе и в Западной Сибири. Растение применяется

в народной медицине различных стран (Китай, Индия, Монголия, Тибет). На востоке лекарственные средства, приготовленные из Астрагала сладколистного, довольно популярно и считается элитным лекарственным средством [13].

В результате исследования было установлено, что данный вид астрагала содержит 19 соединений жирно-кислотного состава. Позднякова Т. А. с соавт. собрали полную классификацию по насыщенности этих кислот. Среди насыщенных преобладает пальмитиновая кислота, мононенасыщенных – олеиновая, полиненасыщенных – линолевая и линоленовая 1069,97 мг/кг и 2713,76 мг/кг, соответственно (в пересчете на проценты от кг: 0,11% и 0,27%). Также было обнаружено 10 соединений из группы органических кислот. Среди них преобладают лимонная и малоновая кислоты. Анализ проводился при помощи масс-спектрофотометра и ГЖХ [13].

Ещё один перспективный источник омега-3 ПНЖК рода астрагал – астрагал белостебельный (*Astragalus albicaulis* DS) – полукустарник с древесневеющими у основания двухлетними ветвями. Распространен в тех же местах, что и астрагал сладколистный. Однако ареал его сужен почвенным фактором. Произрастает на мелах, меловых сосняках.

Химический состав этого растения изучен недостаточно. Исследованиями установлено, что в его жирно-кислотный состав входят 17 соединениями. По основным представителям состава они схожи с астрагалом солодколистным. Важным отличием будет их количество. В данном случае соотношение линолевой и линоленовой кислот примерно 1:3 (888,75 мг/кг (0,09%) и 3036 мг/кг (0,3%) соответственно). Из-за чего предполагается дальнейшее исследование этого вида как возможного сырья для получения ПНЖК омега-3 [14].

Источником омега-3 ПНЖК может служить и миндальное масло. Его широко применяют в косметологии для омолаживания или поддержания здоровой кожи. В медицине миндальное масло могут применять для уменьшения послеоперационного рубца, в качестве фитотерапевтического метода для лечения депрессии. В Азии издавна миндальное масло использовали для улучшения памяти и работы мозга.

Исследуя химический состав миндального масла, ученые обнаружили, что большая его часть (85%) состоит из моноглицеридов олеиновой кислоты. Далее по убыванию 12% приходится на триглицериды линолевой кислоты, а предельных кислот в пределах 3%. Помимо перечисленного в его составе также были обнаружены витамины группы В, цинк,  $\alpha$ -токоферол, сквален,  $\beta$ -зооастерол [1].

В растениях рода чернушка (*Nigella*) широко распространенное растение (Юго-Западная, Средняя, Центральная Азия; Кавказ, Крым, Ближний Восток). Это однолетнее растение высотой 20-50 см. Чаще всего чернушку используют как декоративное растение.

Авторы исследовали виды чернушка полевая (*N. arvensis* L.) и чернушка дамасская (*N. damascena* L.) и установили, что их семена на 30-40% состоят из жирного масла. В общем по составу они включают в себя терпены и токоферол, а также горькие вещества и гликозиды, 0,5-1,5% эфирного масла. Особенностью является то, что ч. дамасская включает в себя 0,3% алкалоида дамасценина. Также было установлено, что ч. посевная имеет довольно богатый липидный состав – 36 соединений. В составе этих веществ есть ПНЖК семейства омега-3: линоленовая кислота (32,53%), эйкозодиеновая кислота (6,24%). Также были обнаружены и представители мононенасыщенных и насыщенных кислот (32,03% в сумме). Стоит отметить, что остальной состав изучен недостаточно. Количество ПНЖК в ч. дамасской меньше, чем в другом ее

ранее описанном виде (24,26% и 5,27% соответственно). Также было отмечено, что антиоксидантная активность ПНЖК во многом зависит от региона произрастания и может составлять от 0,3 мг/г до 1,3 мг/г [8].

Горчица относится к семейству Brassicaceae и ценится за свои пряные и острые сушеные семена. Некоторые из хорошо известных видов горчицы включают черную горчицу – *Brassica nigra* (L.) W. D. J. Koch; коричневую горчицу – *Brassica juncea* (L.) Czerniak; *Brassica rugosa* Hort., *Sinapis juncea* L. и *Brassica hirta* Moench. Некоторые растения горчицы, такие как *B. alba* и *B. juncea*, также используются традиционными целителями в качестве фитотерапии для лечения артрита, простуды, кашля, боли в горле, мышечных болей и диабета.

В семенах горчицы (*B. juncea* (L.) Czerniak) в нескольких исследованиях была обнаружена линоленовая кислота и выделена в значительном количестве (16,05% от общего количества жирных кислот). В другом исследовании также сообщалось о трансгенной выработке эйкозапентаеновой кислоты в семенах *B. juncea*. Уровень эйкозапентаеновой кислоты составлял до 15% от общего количества жирных кислот семян.

Эти исследования показывают, что семена горчицы потенциально могут быть использованы в качестве природных источников омега-3 жирных кислот. Горчица также может быть генетически модифицирована для увеличения естественного производства соединений омега-3, обеспечивая тем самым широкий спектр биологических применений [22].

ПНЖК омега-3 были также обнаружены в растениях семейства Moringaceae. Наиболее известен вид *Moringa oleifera* Lam. Это растение произрастает в Гималаях, от Пакистана до Северной Индии. А также оно легко адаптируется к различным климатическим условиям.

Химический состав *M. oleifera* представлен олеиновой и линолевой кислотой, токоферолами,



пальмитолеиновой, миристиновой, арахидиновой, стеариновой, линолевой кислотой. Количество ненасыщенных жирных кислот составляет около 76%. Семена *M. oleifera* также богаты витаминами: провитамин А – 2,04%, тиамин – 0,94%. Семена растения также содержат калий, фосфор, натрий, цинк, магний и кальций [23].

Конопля (*Cannabis sativa* L.) – травянистое анемофильное растение, относящееся к семейству Cannabinaceae.

Масло семян конопли является исключительно богатым источником ненасыщенных жирных кислот линолевой кислоты и α-линоленовой кислоты. Приблизительное соотношение 3:1, то есть 56,24% и 15,95% соответственно [21].

В таблице 2 приведена обобщающая информация по традиционным и потенциально новым растительным источникам омега-3 ПНЖК

Таблица 2. Сравнение известных и потенциальных растительных источников омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Источник	Производящее растение	Состав омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в %
Льняное масло	Лён посевной ( <i>L. usitatissimum</i> L.)	α-линолевая кислота – 75%
Масло чиа	Шалфей испанский ( <i>S. hispanica</i> L.)	Линолевая кислота – 20,40%; α-линолевая кислота – 68,52%; докозагексаеновая кислота – 0,05%
Масло астрагала	Астрагал солодколистный ( <i>A. glycyphyllus</i> L.)	Линолевая кислота – 0,11%; α-линолевая кислота – 0,27%
	Астрагал белостебельный ( <i>A. albicaulis</i> DS)	Линолевая кислота – 0,09%; α-линолевая кислота – 0,3%
Масло чернушки	Чернушка дамасская ( <i>N. damascene</i> L.)	Линолевая кислота – 24,26%; эйкозодиеновая кислота – 5,27%
	Чернушка посевная ( <i>N. arvensis</i> L.)	Линолевая кислота – 32,53%; эйкозодиеновая кислота – 6,24%
Масло горчицы	Горчица сарепская ( <i>B. juncea</i> L.)	Линолевая кислота – 16,05%; эйкозапентаеновая кислота – 15%
Масло конопли	Конопля посевная ( <i>C. sativa</i> L.)	Линолевая кислота – 56,24%; α-линолевая кислота – 15,95%
Масло моринги	Моринга масличная ( <i>M. oleifera</i> Lam.)	Сумма полиненасыщенных жирных кислот – 76%

Согласно изученным данным, наибольшее количество  $\alpha$ -линолевой кислоты содержится в льняном масле. Однако интерес представляют также источники, содержащие эйкозапентаеновые, эйкозодиеновые и докозагексаеновые кислоты, которые имеют бóльшую физиологическую активность.

#### Заключение

Таким образом, омега-3 ПНЖК животного происхождения пусть и являются более эффективными, но они также в большей степени подвержены действию факторов окружающей среды. Более того, не всегда могут быть получены из пищевых продуктов (рыба,

выращенная на ферме). Поэтому ПНЖК, полученные из растительных источников, пусть и иные по составу, но более стойки к действию окружающей среды.

Новыми растительными источниками омега-3 ПНЖК могут выступать растения рода астрагал, чернушка, горчица, конопля, моринга благодаря их комплексному жирно-кислотному составу. Эти растения также в своём составе имеют и токоферолы, которые способствуют ускорению метаболизма ПНЖК в организме, что имеет значение для разработки в дальнейшем лекарственных средств, содержащих омега-3 ПНЖК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bogatova I.D. Historical experience and the prospect of using the almond oil in medicine and pharmacy (oleum Amygdalarum). Nauchnyje issledovanija vysshej shkoly. 2020:179-182. Russian (Богатова И.Д. Исторический опыт и перспективы использования миндального масла в фармации и медицине (oleum Amygdalarum). Научные исследования Высшей Школы. 2020:179-182).
2. Buts A.A., Tereshina A.S. The use of omega-3 omega-6 in order to improve the physico-chemical composition of oils. Voprosy ustojchivogo razvitija obshhestva. 2022;7:1247-1250. Russian (Буц А.А., Терешина А.С. Применение омега-3 омега-6 в целях улучшения физико-химического состава масел. Вопросы устойчивого развития общества. 2022;7:1247-1250).
3. Bychkov E.S. The role of docosahexaenoic acid (DHA) as the most important representative of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Aktual'nye problemy sovremennoj mediciny i farmacii-2021. 2021:116. Russian (Бычков Е.С. Роль докозагексаеновой кислоты (ДГК), как важнейшего представителя омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2021. 2021:116).
4. Gaikovaya L.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: laboratory methods in assessment of their multifactor effects. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2010;8(4):3-14. Russian (Гайковая Л.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: лабораторные методы в оценке их многофакторного действия. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010;8(4):3-14).
5. Ipatova O.M., Prosorovskaya N.N., Baranova V.S., Guseva D.A. Biological effects of flaxseed oil as the

- source of alpha-linolenic acid omega-3. Biomeditsinskaya Khimiya. 2004;50(1):25-43. Russian (Ипатова О.М., Прозоровская Н.Н., Баранова В.С., Гусева Д.А. Биологическая активность льняного масла как источника омега-3 альфа-линоленовой кислоты. Биомедицинская химия. 2004;50(1):25-43).
6. Kon' I.Ya, Shilina N.M., Volfson S.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of diseases in children and adults. Lechaschi Vrach. 2006;4:55-60. Russian (Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых. Лечащий врач. 2006;4:55-60).
7. Kozlova E.V., Miroshnichenko L.A., Nikolaevsky V.A. Comparative evaluation of the effect of chia seed oil and linseed oil on the resistance of laboratory mice to physical activity. Modern Pharmacy: Problems and Prospects of Development. 2015:415-418. Russian (Козлова Е.В., Мирошниченко Л.А., Николаевский В.А. Сравнительная оценка влияния масла из семян чиа и льняного масла на устойчивость лабораторных мышей к физическим нагрузкам. Современная фармация: проблемы и перспективы развития. 2015:415-418).
8. Managorova A.A. Analysis of the macro- and microelement composition of seeds of plants of the genus Nigella and prospects for application in food production. Luchshaja studencheskaja stat'ja 2021. 2021:37-41. Russian (Манаторова А.А. Анализ макро- и микроэлементарного состава семян растений рода чернушка (Nigella) и перспективы применения в производстве пищевых продуктов. Лучшая студенческая статья 2021. 2021:37-41).
9. Mazur N.A. Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids: Profs of Benefit and Perspectives of Application. Kardiologija. 2012;52(4):80-84.

Russian (Мазур Н.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: доказательства пользы и перспективы их применения. Кардиология. 2012;52(4):80-84).

10. Mekhtikhanov S.D., Babaeva D.P., Nagiev E.R. Polyunsaturated fatty acids of the W-3 series and their use as medicines in medicine and pharmacy. Vestnik Dagestanskoy Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii № 2. 2015;2:62. Russian (Мехтиханов С.Д., Бабаева Д.П., Нагиев Э.Р. Полиненасыщенные жирные кислоты W-3 ряда и их использование как лекарственных средств в медицине и фармации. Вестник Дагестанской Государственной Медицинской Академии № 2. 2015;2:62).

11. Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. Role of omega-3 unsaturated acids in prevention and treatment of different diseases (part 1). Lechaschi Vrach. 2018;(7):63. Russian (Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний. Лечащий врач. 2018;(7):63).

12. Popova A.V. Chia seeds as a source of essential polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-3. Vysokie tehnologii i innovacii v nauke. 2019:41-45. Russian (Попова А.В. Семена чиа, как источник незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (пнжк) омега-3. Высокие технологии и инновации в науке. 2019:41-45).

13. Pozdnyakova T.A., Bubenchikov R.A. Astragalus glycyphyllus L. fatty and organic acids. Permskij medicinskij zhurnal. 2017;1:90-94. Russian (Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Жирные и органические кислоты астрагала солодколистного (*Astragalus glycyphyllus* L.). Пермский медицинский журнал. 2017;1:90-94).

14. Pozdnyakova T.A., Bubenchikov R.A. Study of fatty and organic acids of *Astragalus abicaulis* DC. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija. 2017;3:106-109. Russian (Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Изучение жирных и органических кислот травы астрагала белостебельного. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017;3:106-109).

15. Pristrom M.S., Semenkov I.I., Olikhver Yu.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: mechanisms of action, evidence of benefit and new prospects for clinical applications. Medicinskie novosti. 2017;3:13-16. Russian (Пристром М.С., Семенов И.И., Олихвер Ю.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия,

доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике. Медицинские новости. 2017;3:13-16).

16. Ruzanova A.D. The role of polyunsaturated fatty acids in human nutrition. Studencheskaja nauka-vzgljad v budushhee. 2021:418-422. Russian (Рузанова А.Д. Роль полиненасыщенных жирных кислот в питании человека. Студенческая наука-взгляд в будущее. 2021:418-422).

17. Sin'kova M.N., Isakov L.K. The role of omega-3 unsaturated acids in the prevention and treatment of various diseases. Lechaschi Vrach. 2018;(8):56. Russian (Синькова М.Н., Исаков Л.К. Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний. Лечащий Врач. 2018;(8):56).

18. Zaynullina N.V. Development of functional meat products enriched with polyunsaturated (omega-3 and omega-6) fatty acids. Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya tehnologii proizvodstva i pererabotki produkcii sel'skogo hozjajstva. 2018;20:240-243. Russian (Зайнуллина Н.В. Создание функциональных мясных продуктов, обогащенных полиненасыщенными (омега-3 и омега-6) жирными кислотами. Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. 2018;20:240-243).

19. Zhukov A.Yu., Vorslov L.O., Davidyan O.V. Omega-3 index: a modern look and place in clinical practice. Voprosy dietologii. 2017;7(2):69-74. Russian (Жуков А.Ю., Ворслов Л.О., Давидян О.В. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике. Вопросы диетологии. 2017;7(2):69-74). doi: 10.20953/2224-5448-2017-2-69-74.

20. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? British journal of clinical pharmacology. 2013;75(3):645-662. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.

21. Callaway J.C., Tennilä T., Pate D.W. Occurrence of "omega-3" stearidonic acid (cis-6, 9, 12, 15-octadecatetraenoic acid) in hemp (*Cannabis sativa* L.) seed. J Int Hemp Assoc. 1997;3:61-63.

22. Das G., Tantengco O.A.G., Tundia R. et al. Glucosinolates and Omega-3 Fatty Acids from Mustard Seeds: Phytochemistry and Pharmacology. Plants. 2022;11(17):2290. doi: 10.3390/plants11172290.

23. Mersin B., Saltan Işcan G. Moringa oleifera'nin etkinlik ve güvenliği. J. Fac. Pharm. Ankara. 2022;46(2):487-504. doi: 10.33483/jfpa.1021227.