



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
ФМБА РОССИИ

ISSN 2782-6430

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

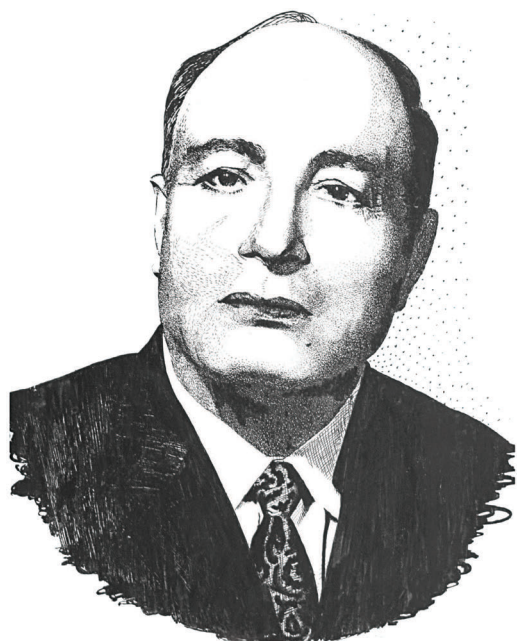
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

2024

№4



А.И. Бурназян — последователь Н.А. Семашко (к 150-летию Н.А. Семашко)



Николай Александрович Семашко
(14 [26]сентября 1874 — 18 мая 1949 г.) —
*советский партийный и государственный деятель,
врач, один из организаторов системы
здравоохранения в СССР
(часто называемой моделью или системой Семашко).
Академик АМН СССР (1944) и АПН РСФСР (1945)*

Николай Александрович Семашко — первый народный комиссар здравоохранения Советского Союза, руководивший наркоматом с 1918 по 1930 годы. В стране, погружённой в кровавую гражданскую войну, голод и разруху, строились новые поликлиники и больницы. Появилась станция службы скорой медицинской помощи в Москве, улучшилось снабжение медикаментами, принимались экстренные меры по профилактике распространения инфекционных заболеваний. В городах, деревнях, в частях Красной армии проводилась массовая вакцинация.

После гражданской войны Народный комитет здравоохранения под руководством Н.А. Семашко занялся восстановлением и расширением медицинской инфраструктуры, здоровьем населения. Благодаря наркому, в советской России появились туберкулёзные и венерические диспансеры, занимавшиеся не только лечением, но и профилактикой болезней. Также Н.А. Семашко стал инициатором создания сети диспансеров по борьбе с профессиональными заболеваниями, по его личному указанию стало проводиться медицинское обследование рабочих на вредных производствах. Открывались санатории и дома отдыха для трудящихся.

Последователем Н.А. Семашко по праву можно считать Аветика Игнатьевича Бурназяна, военного врача, организатора «атомного здравоохранения».

В январе 1939 года А.И. Бурназян занимал высокий пост Начальника санитарного отдела 40-й армии. В 1940-м — Начальник санитарной службы 15-й армии, участвовал в боях с белополяками в районе д. Дятлово, в Финской кампании 1939-го года. В эти годы Аветик Игнатьевич, как руководитель, впервые решал задачи по организации специализированной медицинской помощи, когда активно применялись на практике единые принципы лечения ран, формировалось единое понимание «раневого процесса». Большая работа проводилась по организации службы крови. Под его редакцией издана книга «Военно-полевая хирургия», опубликованы три его статьи по организации и тактике санитарной службы. Научные разработки А.И. Бурназяна получили серьёзное практическое применение.

В годы Великой Отечественной войны А.И. Бурназян — начальник санитарной службы Южного, затем Калининского, Прибалтийского фронтов, в июне 1945 года назначен начальником Санитарного управления Дальневосточного фронта.

Большое внимание Аветик Игнатьевич уделял первичной сортировке раненых при их огромном количестве (принцип, заложенный великим Пироговым Н.И.), дальнейшей их эвакуации, оказанию специализированной помощи раненым, созданию передвижных станций переливания крови в прифронтовой зоне, профилактике инфекций.

А.И. Бурназян активно внедрял на практику принципы лечения ран хирурга Николая Еланского, его методику переливания крови. Известно, что в ходе войны раненые часто погибали от заражения крови. В СССР начинаются разработки по производству пенициллина. Аветик Игнатьевич принимал в этом процессе непосредственное участие. Работая в тесном контакте с З.В.Ермольевой, уже в 1942 году на Калининском фронте он организовал конференцию по пенициллину и требовал активно применять его во время лечения.

А.И. Бурназян вместе с известным эпидемиологом М.К. Кронтовской организовали массовую вакцинацию против сыпного тифа. С улучшением проходимости дорог



*А.И.Бурназян с профессором Кронтовской.
Апрель, 1944 год*

Продолжение см. на странице 3 обложки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

2024. № 4

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации.
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: **Самойлов Александр Сергеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: **Олесева Валентина Николаевна** – д.м.н., профессор;
Научный редактор: **Праскурничий Евгений Аркадьевич** – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Азимова Ю.Э. – д.м.н., ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
Астрелина Т.А. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Ахаладзе Г.Г. – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.
Восканян С.Э. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Дубров В.Э. – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
Ефанов М.Г. – д.м.н., профессор, МНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Журавель С.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Ионова Е.А. – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Казаков В.Ф. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Колбахова С.Н. – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Петинати Н.А. – к.м.н., ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ.
Попугаев К.А. – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Рогачева Е.Р. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Рылова Н.В. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Серета А.П. – д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.
Синкин М.В. – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Хабарина Н.В. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шахнович П.Г. – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.
Шейх Ж.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim) – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).
Дидковский Николай Антонович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.
Киочи Такаори (Kioichi Takaoiri) – MD, PhD, FACS, FMS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).
Котельников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.
Кульчицкая Детелина Борисова – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

Никола Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.
Ридэн Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.
Стоянович Людмила – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).
Федорова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Фехсе Борис – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Журнал входит в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, индексируется в РИНЦ

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 29.11.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.75 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2024. № 4

Frequency of publication: four issues per year

Founder & publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.
Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;**Deputy Editor-in-Chief:** *Olesova V.N.* – Dr. Sci. Med., Prof.;**Deputy Editor-in-Chief for Science:** *Praskurnichiy E.A.* – Dr. Sc. (Med.), Prof..Editorial Board https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Azimova Ju. Ed.** –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

Astrelina T.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Ahaladze G.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Moscow, Russia.

Voskanyan S.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Dubrov V.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

Efanov M.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Zhuravel' S.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Ionova E.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kazakov V.F. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kolbahova S.N. –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Petinati N.A. –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

Popugaev K.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Rogacheva E.R. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Rylova N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sereda A.P. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

Sinkin M.V. –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Shakhovich P.G. –

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sheikh Zh.V. –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation.

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.Editorial Council https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Jaber Ibrahim** –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

Didkovskiy Nikolay Antonovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the FMBA of Russia

Kioichi Takaori –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

Kotelnikov Gennady Petrovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

Kulchitskaya Detelina Borisovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikoda Vladimir Vladimirovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Riden Tatyana Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

Stoyanovich Lyudmila –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

Fedorova Nataliya Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fehse Boris –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
 All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
 Reviews of articles are presented on the NDЛ website: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru
 Requirements: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rdcm@mail.ruThe journal website: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 29.11.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 8.75 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА	5	Микробиота кишечника и здоровье спортсменов <i>Самойлов А.С., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Лизунов В.Ю.</i>
	11	Динамика вариабельности сердечного ритма после силовых тренировок с ограничением кровотока у лиц с метаболическим синдромом <i>Сверчков В.В., Быков Е.В.</i>
ОНКОЛОГИЯ	23	Клинический случай химиотерапевтического лечения с учетом индекса коморбидности, пожилого пациента с метастатическим колоректальным раком, ассоциированным с мутацией гена KRAS <i>Русайкина Ю.С., Завьялов А.А.</i>
	34	Применение препарата Венетоклакс в терапии у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением В-клеточных лимфом (опыт ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ) <i>Бутаев Л.С., Олейник Ю.А., Жеребцова В.А., Булусов М.П., Субора А.Ю., Сухарева А.М., Урнова Е.С., Кисиличина Д.Г., Птушкин В.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С.</i>
ХИРУРГИЯ	38	Применение амниотической оболочки для минимизации патологического рубцевания в хирургии невротизации нервов <i>Цымбал И.В., Семенов М.С., Брунчуков В.А., Дубова Е.А., Степанян Г.Г., Лепсверидзе Л.Т., Лищук С.В., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Серова О.Ф., Самойлов А.С., Паринов О.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	43	Транслокации хромосом в лимфоцитах пациентки в отдалённые сроки после аварийного локального облучения <i>Нугис В.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Галстян И.А., Ломоносова Е.Е.</i>
	50	Клиническое наблюдение местного лучевого поражения тяжелой и крайне тяжелой степени большой площади с неблагоприятным течением раневого процесса <i>Галстян И.А., Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Соловьев В.Ю.</i>
	57	Результаты длительного медицинского наблюдения непосредственных участников аварии на ЧАЭС в Российской Федерации <i>Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Каширина О.Г., Кончаловский М.В., Лизунов В.Ю., Метляева Н.А., Нугис В.Ю., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Соловьев В.Ю., Лащенкова Т.Н.</i>
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	63	Приём формирования у обучающихся электрокардиографии компетенции в пространственном распространении электрических явлений в сердце и в локализации поражений миокарда <i>Посохов И.Н.</i>
СТОМАТОЛОГИЯ	73	Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов метрогил и аикар в экспериментальной модели пародонтита <i>Абдуллаева А.И., Олесова В.Н., Акопов Д.Ю., Абдуллаев С.А.</i>

CONTENTS

RESTORATIVE MEDICINE	5	Gut Microbiota and Athletes' Health <i>Samoylov A.S., Rylova N.V., Zholinskiy A.V., Lizunov V.U.</i>
	11	Heart Rate Variability Dynamics after Resistance Training with Blood Flow Restriction in Individuals with Metabolic Syndrome <i>Sverchkov V.V., Bykov E.V.</i>
ONCOLOGY	23	Clinical Case of Metastatic Colorectal Cancer Associated with A Mutation of the Kras Gene in an Elderly Patient, Taking into Account the Comorbidity Index <i>Rusayaykina Y.S., Zavalov A.A. A.</i>
	34	Use of Venetoclax in the Therapy of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas (Experience of the s.p. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center) <i>Butaev L.S., Oleynik Yu.A., Bulusov M.P., Subora A.Yu., IZherebtsova V.A., Sukhareva A.M., Urnova E.S., Kisilichina D.G., Ptushkin V.V., Astrelina T.A., Samoilov A.S.</i>
SURGERY	38	The Usage of an Amniotic Membrane to Minimize Pathological Scarring in Nerve Neurotization Surgery <i>Tsymbal I.V., Semenov M.S., Brunchukov V.A., Dubova E.A., Stepanyan G.G., Lepsveridze L.T., Lischuk S.V., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Serova O.F., Samoilov A.S., Parinov O.V.</i>
RADIATION MEDICINE	43	Chromosomal Translocations in Patient's Lymphocytes in the Long Term after Accidental Local Irradiation <i>Nugis V.Yu., Astrelina T.A., Nikitina V.A., Kozlova M.G., Galstyan I.A., E.E. Lomonosova E.E.</i>
	50	Clinical Observation of Local Radiation Injury of Severe and Extremely Severe Degree Over a Large Area with Unfavorable Course of the Wound Process <i>Galstian I.A., Metlyaeva N.A., Bushmanov A.Yu., Nugis V.Yu., Torubarov F.S., Shcherbatykh O.V., Yunanova L.A.</i>
	57	Results of Long-Term Medical Observation of Direct Participants of the Accident at the Chernobyl Npp in the Russian Federation <i>Bushmanov A.Yu., Galstian I.A., Kashirina O.G., Konchalovsky M.V., Lisunov V.Yu., Metlyaeva N.A., Nugis V.Yu., Shcherbatykh O.V., Yunanova L.A., Soloviev V.Yu., Laschenova T.N.</i>
INTERNAL DISEASES	63	Method of Training for the Development of Competencies in the Spatial Distribution of Electrical Phenomena in the Heart and Localization of Myocardial Lesions <i>Posokhov I.N.</i>
DENTISTRY	73	Correction of Mitochondrial Dysfuction with Combined Use of the Drugs Metrogyl and Aicar in an Experimental Model of Periodontitis <i>Abdullaeva A.I., Olesova V.N., Akopov D.Yu., Abdullaev S.A.</i>

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-05-12

А.С. Самойлов¹, Н.В. Рылова^{1,2}, А.В. Жолинский², В.Ю. Лизунов¹**МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЗДОРОВЬЕ СПОРТСМЕНОВ**¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Рылова Наталья Викторовна: rilovanv@mail.ru

Резюме

Цель: Обобщение современных данных мировой литературы о влиянии микробиоты кишечника на здоровье атлетов. **Материал и методы:** Выполнен анализ данных отечественной и зарубежной литературы о влиянии микробиоты кишечника на здоровье спортсменов. Поиск проводился с использованием электронных баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, PubMed и Google Академия за период с 2012 г. по 2024 г. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «спортсмены», «микробиота кишечника», «бутират».

Результаты: Микробиота – это ключевой фактор в поддержании гомеостаза организма человека. Она выполняет ряд значимых функций: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое. Кроме того, бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, тестостерон.

В свете последних данных представляется, что модификация кишечной микробиоты может оказать благотворное влияние на организм человека, что приведет к улучшению спортивных результатов. Модуляция иммунного ответа, окислительного стресса, метаболических процессов и биодоступности питательных веществ считаются основными механизмами, с помощью которых микробиота влияет на тренировочную адаптацию. Микробиом оказывает воздействие на синтез мышечного белка, биогенез и функцию митохондрий, а также на накопление мышечного гликогена.

Заключение: На данный момент необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи «микробиом-мышцы».

Ключевые слова: спортсмены, микробиота кишечника, бутират

Для цитирования: Самойлов А.С., Рылова Н.В., Жолинский А.В., Лизунов В.Ю. Микробиота кишечника и здоровье спортсменов // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 05–12. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-05-12

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-05-12

A.S. Samoylov¹, N.V. Rylova^{1,2}, A.V. Zholinskiy², V.U. Lizunov^{2,1}**Gut Microbiota and Athletes' Health**¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Federal scientific and clinical center for sports medicine and rehabilitation of the FMBA of Russia, Moscow

Contact person: Rylova Natal'ya Victorovna: rilovanv@mail.ru

Abstract

Purpose: A synthesis of world literature on actual knowledge of intestine microbiota influence on athletes' health.

Methods and materials: National and foreign literature on actual knowledge of intestine microbiota influence on athletes' health was analyzed. MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, PubMed data Google Academy data bases were used for searching the literature for the period from 2012 to 2024. The following key words and their combinations were applied for search: "athletes", "gut microbiota", "butyrate".

Results: A microbiota is a key factor of human organism homeostasis maintenance. It provides next functions: energy metabolism, maturation and maintenance of immune system, synthesis of vitamins, regulation of bile acids reabsorption in intestine and lots of other functions. Furthermore, bacteria produce some human hormones analogues: serotonin, histamine, dopamine, norepinephrine, testosterone.

According to the recent information, intestine microbiota modification could provide a beneficial influence on human organism that cause a sport results improvement. Modulation of immune response, oxidative stress, metabolic processes and nutrients bioavailability is a general mechanism of microbiota influence on training adaptation. Microbiome affects the muscular protein synthesis, biogenesis and function of mitochondria and the muscular glycogen accumulation.

Conclusion: Currently there is a necessity of further investigations of "microbiome-muscles" relationship.

Keywords: athletes, intestinal microbiota, butyrate

For citation: Samoylov AS, Rylova NV, Zholinskiy AV, Lizunov VU. Gut Microbiota and Athletes' Health s A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:05-12. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-05-12

Не отсутствие микробов определяет здоровье, а их разнообразие и устойчивость

Введение

Микробиота – это ключевой фактор в поддержании гомеостаза организма человека. Она выполняет ряд значимых функций: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое [1-3]. Кроме того, бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, тестостерон. Оказывая влияние на стенку кишечника, эти вещества, попадая в кровоток, воздействуют на наш мозг, формируя привычки, вкусовые пристрастия и даже поведение. Концепция оси «кишечник – головной мозг – кишечник» стала парадигмой. Некоторые авторы продлевают эту ось, добавляя в нее взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой: «кишечник – головной мозг – иммунная система – микробиота». Представлен анализ характеристик микробиоты с рисками развития метаболических, иммунопатологических и аллергических заболеваний. Важное условие устойчивости нормобиоты – это микробные аутометаболиты. Микрофлора кишечника является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, потенциалом здоровья [2,3].

Еще в 1907 году Илья Ильич Мечников (лауреат Нобелевской премии 1908 г.) установил, что многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, определяют его психическое и физическое здоровье. Он также доказал, что кожа и слизистые человека покрыты биопленкой, состоящей из сотен видов микробов. На современном этапе исследовательская заинтересованность микробиотой кишечника (МК) переживает необычайный подъем, что обусловлено появлением методов метагеномного анализа [4]. Современные молекулярногенетические исследования доказывают, что при многих заболеваниях имеет место дисбиоз. Установленные отклонения определяют развитие хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений. Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ не представляется возможным без восстановления многообразия благотворных ассоциаций микробиоты кишечника.

Микробиота организма человека представляет собой фундамент для сохранения здоровья. Принимая во внимание ее значимость в регуляции физиологических функций организма человека, она рассматривается как часть генома человека. Определение «микробиом» обозначает совокупный геном микробов, обитающих в определенной среде. Микроорганизмы (главным образом бактерии) колонизируют все поверхности организма, которые находятся в контакте с внешней средой (в частности, кожу, полости рта и носа, мочеполовой и желудочно-кишечный тракты). Помимо этого, в некоторых органах, которые считались стерильными (включая легкие, молочные железы и плаценту),

было обнаружено наличие уникальных и динамических сообществ микроорганизмов. В наибольшей степени колонизирован кишечник (особенно толстая кишка). Живущие в кишечнике бактерии включают в себя как бактерии-комменсалы (резидентные бактерии), так и временно попавшие туда бактерии, которые сосуществуют в состоянии сложного симбиоза и равновесия. Толстый кишечник человека является «домом» для приблизительно 10^{14} бактериальных клеток (что в несколько раз превышает общее количество собственных клеток человеческого организма) и средой для разнородной, динамической экосистемы микроорганизмов, которая жизненно важна для функционирования кишечника. Этот сложный спектр микробов-комменсалов в кишечнике широко известен как «микробиота кишечника». Микроорганизмы кишечника преимущественно относятся к четырем большим типам: Bacteroidetes, Firmicutes (фирмикуты), Proteobacteria (протеобактерии) и Actinobacteria (актинобактерии). На состав микробиоты кишечника оказывает влияние сложный комплекс физиологических и культурных факторов, а также факторов окружающей среды [5;6]. На сегодняшний день роль МК пересматривается. Это обосновано большой суммарной биомассой клеток (1,5-2 кг), количеством генов в совокупном метагеноме МК (значительно превышает генетический материал человека) и важностью метаболической активности. Микробиота кишечника выполняет целый ряд различных функций, включая питательную, физиологическую, метаболическую и иммунную [7]: протекция кишечника от колонизации патобионтами; влияние на развитие иммунной системы кишечника и ее модуляция на протяжении всей жизни; участие в энергетическом обмене. Микробиота кишечника в целом задействована в процессе эффективного усвоения питательных веществ, в том числе таких, для самостоятельного переваривания которых пищеварительным трактом отсутствуют необходимые ферменты (например, крахмала и пищевой клетчатки).

Исследование микробиоты кишечника и ее симбиотических и патогенных взаимодействий с человеком – это одна из наиболее активно развивающихся и перспективных областей биомедицинской науки. Благодаря использованию метагеномных, метатранскриптомных, метапротеомных и метаболомных исследований, ученые вывели концепцию «сверхорганизма», согласно которой происходит тесное взаимодействие генов человека с микробиомом [8-11]. С каждым годом исследователи пополняют перечень доказанных и потенциальных функций представителей микрофлоры кишечника в организме человека. Ключевые метаболиты, продуцируемые микроорганизмами, не только поддерживают энергетический баланс человека, но и активно участвуют в регуляции экспрессии генов, нейротрансмиссии и иммуномодуляции [12]. В последние десятилетия ученые всего мира предпринимают попытки объяснить возникновение различных заболеваний человека через призму оси «микробиота–кишечник–мозг». Эта ось реализуется эндокринным, иммунным

и нейрогуморальным путями. Микробиота оказывает системное воздействие на организм человека посредством веществ, способных проникать через кишечный барьер, которые впоследствии изменяют секрецию гормонов пищеварительного тракта, а также передают определенные сигналы по нервным волокнам [13-14]. Установлено, что кишечная микробиота играет решающую роль в коммуникации кишечника с мозгом, генерируя некоторые нейроактивные молекулы. Например, было продемонстрировано, что штаммы рода *Lactobacillus* продуцируют γ -аминомасляную кислоту, важный ингибиторный транмиттер в головном мозге. Точно так же было показано, что другие виды бактерий способны к синтезу норадреналина (например, *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*), дофамина (например, *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*) и серотонина (например, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*) [15,16]. Очевидно, что кишечные бактерии обладают потенциалом изменять активность нейромедиаторов, взаимодействуя с нервной системой хозяина для регуляции психического здоровья, а следовательно, обмена веществ и физической работоспособности. Также обнаружилось большое количество бактерий, которые вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты (рис. 1). Некоторые из этих соединений способствуют здоровому развитию клеток кишечника, уменьшают воспаление и участвуют в производстве энергии для организма.

Кишечный микробиом может способствовать снижению окислительного стресса. Некоторые

штаммы бактерий обладают антиоксидантными свойствами благодаря различным механизмам. Они включают в себя экспрессию антиоксидантных ферментов, модуляцию воспаления, вызванного провоспалительными цитокинами или наличием патогенов, и регуляцию метаболизма посредством большей абсорбции антиоксидантов [17]. Martatelli et al. [18] провели исследование со спортсменами, показав, что добавки пробиотических видов *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus paracasei* повышают уровень антиоксидантов в плазме. Добавки пробиотиков также были связаны с более низким уровнем реактивных метаболитов в плазме и более высоким биологическим антиоксидантным потенциалом в плазме после недели интенсивных физических тренировок [17]. В целом, эти результаты подтверждают необходимость учитывать сбалансированность питания, адекватный режим физических упражнений и здоровый микробиом, чтобы будет способствовать более высокому запасу гликогена для повышения функции митохондрий и наращивания мышечной массы. С другой стороны, нерациональное питание и недостаточный или чрезмерный режим тренировок, а также дисфункциональный микробиом все это связано с повышенным воспалением, окислительным стрессом, снижением митохондриальной функции и потенциалом мышечной атрофии (рис. 2).

Физические упражнения хорошо известны своим влиянием на обмен веществ и иммунную систему, но влияние физических упражнений на микробиоту кишечника изучено значительно меньше. В Ханчжоу в период с апреля по май 2021 года было проведено

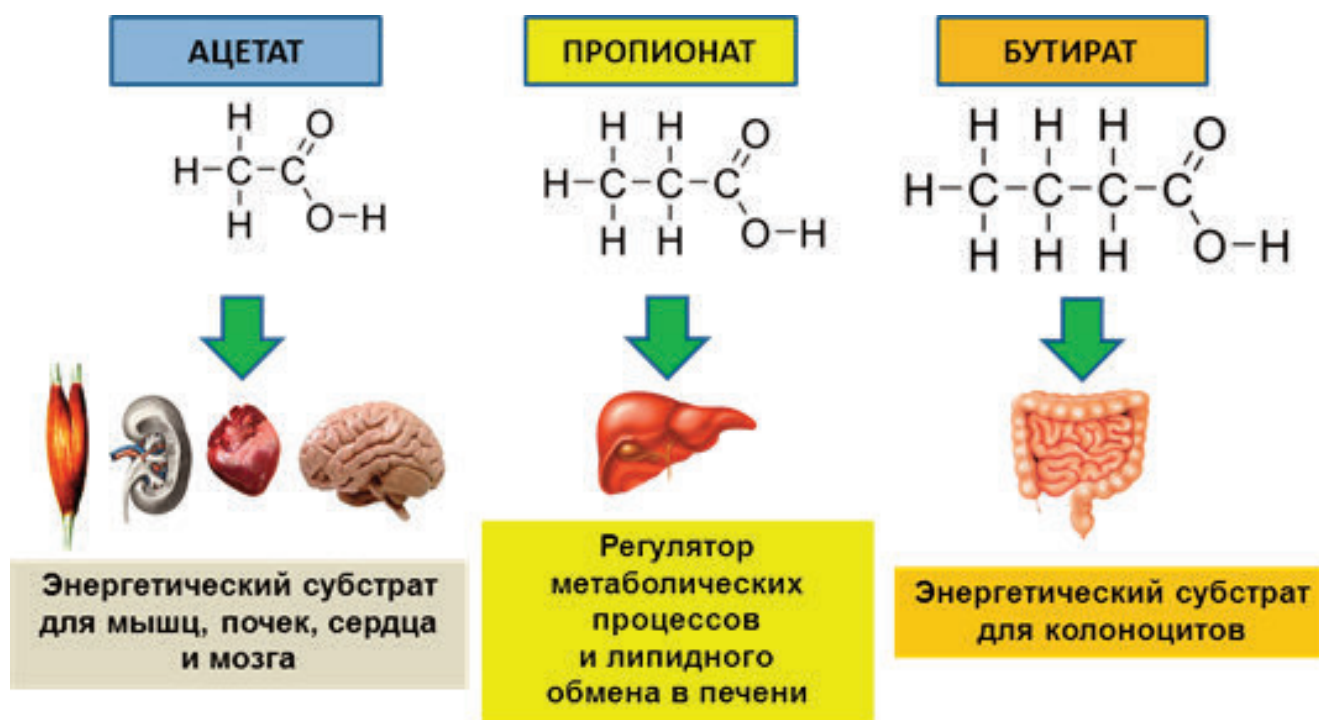


Рис. 1. Производные КЦЖК: ацетат (уксусной кислоты), пропионат (пропионовой), бутират (масляной) (https://propionix.ru/thumb/2/LLe5Gqg-xdkeh1GRPh1mQ/r/d/ацетат%2C_пропионат%2C_бутират.png)

Fig. 1. Derivatives of SCFA: acetate (acetic acid), propionate (propionic), butyrate (butyric)

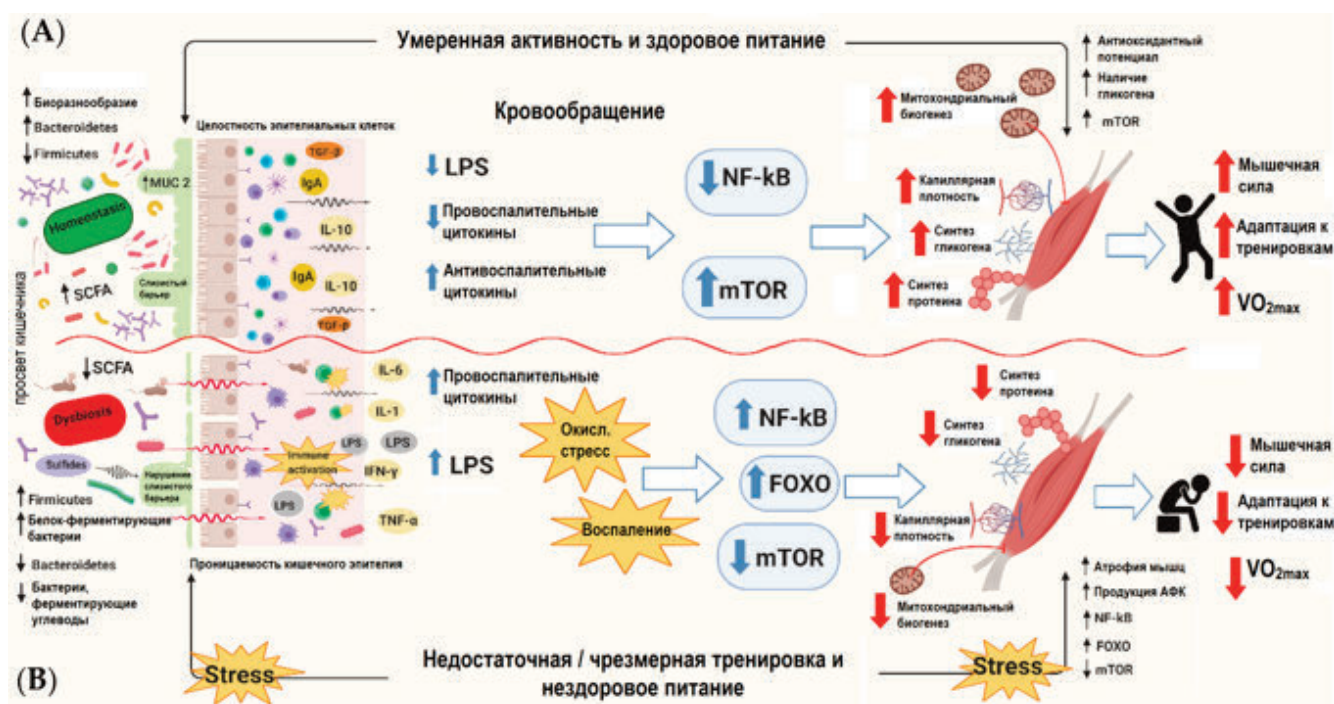


Рис.2. Схема воздействия рационального/нерационального питания и физических упражнений/отсутствия физических нагрузок на скелетную мускулатуру человека (https://propionix.ru/thumb/2/QWQN703tz79pIrtDqIgWOw/r/d/principialnaya_shema_vozdejstviya_pitaniya_i_fizicheskikh_uprazhnenij_na_skeletnuyu_muskulaturu_cheloveka.png)

Fig.2. The scheme of the impact of rational/irrational nutrition and physical exercise/lack of physical activity on human skeletal muscles

исследование, в котором приняли участие в общей сложности 66 молодых людей из Китая. Разделение на группы было следующим: элитные спортсмены, физически активная группа и физически неактивная группа. Было показано, что физически неактивные молодые люди с большей вероятностью имеют более низкую иммунную функцию и более высокое количество провоспалительных кишечных бактерий, чем элитные спортсмены и физически активные молодые люди. При этом диетический статус следует рассматривать как важный фактор, который может повлиять на связь физической активности с иммунной функцией и микробиотой кишечника [19].

По сравнению с малоподвижными людьми, спортсмены и физически активные люди, по-видимому, имеют большее микробное разнообразие и больше родов микробов, связанных со здоровьем, таких как *Akkermansia*, *Veillonella* и *Prevotella* [20-22]. Однако результаты этих обсервационных исследований могут только подтвердить связь между статусом тренировки и популяциями микробиоты, не определяя причинно-следственную связь. Помимо характера физической активности, малоподвижные люди часто отличаются от физически активных людей по характеру питания [23], а диета оказывает сильное влияние на состав микробиоты кишечника [24].

Связь между физическими упражнениями и составом микробиоты кишечника, по-видимому, двунаправленная. Исследования физических упражнений на людях показали, что регулярная физическая

активность модулирует микробный состав кишечника [25]. Состав и метаболическая активность кишечной микробиоты могут способствовать перевариванию пищевых соединений и улучшению сбора энергии во время тренировок, что может обеспечить метаболические преимущества для спортсмена во время высокоинтенсивных упражнений и восстановления. Некоторые исследования показали, что метаболизм аминокислот и углеводов, увеличиваются в микробиоме спортсменов по сравнению с таковыми у малоподвижных людей [19,20].

В кишечнике бактерии ферментируют неперевариваемые углеводы, в первую очередь в ацетат, пропионат и бутират (SCFAs). Тренировки и регулярные физические упражнения были связаны с увеличением содержания SCFAs [21], а определенные SCFAs были связаны с улучшением физической работоспособности в исследованиях на животных [20]. Бутират используется в основном эпителиальными клетками толстой кишки в качестве источника энергии. Ацетат метаболизируется в мышечной ткани, но может также проникать через гематоэнцефалический барьер. Пропионат можно использовать в качестве предшественника синтеза глюкозы в печени. Кроме того, SCFAs улучшают целостность кишечного барьера, снижая риск местного и системного воспаления. Доклинические исследования убедительно показали, что SCFAs могут представлять собой ключевые модуляторы физической работоспособности.

Недавнее исследование показало, что лактат, вырабатываемый скелетными мышцами хозяина во время анаэробных упражнений, попадает в просвет кишечника через кровообращение, обеспечивая селективное преимущество для видов, использующих лактат, которые обитают в толстой кишке [20]. Результаты этой плодотворной работы показывают, что во время высокоинтенсивных упражнений хозяин обеспечивает топливо в виде лактата для определенных бактерий, которые, в свою очередь, производят метаболиты, такие как пропионат, которые приносят пользу тренирующемуся хозяину.

Накопленные клинические данные позволяют предположить, что физические упражнения изменяют микробиоту кишечника и что состав микробиоты кишечника у спортсменов отличается от состава у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, причем у спортсменов имеются микробные популяции, которые обогащены видами, способствующими здоровью, и имеют большее разнообразие. Диета и определенные пищевые компоненты, такие как пищевые волокна, были идентифицированы как основные факторы, влияющие на состав микробиоты кишечника [26]. Исследование с участием ирландских профессиональных игроков в регби мужского пола показало более высокое разнообразие кишечной микробиоты спортсменов по сравнению с таковой в контрольной группе, ведущей малоподвижный образ жизни [27]. Разнообразие кишечной микробиоты положительно коррелирует с потреблением белка и уровнями креатинкиназы (КК) в плазме, биомаркера повреждения мышц, вызванного физической нагрузкой. Более высокая доля бактерий рода *Akkermansia* была обнаружена у игроков в регби и контрольной группы с низким индексом массы тела (ИМТ) по сравнению с долей в контрольной группе с высоким ИМТ. Бактероиды были значительно менее распространены у спортсменов, чем у контрольной группы с низким ИМТ.

Различия между игроками в регби и контрольной группой, ведущими малоподвижный образ жизни, также были обнаружены в уровне микробного метаболизма: у спортсменов была обнаружена повышенная активность путей метаболизма аминокислот и углеводов [30]. Кроме того, у игроков в регби были обнаружены более высокие уровни SCFA (ацетата, пропионата и бутирата) по сравнению с теми, кто вел малоподвижный образ жизни.

Кларк и др. [27], Петерсен и др. [28] сообщили о более низких уровнях *Bacteroides* spp. у конкурентоспособных велосипедистов. Велосипедисты, которые тренировались >11 часов в неделю, имели более высокую относительную численность видов *Prevotella* чем те, кто тренировался реже. Кроме того, метатранскриптомный анализ показал, что транскрипты *Prevotella* положительно коррелируют с путями метаболизма аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в микробиоме. BCAA, особенно лейцин, являются незаменимыми аминокислотами, которые способствуют синтезу мышечного белка и могут ускорить восстановление после тре-

нировки. Тем не менее, авторы признали отсутствие диетического контроля и отсутствие контрольной группы в исследовании.

Шейман и др. [20] продемонстрировали, что относительная численность *Veillonella* spp. среди марафонцев было значительно выше после марафона по сравнению с количеством бактерий до тренировки. Кроме того, та же исследовательская группа провела метагеномный анализ с использованием образцов ультрамарафонцев и гребцов олимпийского уровня, который выявил обогащение генов, связанных с метаболизмом лактата и пропионата, после тренировки по сравнению с образцами до тренировки.

Проведены также наблюдения в сравнении с высокоинтенсивными тренировками, которые практикуют профессиональные спортсмены и у людей ведущий активный образ жизни. Упражнения выполнялись на рекомендуемом минимальном уровне, основанном на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о 150 минутах упражнений средней интенсивности каждую неделю. У женщин в пременопаузе, которые практиковали постоянные физические упражнения в низкой дозе, наблюдалось увеличение численности *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia hominis* по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни [29]. Все эти виды бактерий обладают оздоровительным и противовоспалительным действием. Более того, *Faecalibacterium* spp. и *Roseburia* spp. являются одними из наиболее распространенных производителей бутиратов в кишечнике человека.

Однако некоторые особенности состава микробиоты у спортсменов и физически активных людей можно объяснить диетой, а не эффектами физических упражнений. Спортсмены часто соблюдают строгие диеты, которые поддерживают тренировки и производительность, а экстремальные физические нагрузки часто связаны с экстремальными диетами. Различия в потреблении пищи между исследуемыми популяциями могут объяснить некоторые несоответствия, наблюдаемые в результатах различных исследований. В клиническом исследовании, проведенном в Корее, общее потребление белка обратно коррелировало с микробным разнообразием [30], тогда как высокое потребление белка было связано с увеличением микробного разнообразия среди ирландских профессиональных игроков в регби [27]. Корейские спортсмены не соблюдали диетические рекомендации по потреблению пищевых волокон (рекомендация ≥ 25 г/день; среднее потребление у бодибилдеров 19 г/день, у спортсменов, занимающихся выносливостью, 17 г/день), тогда как у ирландских регбистов показатели потребления клетчатки были на рекомендуемом уровне (среднее потребление 39 г/день). Непереваренные пищевые волокна являются важным источником энергии и углерода для микробиоты кишечника, выступая в качестве субстрата для синтеза SCFA и внося ключевой вклад в микробное разнообразие. Диета с высоким содержанием белка

в сочетании с диетой с низким содержанием пищевых волокон может быть вредной для состава микробиоты кишечника [31].

Можно сказать, что упражнения и тренировки связаны с изменениями в составе микробиоты кишечника, включая увеличение микробного разнообразия и увеличение численности полезных для здоровья видов микробов. Хотя в нескольких исследованиях изучались небольшие популяции, которым, вероятно, не хватает достаточной статистической мощности, интригует тот факт, что они обычно идентифицируют такие роды, как *Akkermansia* [27] и *Prevotella* [27,28], с более высокой численностью среди спортсменов и физически активных людей. Однако, поскольку количество клинических исследований остается ограниченным, с очень разными демографическими группами участников и рационом питания (в частности, потреблением пищевых волокон), выводы следует делать осторожно. Наблюдательные исследования, в которых сравнивались тренированные спортсмены и физически активные люди с малоподвижными людьми, показали долгосрочное влияние физических упражнений на состав микробиоты кишечника, при этом диета играет важную роль.

Лечение антибиотиками радикально меняет состав микробиоты кишечника. Нет и др. [32] продемонстрировали, что истощение микробиоты кишечника после лечения антибиотиками широкого спектра действия уменьшало время бега мышей на выносливость, а выносливость нормализовалась после восстановления микробиоты. Изменения выносливости не были связаны с изменениями мышечной массы, типологии мышечных волокон или функции митохондрий, но были связаны с изменениями уровня мышечного гликогена, который восстанавливался после повторного посева. Окамото и др. [33] сообщили об аналогичных результатах, согласно которым время работы на беговой дорожке было короче у мышей, получавших несколько антибиотиков, по сравнению с таковым у контрольной группы, не получавшей лечения. Окамото и др. [33] также исследовали влияние производства SCFA и его роль на физическую работоспособность, кормя мышей клетчаткой с различной доступностью субстрата для микробного производства SCFA в кишечнике. Мыши, получавшие мало ферментируемых волокон, показали значительно более короткое время бега по сравнению с мышами, которых кормили высокоферментируемыми волокнами, что позволяет предположить, что микробиота и ее субстраты связаны с физической работоспособностью. Животные, свободные от микробов, конечно, представляют собой крайнюю модель и не могут объяснить более тонкие различия, наблюдаемые в микробиоте человека. Тем не менее, исследования на моделях животных, свободных от микробов, установили причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и физической работоспособностью.

Использование пищевых эргогенных добавок популярно среди спортсменов и людей, ведущих активный отдых, всех возрастных групп; однако до-

казательства, подтверждающие эффективность многих добавок, очень ограничены или отсутствуют. Добавки, повышающие работоспособность, с хорошими или убедительными доказательствами были определены Международным олимпийским комитетом и включают в себя следующее: кофеин, креатин, нитрат, бикарбонат натрия и бета-аланин [34]. Даже если они связаны с лишь незначительным улучшением производительности, безопасные, проверенные, эргогенные пищевые добавки могут обеспечить спортсмену конкурентные преимущества. Было продемонстрировано, что добавки с пробиотиками благотворно изменяют и поддерживают состав микробиоты кишечника [35-37]. Пробиотики включают множество видов бактерий, причем наиболее изученные пробиотики принадлежат к родам *Lactobacillus* (и связанным с ними родам) или *Bifidobacterium*. Связь между пробиотиками и физической работоспособностью, а также возможные механизмы, лежащие в основе этих действий, были рассмотрены в исследованиях на животных, которые показали, что добавки с пробиотиками защищают от нежелательных физиологических изменений, которые могут быть вызваны напряженными физическими упражнениями.

На сегодняшний день эффекты добавок с пробиотиками изучались у различных спортсменов и физически активных групп населения с использованием различных штаммов пробиотиков. Поскольку количество клинических исследований связи между пробиотиками и физической работоспособностью остается очень небольшим, причем каждое исследование обычно включает небольшое количество участников и использует различные протоколы упражнений, выводы следует делать осторожно. Исследования, изучавшие влияние пробиотиков на биохимические и иммунные маркеры в период восстановления после тренировки, показали несколько противоречивые результаты из-за больших различий в дизайне исследований, протоколах тренировок, аналитических методах, спортивных популяциях и исследуемых пробиотических штаммах. Таким образом, нельзя сделать выводы относительно способности пробиотиков улучшать восстановление и ослаблять физиологические реакции, вызванные физической нагрузкой, которые частично необходимы для адаптации к тренировкам и повышения производительности. Кроме того, необходимо более четко установить взаимосвязь между процессами физиологического восстановления и улучшением работоспособности, прежде чем можно будет сделать дальнейшие выводы относительно эргогенного потенциала пробиотиков.

Микробное сообщество кишечника и его потенциальная польза для здоровья во многом зависят от индивидуального жизненного выбора, включая режим питания и уровень активности. Пробиотики известны своим потенциалом уменьшать симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также эпизоды инфекций и, таким образом, могут принести пользу спортсмену. Кроме того, пробиотики могут поддерживать спортивные результаты за счет улучшения

адаптации к тренировкам, ослабления физиологических реакций в периоды восстановления после тренировок и улучшения настроения и психических реакций после интенсивных упражнений. Следовательно, пробиотики можно рассматривать как косвенные эргогенные средства; однако причинное влияние косвенного воздействия на работоспособность еще предстоит установить в качественных, долгосрочных исследованиях адекватного размера, в которых учитывается диета, а также тренировочные и соревновательные сезоны спортсменов. Функции пробиотиков по повышению работоспособности требуют дополнительных исследований, нацеленных на механизм действия, лежащий в основе их потенциальных преимуществ [38].

Заключение

Микробиота – это ключевой фактор в поддержании гомеостаза организма человека. Она выпол-

няет ряд значимых функций: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое. Кроме того, бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, тестостерон.

В свете последних данных представляется, что модификация кишечной микробиоты может оказать благотворное влияние на организм человека, что приведет к улучшению спортивных результатов. Модуляция иммунного ответа, окислительного стресса, метаболических процессов и биодоступности питательных веществ считаются основными механизмами, с помощью которых микробиота влияет на тренировочную адаптацию. Микробиом оказывает воздействие на синтез мышечного белка, биогенез и функцию митохондрий, а также на накопление мышечного гликогена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Зиганшина А.А., Рылова Н.В. Баланс микробиоты кишечника ребенка – ключ к сохранению здоровья // Педиатрия. 2019. Т. 98. №6. С. 134–139. [Ziganshina A.A., Rylova N.V. Balancing a Child's Gut Microbiota is Key to Maintaining Health. *Pediatriya* = *Pediatrics*. 2019;98;6:134-139 (In Russ.).]
2. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Становление микробиоты кишечника и когнитивное развитие // Практическая медицина. 2020. Т.18. №3. С. 21–25 [Rylova N.V., Zholinskyy A.V. Formation of Intestinal Microbiota and Cognitive Development. *Prakticheskaya Meditsina* = *Practical Medicine*. 2020;18;3:21-25 (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2020-3-21-25]
3. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Самойлов А.С. Роль микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза организма // Современные проблемы науки и образования. 2019. №6. С.204. [Rylova N.V., Zholinskyy A.V., Samoylov A.S. The Role of Intestinal Microbiota in Maintaining Body Homeostasis. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6:204 (In Russ.).]
4. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. №1. С. 55–63 [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human Microbiota: How a New Scientific Paradigm is Changing Medical Practice. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* = *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1:55–63 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1- 55-63.
5. Sekelja M., Berget I., Næs T., Rudi K. Unveiling an Abundant Core Microbiota in the Human Adult Colon by a Phylogroup-Independent Searching Approach. *The ISME Journal*. 2010;5:519-31. DOI: 10.1038/ismej.2010.129.
6. Yatsunen T., Rey F.E., Manary M.J. Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography. *Nature*. 2012;486;9:222–227. DOI: 10.1038/nature11053.
7. Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Developing a Metagenomic View of Xenobiotic Metabolism. *Pharmacological Research*. 2013;69;1:21-31. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.07.009.
8. Равин Н.В., Шестаков С.В. Геном прокариот // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т.17. №4/2. С.972–984 [Ravin N.V., Shestakov S.V. Prokaryotic Genome. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Selection*. 2013;17;4/2:972–984 (In Russ.).]
9. Wang W.L., Xu S.Y., Ren Z.G., Tao L., Jiang J.W., Zheng S.S. Application of Metagenomics in the Human Gut Microbiome. *World J. Gastroenterol*. 2015;21;3:803–814.
10. Xiong W., Abraham P.E., Li Z., Pan C., Hettich R.L. Microbial Metaproteomics for Characterizing the Range of Metabolic Functions and Activities of Human Gut Microbiota. *Proteomics*. 2015;15;20:3424–3438. doi: 10.1002/pmic.201400571.
11. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // Общая реаниматология. 2012. Т. 8. №4. С. 42–54 [Beloborodova N.V. Integration of Human Metabolism and its Microbiome in Critical Illness. *Obshchaya Reanimatologiya* = *General Resuscitation*. 2012;8;4:42–54 (In Russ.).]
12. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional Interactions Between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature*. 2012;489;7415:242–249. doi: 10.1038/nature11552.
13. Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. Irritable Bowel Syndrome: a Microbiome-Gut-Brain Axis Disorder. *World J. Gastroenterol*. 2014;20;39:14105–14125.
14. Schroeder B.O., Backhed F. Signals from the Gut Microbiota to Distant Organs in Physiology and Disease. *Nat. Med*. 2016;22;10:1079–1089. doi: 10.1038/nm.4185.
15. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G. Minireview: Gut Microbiota: the Neglected Endocrine Organ. *Mol. Endocrinol*. 2014;28:1221–1238.
16. Clark A., Mach N. Exercise-Induced Stress Behavior, Gutmicrobiota-Brain Axis and Diet: a Systematic Review for Athletes. *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2016;13:43.
17. Schoenfeld B.J. Does Exercise-Induced Muscle Damage Play a Role in Skeletal Muscle Hypertrophy. *J. Strength Cond. Res*. 2012;26:1441–1453.
18. Martarelli D., Verdenelli M.C., Scuri S., Cocchioni M., Silvi S., Cecchini C. Effect of a Probiotic Intake on Oxidant and Antioxidant Parameters in Plasma of Athletes during Intense Exercise Training. *Curr. Microbiol*. 2011;62:1689–1696.
19. Xu Y., Zhong F., Zheng X., Lai H.-Y., Wu C. and Huang C. Disparity of Gut Microbiota Composition Among Elite Athletes and Young Adults with Different Physical Activity Independent of Dietary Status: a Matching Study. *Front. Nutr*. 2022;9:843076. doi: 10.3389/fnut.2022.843076.
20. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham L.-D., Wibowo M.C., Wurth R.C., Punthambaker S., Tierney B.T., et al. Meta-Omics Analysis of Elite Athletes Identifies a Performance-Enhancing Microbe that Functions Via Lactate Metabolism. *Nat. Med*. 2019;25:1104–1109.
21. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., et al. Exercise and Associated Dietary Extremes Impact on Gut Microbial Diversity. *Gut*. 2014;63:1913–1920.
22. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H., Sodergren E., Weinstock G.M. Community Characteristics of the Gut Microbiomes of Competitive Cyclists. *Microbiome*. 2017;5:98.
23. Charreire H., Kesse-Guyot E., Bertrais S., Simon C., Chaix B., Weber C., Touvier M., Galan P., Hercberg S., Oppert J.-M.J.B.J.o.N. Associations Between Dietary Patterns, Physical Activity (Leisure-Time and Occupational) and Television Viewing in Middle-Aged French Adults. *Brit. J. Nutr*. 2011;105:902–910.
24. Sheflin A.M., Melby C.L., Carbonero F., Weir T.L. Linking Dietary

- Patterns with gut Microbial Composition and Function. *Gut Microbes*. 2017;8:113–129.
25. Munukka E., Ahtiainen J.P., Puigbo P., Jalkanen S., Pahkala K., Kesitalo A., Kujala U.M., Pietila S., Hollmen M., Elo L., et al. Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome that Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. *Front. Microbiol*. 2018;9:2323.
26. Sheflin A.M., Melby C.L., Carbonero F., Weir T.L. Linking Dietary Patterns with Gut Microbial Composition and Function. *Gut Microbes*. 2017;8:113–129.
27. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., et al. Exercise and Associated Dietary Extremes Impact on Gut Microbial Diversity. *Gut*. 2014;63:1913–1920.
28. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H., Sodergren E., Weinstock G.M. Community Characteristics of the Gut Microbiomes of Competitive Cyclists. *Microbiome*. 2017;5:98.
29. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., Maté-Muñoz J.L., Domínguez R., Moreno D., Larrosa M. Differences in Gut Microbiota Profile between Women with Active Lifestyle and Sedentary Women. *PLoS ONE*. 2017;12:e0171352.
30. Jang L.G., Choi G., Kim S.W., Kim B.Y., Lee S., Park H. The Combination of Sport and Sport-Specific Diet is Associated with Characteristics of Gut Microbiota. An Observational Study. *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2019;16:21.
31. Russell W.R., Gratz S.W., Duncan S.H., Holtrop G., Ince J., Scobbie L., Duncan G., Johnstone A.M., Lobley G.E., Wallace R.J., et al. High-Protein, Reduced-Carbohydrate Weight-Loss Diets Promote Metabolite Profiles Likely to be Detrimental to Colonic Health. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;93:1062–1072.
32. Nay K., Jollet M., Goustard B., Baati N., Vernus B., Pontones M., Lefeuvre-Orfila L., Bendavid C., Rué O., Mariadassou M. Gut Bacteria are Critical for Optimal Muscle Function: A Potential Link with Glucose Homeostasis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2019;317:E158–E171.
33. Okamoto T., Morino K., Ugi S., Nakagawa F., Lemecha M., Ida S., Ohashi N., Sato D., Fujita Y., Maegawa H. Microbiome Potentiates Endurance Exercise through intestinal Acetate Production. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2019;316:E956–E966.
34. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M., Rawson E.S., Walsh N.P., Garthe I., Geyer H. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2018;28:104–125.
35. Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. Probiotics, Gut Microbiota, and their Influence on Host Health and Disease. *Mol. Nutr. Food Res*. 2017;61:1600240.
36. Korpela K., Salonen A., Vepsäläinen O., Suomalainen M., Kolmeder C., Varjosalo M., Miettinen S., Kukkonen K., Savilahti E., Kuitunen M. Probiotic Supplementation Restores Normal Microbiota Composition and Function in Antibiotic-Treated and in Caesarean-Born Infants. *Microbiome* 2018;6:1–11.
37. Hibberd A., Yde C., Ziegler M., Honoré A.H., Saarinen M.T., Lahtinen S., Stah B., Jensen H., Stenman L. Probiotic or Synbiotic Alters the Gut Microbiota and Metabolism in a Randomised Controlled Trial of Weight Management in Overweight Adults. *Benef. Microbes*. 2019;10:121–135.
38. Marttinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients*. 2020;Sep 25;12:10:2936. doi: 10.3390/nu12102936. PMID: 32992765; PMCID: PMC7599951

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.05.2024. Принята к публикации: 11.06.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.05.2024. Accepted for publication: 11.06.2024

В.В. Сверчков, Е.В. Быков

ДИНАМИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ СИЛОВЫХ ТРЕНИРОВОК С ОГРАНИЧЕНИЕМ КРОВОТОКА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Уральский государственный университет физической культуры, кафедра спортивной медицины
и физической реабилитации, г. Челябинск, Россия

Контактное лицо: Сверчков Вадим Владимирович: bykov@uralgufk.ru

Резюме

Известно, что вегетативная дисфункция связана с метаболическими заболеваниями. Физическая активность оказывает благотворное влияние как на метаболическое здоровье, так и на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Однако в научной литературе вопрос о влиянии тренировок с отягощениями на показатели ВСР неоднозначен.

Цель исследования: оценить влияние низкоинтенсивных силовых тренировок с ограничением кровотока на показатели ВСР у мужчин с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы: проанализированы результаты влияния различных режимов тренировок с отягощениями на 60 мужчинах с МС. Испытуемые были разделены на три группы: низкоинтенсивная силовая тренировка в сочетании с ограничением кровотока (НАОК; $n = 20$), высокоинтенсивная силовая тренировка без ограничения кровотока (ВБ; $n = 20$), низкоинтенсивная силовая тренировка без ограничения кровотока (НБ; $n = 20$). Тренировки проводились 2 раза в неделю на протяжении 12 недель. До и после исследования оценивались временные и частотные показатели ВСР. **Результаты исследования.** После исследования наблюдалось увеличение показателей SDNN для группы НАОК ($p = 0,000$; d Коэна = 0,69), для группы ВБ ($p = 0,000$; d Коэна = 0,83), для группы НБ ($p = 0,016$; d Коэна = 0,22) повышение RMSSD для группы НАОК ($p = 0,000$; d Коэна = 0,67), для группы ВБ ($p = 0,000$; d Коэна = 0,87), для группы НБ ($p = 0,027$; d Коэна = 0,26), а также повышение pNN50 для группы НАОК ($p = 0,000$; d Коэна = 0,58), для группы ВБ ($p = 0,000$; d Коэна = 0,53), для группы НБ ($p = 0,079$; d Коэна = 0,14). Также наблюдались статистически значимые изменения ($p < 0,05$) для частотных параметров ВСР для групп НАОК и ВБ.

Выводы. Тренировки с отягощениями, в том числе в сочетании с ограничением кровотока, позитивно влияют на ВСР у мужчин с МС.

Ключевые слова: силовые тренировки с ограничением кровотока, тренировки с отягощениями, вариабельность сердечного ритма, метаболический синдром

Для цитирования: Сверчков В.В., Быков Е.В. Динамика вариабельности сердечного ритма после силовых тренировок с ограничением кровотока у лиц с метаболическим синдромом // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 13–19. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-13-19

V.V. Sverchkov, E.V. Bykov

Heart Rate Variability Dynamics after Resistance Training with Blood Flow Restriction in Individuals with Metabolic Syndrome

Ural State University of Physical Education, Department of Sports Medicine and Physical Rehabilitation, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Sverchkov Vadim Vladimirovich: bykov@uralgufk.ru

Abstract

We know that autonomic disfunction is due to metabolic pathologies. The same time, physical activity has beneficial effects on metabolic health and heart rate variability (HRV). But there is no consensus about the effect of trainings with weights on HRV in the scientific literature.

Purpose: To assess the impact of low-intensity power trainings with blood flow restrictions on HRV of men with metabolic syndrome (MS).

Materials and methods: Influence of different weight training modes on 60 men with MS was analyzed. The participants were divided into three groups: low-load resistance training with blood flow restriction (LLBFR; $n = 20$), high-intensity resistance training without blood flow restriction (HI; $n = 20$), low-load resistance training without blood flow restriction (LL; $n = 20$). Trainings were conducted twice a week for 12 weeks. Time and frequency indicators were assessed before and after the investigation.

Results: After the investigation, there were an increase in SDNN for the LLBFR group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.69$), for the HI group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.83$), for the LL group ($p = 0.016$; Cohen's $d = 0.22$), an increase in RMSSD for the LLBFR group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.67$), for the HI group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.87$), for the LL group ($p = 0.027$; Cohen's $d = 0.26$), as well as an increase in pNN50 for the LLBFR group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.58$), for the HI group ($p = 0.000$; Cohen's $d = 0.53$), for the LL group ($p = 0.079$; Cohen's $d = 0.14$). Statistically significant changes ($p < 0.05$) were also observed for the frequency parameters of HRV for the LLBFR and HI groups.

Conclusions: Resistance training, including in combination with blood flow restriction, has a positive effect on HRV in men with MS.

Keywords: venetoclax, relapsed or refractory B-cell lymphomas, survival, complete remission

For citation: Sverchkov VV, Bykov EV. Heart Rate Variability Dynamics after Resistance Training with Blood Flow Restriction in Individuals with Metabolic Syndrome. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:13-19. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-13-19

Введение

Метаболический синдром (МС) состоит из различного сочетания кардиометаболических факторов риска таких как абдоминальное ожирение, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ), нарушение толерантности к глюкозе и повышение артериального давления, которые как по отдельности, так и в сочетании являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], диабета 2 типа (СД2) [2], хронической болезни почек [3], осложнений после хирургических операций [4], клеточного старения [5], различных видов рака [6], инсульта и смертности от всех причин [7]. По оценкам, от 20% до 25% взрослого населения во всем мире страдают МС. Поскольку глобальная распространенность МС растет до масштабов пандемии, в настоящее время он считается одной из главных проблем общественного здравоохранения. Хотя основные патофизиологические механизмы влияния МС на показатели здоровья еще предстоит выяснить, существуют научные доказательства, указывающих на то, что дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является одним из основных механизмов, которые могли бы объяснить повышенный риск различных хронических заболеваний и смертности, связанных с МС [8]. Так, J. Ortiz-Guzmán et al. [9] в систематическом обзоре и метаанализе установили, что долгосрочные записи вариабельности сердечного ритма (BCR), включая стандартное отклонение среднего интервала (SDNN), мощность волн низкой частоты (LF), мощность волн очень низкой частоты (VLF), общая мощность волн (TP) были снижены у лиц с МС. В другом систематическом обзоре и метаанализе J. Ortiz-Guzmán et al. [10] также было установлено, что краткосрочные записи BCR, включающие SDNN, среднеквадратичное отклонение последовательных разностей интервалов (RMSDD), LF и мощность волн высокой частоты (HF) были снижены у лиц с МС. N. Azulay et al. [11] установили, взаимосвязь между количеством компонентов МС и показателями BCR в выборке из 7880 человек, пришли к выводу, что вегетативная дисфункция проявляется даже на ранних стадиях МС.

S. Blackwood et al. [12] установили, что у здоровых молодых людей повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) (маркер доминирующего влияния симпатического отдела ВНС) коррелирует с низкой чувствительностью к инсулину (одним из патологических механизмов МС) и высокой экспрессией мышечных волокон II типа, которые обладают низкими уровнями эндотелиальной синтазы оксида азота и, следовательно, ограниченной способностью вызывать вазодилатацию, что приводит к периферическому сосудистому сопротивлению. Таким образом, можно предположить, что увеличение доли мышечных волокон I типа, ангиогенез мышечной ткани, повышение уровня оксида азота и эндотелиальной функции должны повысить BCR и улучшить кардиометаболические параметры у лиц с МС.

Тренировка с ограничением кровотока (ТОК) – это метод тренировки, который способен вызвать рост силы и гипертрофии мышц даже при использовании нагрузок низкой интенсивности. Он включает в себя применение пневматических или эластичных жгутов для уменьшения венозного оттока в сокращающейся мышце. Увеличение мышечной массы и силы, связанное с ТОК, является результатом механического напряжения и метаболического стресса. Систематические обзоры и метаанализы установили, что ТОК способны вызывать более значительную гипертрофию мышечных волокон I типа [13], оказывать положительное влияние на ангиогенез [14], снижать артериальное давление [15], увеличивать поток-опосредованную вазодилатацию, улучшать сердечно-лодыжечный сосудистый и лодыжечно-плечевой индексы [16]. Таким образом, ТОК являются потенциальным кандидатом для улучшения BCR у лиц с МС.

Цель исследования

Оценить влияние низкоинтенсивных силовых тренировок с ограничением кровотока на показатели вариабельности сердечного ритма у мужчин с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

Данное рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе НИИ олимпийского спорта и кафедры спортивной медицины и физической реабилитации при Уральском государственном университете физической культуры, сети фитнес-клубов «Территория спорта» г. Челябинск, медицинской клиники «ПолиКлиника» г. Челябинск в период с март 2021 по апрель 2022 гг. Для исследования было отобрано 69 мужчин в возрасте $35,12 \pm 9,97$, у которых был диагностирован МС согласно критериям Международной диабетической федерации (IDF), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO) 2009 г. [17], где для постановки диагноза необходимо наличие минимум трех из пяти нижеперечисленных критериев: (1) окружность талии ≥ 94 см у мужчин; (2) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или медикаментозное лечение ранее диагностированной гипертонии; (3) уровень холестерина ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин; (4) уровень ТГ ≥ 150 мг/дл или медикаментозное лечение повышенного уровня ТГ; (5) уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл или медикаментозное лечение повышенного уровня глюкозы или ранее диагностированного СД2.

Критерии включения: нетренированные мужчины, у которых имеется 3 или более критериев МС. Критерии исключения: острые хронические инфекционные или соматические заболевания, артериальная гипертония (выше 140/90), сахарный диабет 2 типа, тромбофлебит глубоких вен конечностей, заболевания

опорно-двигательного аппарата и другие противопоказания к выполнению силовой нагрузки.

Рандомизация участников исследования

Перед проведением исследования трое участников отказались от проведения исследования. Таким образом, 66 участников были подвергнуты рандомизации. Для рандомизации участников использовалась компьютерная программа Research Randomizer [18]. Участники были разделены на три группы. Первая группа выполняла силовую нагрузку низкой интенсивности в сочетании с ограничением кровотока (НИОК; $n = 22$). Вторая группа выполняла высокоинтенсивную силовую нагрузку (ВИ; $n = 22$). Третья группа выполняла низкоинтенсивную силовую нагрузку без ограничения кровотока (НИ; $n = 22$). Два участника из группы НИОК ($n=2$) и один участник из группы ВИ ($n=1$) выбыли в процессе проведения исследования. Двое мужчин были исключены из группы НИ ($n=2$), а также один мужчина исключен из группы ВИ ($n=1$), чтобы предотвратить погрешность. Таким образом, в окончательный анализ вошли результаты исследования 60 мужчин.

Критерии метаболического синдрома

У всех участников была собрана утренняя венозная кровь после 8-12-часового голодания для определения уровня глюкозы, ТГ, ЛПВП в плазме. В утренние часы после 5-минутного отдыха в положении сидя оценивали артериальное давление при помощи тонометра Omron M2 Basic, Япония. ОТ измеряли с помощью сантиметровой ленты на уровне верхнего гребня подвздошной кости.

Тяжесть метаболического синдрома. Z-показатель тМС оценивали по формуле:

$$\text{тМС} = -5,4473 + 0,0125 \times \text{ОТ} - 0,0251 \times \text{ЛПВП} + 0,0047 \times \text{САД} + 0,8244 \times \ln(\text{ТГ}) + 0,0106 \times \text{х глюкоза},$$

где ОТ – обхват талии в сантиметрах, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности в мг/дл, САД – систолическое артериальное давление в мм рт.ст., $\ln(\text{ТГ})$ – натуральный логарифм триглицеридов натошак в мг/дл, глюкоза натошак в мг/дл [19]. Более высокий показатель характеризует менее благоприятный метаболический статус.

Вариабельность сердечного ритма

Для оценки ВСР использовались долгосрочные записи (≥ 24 часа). Регистрация ВСР производилась при помощи технологии Firstbeat (Финляндия). Датчики устанавливались в утренние часы до начала проведения исследования, а также через три дня после проведения последней тренировки и снимались через 24 часа. Оценивались показатели во временной области: стандартное отклонение среднего интервала (SDNN), среднеквадратичное отклонение последовательных разностей интервалов (RMSDD), процент соседних кардиоинтервалов, отличающихся друг от

друга более чем на 50 мс (pNN50), а также оценивался спектральный анализ: общая мощность волн (TP), мощность волн низкой частоты (LF), мощность волн высокой частоты (HF), соотношение LF/HF. Обработку сигнала для получения параметров ВСР проводили с помощью программного обеспечения Firstbeat 4.3.0.6.

Протоколы тренировок с отягощениями

Группа НИОК выполняла силовую нагрузку низкой интенсивности в сочетании с ограничением кровотока (интенсивность – 30 % от повторного максимума (ПМ), 4 подхода в каждом упражнении 30-15-15-15 пауза отдыха между подходами 30 сек-1 мин, между упражнениями 2 мин). Группа ВИ выполняла нагрузку высокой интенсивности без ограничения кровотока (интенсивность – 70 % от ПМ, 3 подхода в каждом упражнении, пауза отдыха между подходами и упражнениями 2 мин). Группа НИ выполняла нагрузку аналогичную группе НИОК, но без ограничения кровотока. Протокол тренировок выполнялся по принципу Full Body [20] и включал следующие упражнения: жим штанги лежа, тяга вертикального блока, разгибание голени в тренажере, сгибание голени в тренажере, подошвенное сгибание стопы в тренажере сидя, жим гантелей вверх сидя, разгибание предплечий в силовом блоке, сгибание предплечий в гантелях. Перед основной частью проводилась разминка на беговой дорожке в течении 5-10 мин до достижения пульсовой зоны 100-120 ударов в минуту и разминочные подходы перед выполнением каждого упражнения. После тренировки проводилась заминка (cool down) на велотренажере в течении 5 мин. В общей сложности было проведено 24 тренировочных занятия по 2 раза в неделю на протяжении 12 недель, а также 3 тестирования ПМ.

Оценка повторного максимума

ПМ определялся в каждом упражнении до начала проведения исследования, а также для корректировки веса отягощения на 4 и 8 неделях исследования. Перед проведением тестирования производилась разминка аналогичная той, которая производилась перед тренировками. Затем участники выполняли 1-2 разминочных подхода. Затем устанавливался вес отягощения, с которым испытуемый мог выполнить 10 повторов до концентрического волевого отказа. Если испытуемый мог выполнить в подходе более 10 повторов, то подход останавливался и добавлялся вес отягощения (5-10 кг) и после паузы отдыха 3-5 мин повторялся. Для определения близости к концентрическому отказу использовалась шкала Repetitions-in-Reserve (RIR) [21]. Если испытуемый, выполнивший 10 повторов подходе, сообщал о том, что по шкале RIR в запасе оставалось не более 2 повторов, то тестирование останавливалось, если более 2 повторов, то тестирование продолжалось. Далее по формуле В. Epley [22] рассчитывался 1 ПМ:

$$1\text{ПМ} = w(1 + r/30)$$

где w — вес отягощения, g — максимальное количество повторений.

Ограничение кровотока

Для создания ограничения кровотока использовалась эластичная манжета, обернутая вокруг проксимальной части плеча, бедра или голени. Обхват эластичной ленты был уменьшен на 25% относительно обхвата верхних и на 30% относительно обхвата нижних конечностей [23]. Использовался прерывистый вариант ограничения кровотока (в течение подхода ограничивали кровоток, во время паузы отдыха кровоток восстанавливали, снимая эластичную ленту) [24].

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обработаны с помощью статистического пакета анализа данных Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова - Смирнова. Для оценки корреляционной зависимости между признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона r . Для определения статистической значимости между независимыми группами до и после исследования был использован однофакторный дисперсионный анализ. После выявления статистически значимого влияния факторов применялся апостериорный (post hoc) анализ попарных сравнений с поправкой Бонферрони. Для определения статистически значимых различий между зависимыми выборками до и после исследования применяли t -критерия Стьюдента. Мы рассчитали размер эффекта всех исследуемых параметров для оценки степени влияния различных режимов тренировок с отягощениями по формуле d Коэна делением средней разницы между показателями до и после исследования на усредненное стандартное отклонение без контроля интеркорреляции [25] (значение $d = 0,20$ указывает на малый размер эффекта, $d = 0,50$ указывает на средний размер эффекта, а $d = 0,80$ указывает на большой размер эффекта). Значения переменных представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное (среднее квадратичное) отклонение. Выбирался уровень статистической значимости 0,05 или 0,01. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты исследования ВСР у мужчин с МС после различных режимов тренировок с отягощениями приведены в таблице. Нами была обнаружена обратно пропорциональная зависимость между z -показателем tMC и SDNN ($r = -0,62$; $p < 0,05$), а также между z -показателем tMC и RMSSD ($r = -0,67$; $p < 0,05$) у обследованных мужчин. До начала исследования не наблюдалось статистически значимых различий по временным и частотным показателям ВСР ($p > 0,05$) у мужчин с МС.

После исследования были обнаружены статистически значимые различия по показателю SDNN для группы НИОК ($p = 0,000$), ВИ ($p = 0,000$) и НИ ($p = 0,016$). Размер эффекта (коэффициент d Коэна)

для SDNN составил для группы ВИ ($d = 0,83$), для НИОК ($d = 0,69$), для НИ ($d = 0,22$). Также обнаружены статистически значимые изменения RMSSD для группы НИОК ($p = 0,000$), ВИ ($p = 0,000$) и НИ ($p = 0,027$). Размер эффекта для RMSSD составил для группы ВИ ($d = 0,87$), для НИОК ($d = 0,67$), для НИ ($d = 0,26$). Показатель pNN50 статистически значимо изменился только в группах НИОК ($p = 0,000$) и ВИ ($p = 0,000$). В группе НИ наблюдалась тенденция к увеличению pNN50, но она не достигла порога статистической значимости ($p = 0,079$). Размер эффекта для pNN50 составил для группы НИОК ($d = 0,58$), для ВИ ($d = 0,53$), для НИ ($d = 0,14$).

Также были обнаружены изменения для частотных показателей ВСР. Так статистически значимые различия наблюдались в TP для групп НИОК ($p = 0,000$) и ВИ ($p = 0,000$), в HF для групп НИОК ($p = 0,000$) и ВИ ($p = 0,014$) и LF/HF для групп НИОК ($p = 0,000$) и ВИ ($p = 0,000$). Для группы НИ ни один из частотных показателей ВСР не достиг порога статистически значимых изменений ($p > 0,05$). Значительный размер эффекта был обнаружен для показателя TP в группе НИОК ($d = 0,66$), ВИ ($d = 0,64$), для показателя HF в группе НИОК ($d = 0,72$), ВИ ($d = 0,58$) и для соотношения LF/HF в группе НИОК ($d = -0,88$), ВИ ($d = -0,63$), НИ ($d = -0,43$).

Обсуждение результатов

В нашем исследовании было установлено, что 12 недель тренировок с отягощениями, в том числе, в сочетании с ограничением кровотока у мужчин с МС привели к улучшению показателей ВСР.

В научной литературе вопрос о влиянии тренировок с отягощениями на показатели ВСР неоднозначен. Так, систематический обзор B. Grässler et al. [26] установил, что тренировки с отягощениями не приводили к изменению ВСР у здоровых пожилых людей. При этом систематический обзор и сетевой метаанализ F. Yang et al. [27] установил, что тренировки с отягощениями на основании ранжирования SUCRA оказали наибольшее влияние на мощность высоких частот ВСР у здоровых взрослых. Еще один систематический обзор и метаанализ установил, что тренировки с отягощениями приводят к улучшению ВСР у лиц с различными хроническими заболеваниями, но не у здоровых людей [28]. Действительно, систематический обзор и метаанализ H. Namasaki et al. [29] установил, что тренировки с отягощениями как в отдельности, так и в сочетании с аэробными тренировками оказывают положительное влияние на автономную нервную систему у пациентов с СД2. Тренировки с отягощениями с интенсивностью 65%-75% от 1 ПМ, 3 раза в неделю в течение 12 недель улучшали автономную функцию сердца у пациентов с СД2 [30]. В другом исследовании как традиционные, так и функциональные тренировки с отягощениями улучшили автономную сердечную модуляцию у лиц с МС [31]. Еще в одном исследовании тренировки с отягощениями улучшили парасимпатические индексы ВСР у подростков с ожирением [32].

В нашем исследовании было установлено, что тренировки с отягощениями в сочетании с ограничением кровотока также приводили к улучшению показателей ВСР у мужчин с МС. Хотя в исследовании K. Lopes et al. [33] не было обнаружено изменений ВСР после 12 недель тренировок с отягощениями в сочетании с ограничением кровотока у здоровых пожилых людей, но в других исследованиях данный метод тренировок приводил к улучшению симпато-вагальной модуляции у лиц с ожирением [34], артериальной гипертензией [35], заболеваниями почек [36], болезнью Паркинсона [37].

Основной механизм, ответственный за положительное влияние тренировок с отягощениями, в том числе, в сочетании с ограничением кровотока не до конца выяснен. Предполагается, что повышение парасимпатической и снижение симпатической активности является потенциальным кандидатом. Эффект может быть опосредован через повышение биодоступного оксида азота. Известно, что упражнения оказывают благотворное влияние на тормозные и возбуждающие пути симпатических нервов в мозге за счет повышения уровня оксида азота в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [38]. Оксид азота играет ключевую роль в модуляции активно-

сти блуждающего нерва [39]. Известно, что как традиционные тренировки с отягощениями [40], так и силовые тренировки в сочетании с ограничением кровотока [14] повышают уровни оксида азота и эндотелиальной синтазы оксида азота. К тому же снижение периферического сопротивления и ригидности стенок сосудов за счет повышения оксида азота и увеличения капилляризации мышечной ткани после силовых тренировок будет способствовать снижению активности симпатического отдела ВНС. Таким образом, традиционные тренировки с отягощениями и низкоинтенсивные силовые тренировки в сочетании с ограничением кровотока положительно изменяют показатели ВСР у мужчин с МС.

Выводы

В заключении следует отметить, что тренировки с отягощениями демонстрируют многообещающие результаты в подавлении симпатического и повышении парасимпатического тонуса, улучшая симпато-вагальный баланс и улучшении показателей вариабельности сердечного ритма у мужчин с метаболическим синдромом. Соответственно, силовые тренировки являются важным компонентом в программах физической реабилитации лиц с метаболически нездоровым статусом.

Таблица

Показатели вариабельности сердечного ритма до и после различных протоколов тренировок с отягощениями у мужчин с метаболическим синдромом (M ± SD)
Heart rate variability before and after various resistance training protocols in men with metabolic syndrome (M ± SD)

Параметр		НИОК	ВИ	НИ	p
SDNN, мс	до	34,27±7,06	32,69±7,05	32,15±7,44	0,677
	после	39,55±8,33	38,75±7,54	33,82±7,41	0,034* 0,776**
p		0,000	0,000	0,016	
RMSSD, мс	до	25,86±4,98	24,99±4,80	24,82±5,19	0,769
	после	28,97±4,23	28,98±4,32	26,05±4,27	0,127
p		0,000	0,000	0,027	
pNN50, %	до	13,95±5,01	14,83±6,12	14,94±6,14	0,869
	после	16,98±5,47	18,21±6,67	15,79±5,96	0,532
p		0,000	0,000	0,079	
TP, мс²	до	3632±457	3464±478	3483±510	0,339
	после	3922±416	3775±495	3502±481	0,005* 0,359**
p		0,000	0,000	0,494	
LF, мс²	до	1173±187	1230±206	1157±179	0,533
	после	1123±184	1173±165	1145±184	0,713
p		0,096	0,059	0,683	
HF, мс²	до	985±174	1074±186	1097±178	0,189
	после	1109±171	1175±163	1108±177	0,453
p		0,000	0,014	0,654	
LF/HF, ед	до	1,21±0,22	1,18±0,28	1,16±0,16	0,784
	после	1,03±0,19	1,01±0,26	1,08±0,21	0,724
p		0,000	0,000	0,145	

Примечание: * – статистические различия после исследования между группами НИОК и НИ; ** – статистические различия после исследования между группами НИОК и ВИ

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Guembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C., Toledo E., Moreno-Iribas C. RIVANA Study Investigators. Risk for Cardiovascular Disease Associated with Metabolic Syndrome and its Components: a 13-year Prospective Study in the RIVANA Cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Nov 22;19;1:195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6.
- Shin J.A., Lee J.H., Lim S.Y., Ha H.S., Kwon H.S., Park Y.M., et al. Metabolic Syndrome as a Predictor of type 2 Diabetes, and its Clinical Interpretations and Usefulness. *J Diabetes Investig*. 2013 Jul 8;4;4:334-43. doi: 10.1111/jdi.12075.
- Valizadeh A., Nikoohemmat M., Ebadinejad A., Soltani S., Tape P.M.K., Sohrabi A., et al. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for the Development of Kidney Dysfunction: a Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2023 Nov 23;23;1:215-227. doi: 10.1007/s40200-023-01348-5.
- Norris P., Gow J., Arthur T., Conway A., Fleming F.J., Ralph N. Metabolic Syndrome and Surgical Complications: a Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Million Individuals. *Int J Surg*. 2024 Jan 1;110;1:541-553. doi: 10.1097/JS9.0000000000000834.
- Ibraheem Shelash Al-Hawary S., Ali Alzahrani A., Ghaleb Maabreh H., Abed Jawad M., Alsaadi S.B., Kareem Jabbar N., et al. The Association of Metabolic Syndrome with Telomere Length as a Marker of Cellular Aging: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Genet*. 2024 Jul 9;15:1390198. doi: 10.3389/fgene.2024.1390198.
- Zhan Z.Q., Chen Y.Z., Huang Z.M., Luo Y.H., Zeng J.J., Wang Y., et al. Metabolic Syndrome, its Components, and Gastrointestinal Cancer Risk: a Meta-Analysis of 31 Prospective Cohorts and Mendelian Randomization Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Apr;39;4:630-641. doi: 10.1111/jgh.16477.
- Zhang F., Liu L., Zhang C., Ji S., Mei Z., Li T. Association of Metabolic Syndrome and its Components with Risk of Stroke Recurrence and Mortality: a Meta-Analysis. *Neurology*. 2021 Aug 17;97;7:e695-e705. doi: 10.1212/WNL.00000000000012415.
- Yu T.Y., Lee M.K. Autonomic Dysfunction, Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Investig*. 2021 Dec;12;12:2108-2111. doi: 10.1111/jdi.13691.
- Ortiz-Guzmán J.E., Mollà-Casanova S., Arias-Mutis Ó.J., Bizy A., Calvo C., Alberola A., et al. Differences in Long-Term Heart Rate Variability between Subjects with and without Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 May 9;10;5:203. doi: 10.3390/jcdd10050203.
- Ortiz-Guzmán J.E., Mollà-Casanova S., Serra-Añó P., Arias-Mutis Ó.J., Calvo C., Bizy A., et al. Short-Term Heart Rate Variability in Metabolic Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Sep 19;12;18:6051. doi: 10.3390/jcm12186051.
- Azulay N., Olsen R.B., Nielsen C.S., Stubhaug A., Jenssen T.G., Schirmer H., et al. Reduced Heart Rate Variability is Related to the Number of Metabolic Syndrome Components and Manifest Diabetes in the Sixth Tromsø Study 2007-2008. *Sci Rep*. 2022 Jul 14;12;1:11998. doi: 10.1038/s41598-022-15824-0.
- Blackwood S.J., Tischer D., van de Ven M.P.F., Pontén M., Edman S., Horwath O., et al. Elevated Heart Rate and Decreased Muscle Endothelial Nitric Oxide Synthase in Early Development of Insulin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024 Aug 1;327;2:E172-E182. doi: 10.1152/ajpendo.00148.2024.
- Schoenfeld B.J., Ogborn D., Piñero A., Burke R., Coleman M., Rolnick N. Fiber-Type-Specific Hypertrophy with the Use of Low-Load Blood Flow Restriction Resistance Training: a Systematic Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2023 Apr 27;8;2:51. doi: 10.3390/jfmr8020051.
- Maga M., Wachsmann-Maga A., Batko K., Włodarczyk A., Kłapacz P., Krężel J., et al. Impact of Blood-Flow-Restricted Training on Arterial Functions and Angiogenesis – a Systematic Review with Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023 May 31;11;6:1601. doi: 10.3390/biomedicines11061601.
- Russo A., Bopp G., Schmidt C., Bohn L. Chronic Hemodynamic Adaptations Induced by Resistance Training with and Without Blood flow Restriction in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Health Sci*. 2023 Sep 16;5;4:259-268. doi: 10.1016/j.smhs.2023.09.006.
- Zhang T., Tian G., Wang X. Effects of Low-Load Blood Flow Restriction Training on Hemodynamic Responses and Vascular Function in Older Adults: a Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 31;19;11:6750. doi: 10.3390/ijerph19116750.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120;16:1640-1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Randomizer. URL: https://www.randomizer.org/.
- DeBoer M., Gurka M. Clinical Utility of Metabolic Syndrome Severity Scores: Considerations for Practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:65-72. https://doi.org/10.2147/DMSO.S101624
- Ramos-Campo D.J., Benito-Peinado P.J., Andreu-Caravaca L., Rojo-Tirado M.A., Rubio-Arias J.A. Efficacy of Split Versus Full-Body Resistance Training on Strength and Muscle Growth: a Systematic Review with Meta-Analysis. *J Strength Cond Res*. 2024 Jul 1;38;7:1330-1340. doi: 10.1519/JSC.0000000000004774.
- Bastos V., Machado S., Teixeira D. Feasibility and Usefulness of Repetitions-in-Reserve Scales for Selecting Exercise Intensity: a Scoping Review. *Percept Mot Skills*. 2024 Jun; 131;3:940-970. https://doi.org/10.1177/00315125241241785
- Epley B. *Poundage Chart: Boyd Epley Workout*. Lincoln, NE, USA, Body Enterprises Publ., 1985.
- Aniceto R.R., da Silva Leandro L. Practical Blood Flow Restriction Training: New Methodological Directions for Practice and Research. *Sports Med Open*. 2022;8;1:87. https://doi.org/10.1186/s40798-022-00475-2
- Freitas E.D.S., Miller R.M., Heishman A.D., Ferreira-Júnior J.B., Araújo J.P., Bembem M.G. Acute Physiological Responses to Resistance Exercise with Continuous Versus Intermittent Blood Flow Restriction: a Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2020;11:132-144. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00132
- Cumming G. *Understanding the New Statistics: Effect sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis*. New York, Routledge Publ., 2012.
- Grässler B., Thielmann B., Böckelmann I., Hökelmann A. Effects of Different Exercise Interventions on Heart Rate Variability and Cardiovascular Health Factors in Older Adults: a Systematic Review. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2021 Nov 17;18;1:24. doi: 10.1186/s11556-021-00278-6.
- Yang F., Ma Y., Liang S., Shi Y., Wang C. Effect of Exercise Modality on Heart Rate Variability in Adults: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2024 Jan;9;25;1:9. doi: 10.31083/j.rcm2501009.
- Bhati P., Moiz J.A., Menon G.R., Hussain M.E. Does Resistance Training Modulate Cardiac Autonomic Control? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Auton Res*. 2019 Feb;29;1:75-103. doi: 10.1007/s10286-018-0558-3.
- Hamasaki H. The Effect of Exercise on Cardiovascular Autonomic Nervous Function in Patients with Diabetes: a Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2023 Oct 1;11;19:2668. doi: 10.3390/healthcare11192668.
- Bhati P., Hussain M.E., Deepak K.K., Masood S., Anand P. Progressive Resistance Training Ameliorates Deteriorating Cardiac Autonomic Dysfunction, Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized Control Trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 May;17;5:102778. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102778.
- Turri-Silva N., Garner D.M., Moosavi S.H., Ricci-Vitor A.L., Christofaro D.G.D., Netto Junior J., et al. Effects of Resistance Training Protocols on Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability in Metabolic Syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2018 Jun 11;51;8:e7459. doi: 10.1590/1414-431X20187459.
- Farinatti P., Neto S.R., Dias I., Cunha F.A., Bouskela E., Kraemer-Aguiar L.G. Short-Term Resistance Training Attenuates Cardiac Autonomic Dysfunction in Obese Adolescents. *Pediatr Exerc Sci*. 2016 Aug;28;3:374-80. doi: 10.1123/pes.2015-0191.
- Lopes K.G., Farinatti P., Bottino D.A., DE Souza M.D.G.C., Maranhão P.A., Bouskela E., et al. Does Resistance Training with Blood Flow Restriction Affect Blood Pressure and Cardiac Autonomic Modulation in Older Adults? *Int J Exerc Sci*. 2021 Apr 1;14;3:410-422.
- Su Y., Wang F., Wang M., He S., Yang X., Luan Z. Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscle Fitness and Cardiovascular Risk of Obese College Students. *Front Physiol*. 2024 Jan 3;14:1252052. doi: 10.3389/fphys.2023.1252052.
- Zhao Y., Zheng Y., Ma X., Qiang L., Lin A., Zhou M. Low-Intensity Resistance Exercise Combined with Blood Flow Restriction is More Conducive to Regulate Blood Pressure and Autonomic Nervous Sys-

- tem in Hypertension Patients-Compared with High-Intensity and Low-Intensity Resistance Exercise. *Front Physiol.* 2022 Apr 20;13:833809. doi: 10.3389/fphys.2022.833809.
36. De Deus L.A., Neves R.V.P, Corrêa H.L., Reis A.L., Honorato F.S., Silva V.L., et al. Improving the Prognosis of Renal Patients: the Effects of Blood Flow-Restricted Resistance Training on Redox Balance and Cardiac Autonomic Function. *Exp Physiol.* 2021 Apr;106;4:1099-1109. doi: 10.1113/EP089341.
37. Bane A., Wilson L., Jumper J., Spindler L., Wyatt P., Willoughby D. Effects of Blood Flow Restriction Resistance Training on Autonomic and Endothelial Function in Persons with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024;14;4:761-775. doi: 10.3233/JPD-230259.
38. Patel K.P., Zheng H. Central Neural Control of Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure Following Exercise Training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Feb 1;302;3:H527-37. doi: 10.1152/ajpheart.00676.2011.
39. Chowdhary S., Townend J.N. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cardiovascular Autonomic Control. *Clin Sci (Lond).* 1999 Jul;97;1:5-17.
40. Sun W., Han Y., Gu S. Effects of Five Types of Exercise on Vascular Function in Postmenopausal Women: a Network Meta-Analysis and Systematic Review of 32 Randomized Controlled Trials. *PeerJ.* 2024 Jul 15;12:e17621. doi: 10.7717/peerj.17621.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.05.2024. **Принята к публикации:** 11.06.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.05.2024. **Accepted for publication:** 11.06.2024

Ю.С. Русайкина, А.А. Завьялов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ, ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА KRAS

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Русайкина Юлия Сергеевна: rysoul@mail.ru

Резюме

Колоректальный рак является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается ежегодное увеличение контингента пациентов с колоректальным раком, что связано с ростом онкологической заболеваемости, улучшением диагностики, хорошими результатами лечения. При этом, заболеваемость опухолями толстой и прямой кишки неуклонно увеличивается с возрастом. До начала лечения пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо особенно тщательно взвешивать потенциальные риски и возможность достижения положительных результатов противоопухолевой терапии. В литературных источниках встречаются немногочисленные данные о важности использования комплексной гериатрической оценки (CGA), оценки токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для пациентов пожилого и старческого возраста перед началом специализированного противоопухолевого лечения (химиотерапии). В статье представлен клинический случай химиотерапевтического лечения пожилого пациента (76 лет) с метастатическим колоректальным раком, ассоциированным с мутацией гена KRAS.

Ключевые слова: *злокачественные новообразования, метастатический колоректальный рак, старческий возраст, противоопухолевая лекарственная терапия, индекс коморбидности*

Русайкина Ю.С., Завьялов А.А. Клинический случай химиотерапевтического лечения с учетом индекса коморбидности, пожилого пациента с метастатическим колоректальным раком, ассоциированным с мутацией гена KRAS // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 20–24. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-20-24

Y.S. Rusyaykina, A.A. Zavialov²**A Clinical Case of Metastatic Colorectal Cancer Associated with a Mutation of the Kras Gene in an Elderly Patient, Taking into Account the Comorbidity Index**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Rusyaykina Yulia Sergeevna: rysoul@mail.ru

Abstract

In Russia and other developed countries, a colorectal cancer is one of the main causes of deaths from malignant neoplasms. For last ten years a number of patients with colorectal cancer has been growing up each year all around the world. It relates with cancer incidence increase, diagnosis improvement, good treatment results. At the same time, the incidence of colorectal tumors steadily increases with age. Before the start of elderly and senile people anticancer therapy it's necessary to assess potential risks and ability of positive results achieve.

There is a little information in the literature on usage of complex Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment for elderly and senile people before the start of specialized antitumor therapy (chemotherapy).

In this article the author observed a clinical experience of chemotherapy treatment of elderly patient (76 years old) with metastatic colorectal cancer associated with KRAS gene mutation.

Keywords: *malignant neoplasms, metastatic colorectal cancer, advanced age, antitumor drug therapy, comorbidity index*

For citation: RusyaykinaYS, ZavialovAA. A Clinical Case of Metastatic Colorectal Cancer Associated with A Mutation of the Kras Gene in an Elderly Patient, Taking into Account the Comorbidity Index. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:20-24. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-20-24

Введение

Проблема лечения пациентов старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине. Показатель распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) в России в 2022 г. составил 2758,3 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2012 г. (2091,9) на 31,9%. Рост данного показателя обусловлен, как ростом заболеваемости и выявляемости ЗНО, так и увеличением выживаемости

и продолжительности жизни пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Колоректальный рак (КРР) является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. Заболеваемость КРР неуклонно увеличивается с возрастом. Почти 60 % случаев развиваются в возрасте 65+ лет; до 30% пациентов – люди в возрасте 75 лет и старше [1].

Несмотря на то, что значительную часть пациентов с онкологическими заболеваниями, составляют люди пожилого и старческого возраста, это группа недостаточно представлена в клинических рекомендациях [2,3]. Кроме того, пациенты пожилого возраста, участвующие в клинических исследованиях, представляют собой тщательно отобранную, относительно небольшую, подгруппу.

Систематический обзор 345 совместных групповых исследований не выявил доказательств ухудшения выживаемости или увеличения смертности, связанной с химиотерапевтическим лечением, пациентов старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, несмотря на опасения по поводу повышенного риска токсичности [3]. Однако, даже при включении более значительного числа пожилых пациентов в проводимые исследования, полученные результаты не могут быть экстраполированы на все пожилое население. Это особенно верно для пациентов старше 80 лет.

Прогностические биомаркеры (специфические целевые молекулярные изменения, обнаруживаемые при колоректальном раке) все чаще используются для выбора специализированного лекарственного лечения при метастатическом колоректальном раке (мКРР). Генное профилирование опухолевой ткани следует проводить как можно быстрее после постановки диагноза, чтобы определить наличие этих молекулярных изменений, значительно влияющих на выбор противоопухолевой лекарственной терапии.

Белки семейства RAS функционируют как молекулярные переключатели на пересечении сигнальных путей, обеспечивающих рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание клетки [4]. Наличие драйверной мутации гена *KRAS* ассоциировано с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [5]. Известно, что наличие активирующей мутации в гене *KRAS* предопределяет нечувствительность опухоли к анти-EGFR (epidermal growth factor receptor) терапии и низкую эффективность стандартной полихимиотерапии (ПХТ) [6]. Разработка таргетных препаратов, специфичных к онкогенам семейства *RAS*, считается перспективным направлением для лечения КРР [7].

Хронологический возраст является предвестником «плохих» показателей функционального состояния пациента. До начала лечения требуется тщательная оценка общесоматического статуса [8]. Существуют различные инструменты для комплексной гериатрической оценки, но все они включают некоторую междисциплинарную оценку следующих областей: физическая функция, сопутствующие заболевания, психологическое состояние, социальная поддержка, когнитивные функции, питание и полипрагмазия [9]. Для прогнозирования токсичности химиотерапии были разработаны модели, основанные на гериатрической оценке [10].

Инструмент токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) может быть полезен для прогнозирования того, какие пациенты подвергаются

повышенному риску развития тяжелой или смертельной токсичности от химиотерапии [11]. Эта модель включает: возраст, тип злокачественного новообразования, предполагаемый режим химиотерапии, почечную и гематологическую функцию, слух и уровни активности CGA (способность принимать лекарства, физическая активность, социальная активность). Такой подход оказался значительно лучше, чем оценка статуса Карновского для прогнозирования токсичности химиотерапии.

Клинический случай

Пациент Х. 76 лет (1948 года рождения), поступил в отделение противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 08.07.21 г. с клиническим диагнозом: Низкодифференцированная аденокарцинома восходящей ободочной кишки cT3N0M1, IVст., билобарное метастатическое поражение печени. Состояние после 8 курсов химиотерапии по схеме XELOX. Прогрессирование процесса.

ПГИ № 21570–73: аденокарцинома восходящей ободочной кишки.

Осложнения: Субкомпенсированный стеноз восходящего отдела ободочной кишки за счет инфильтративно-язвенного поражения. Хроническая гипохромная, микроцитарная железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ПФК. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН I ст. НРС: экстрасистолия Iva класс. Гипертоническая болезнь 2 степени, 2 стадии, риск ССО 4. Мочекаменная болезнь с конкрементами правой почки, стенозом почечной артерии в области устья. Вторично сморщенная левая почка. Хронический вторичный пиелонефрит, латентное течение. ХБП 3а ст. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. ТУР в 2010 и 2018 гг. Атрофический гастрит. Полипы нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки.

По данным генного профилирования опухоли: МГИ №5956/21: не обнаружено аллельных вариаций исследуемых локусов (менее 2), что указывает на отсутствие признаков микросателлитной нестабильности.

МГИ №5956/21: при исследовании полученного образца ДНК выявлена активирующая мутация в 2 экзоне гена *KRAS* (NM_004985), предполагающая резистентность опухоли к терапии таргетными препаратами, направленными против рецептора эпидермального фактора роста.

При исследовании полученных образцов ДНК не выявлено активирующих мутаций в 2,3,4 экзонах гена *NRAS* (N_002542).

При исследовании полученных образцов ДНК не выявлено активирующих мутаций в 15 экзоне гена *BRAF* (NM_004333).

Прогрессирование заболевания после проведенного лечения критериям RECIST 1.1 выражалось в появлении метастатического очага в S6 правого легкого, увеличение в размерах ранее выявленных очагов в печени. (рис 1).

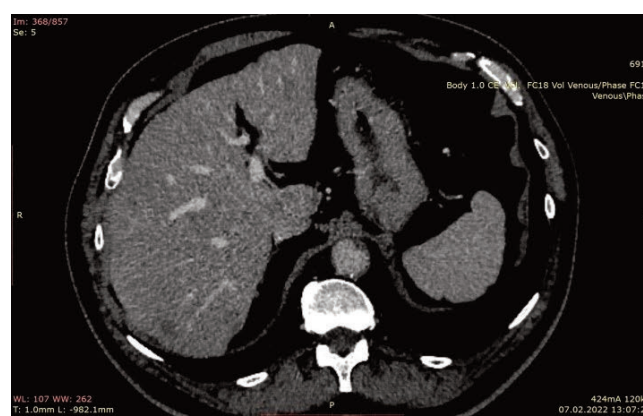
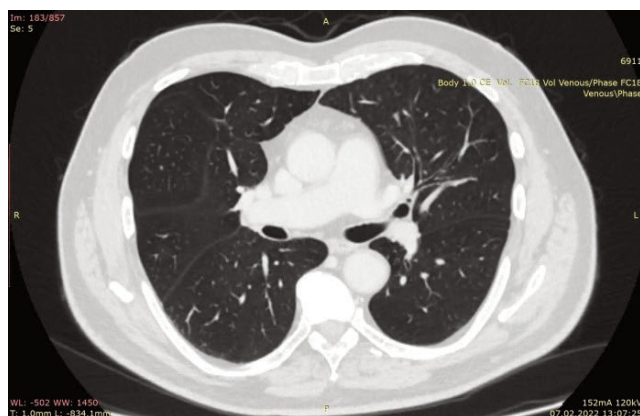


Рис. 1. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием. Метастаз в S6 правого легкого, увеличение в размерах очагов в печени

Fig. 1. CT scan of the chest and abdomen with intravenous contrast. Metastasis in S6 of the right lung, increase in the size of foci in the liver

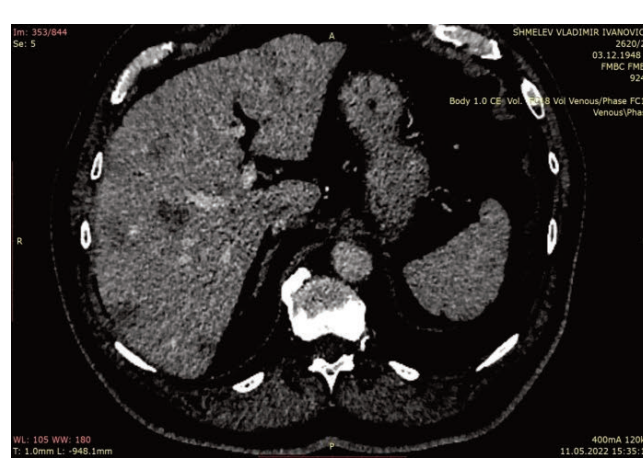
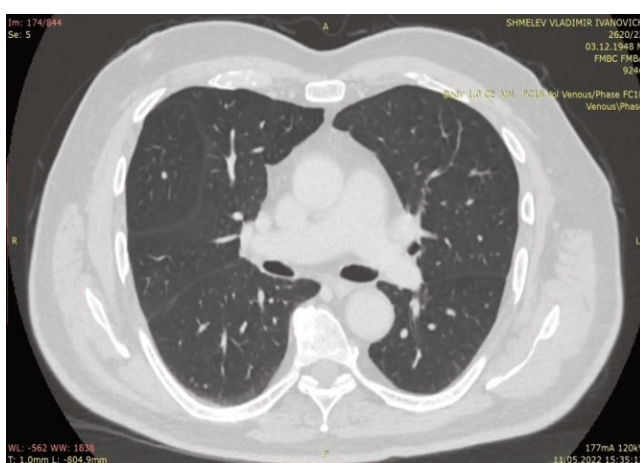


Рис. 2. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием. Метастаз в S2 и S6 правого легкого, билобарное поражение печени

Fig. 2. CT scan of the chest and abdomen with intravenous contrast. Metastasis to S2 and S6 of the right lung, bilobar liver lesion

Общее состояние пациента: относительно удовлетворительное, общий соматический статус по шкале ECOG:1, индекс Карновского: 80%, риск токсичности по шкале CARG– 8б (средний риск). Отмечает онемение кончиков пальцев, общую слабость.

Проведен онкологический консилиум № 2937: Учитывая клинический диагноз, общее состояние пациента, результаты контрольного обследования и ранее проведенное лечение, рекомендовано проведение ПХТ по схеме FOLFIRI. После оценки риска токсичности по шкале CARG была проведена редукция стартовой дозы на 20%.

Проведено 5 курсов ПХТ. Лечение перенес удовлетворительно, из нежелательных явлений отмечена гастроинтестинальная токсичность 1 ст.

При проведении контрольного обследования отмечено прогрессирование основного заболевания. Увеличения размеров прежних и появление новых метастатических очагов в легких, печени. (рис 2)

Проведен онкологический консилиум №3045: Учитывая последовательное прогрессирование на 2-х линиях химиотерапии, показано проведение 3 линии ХТ по схеме: регорафениб 80 мг в сутки внутрь – 1-я неделя, 120 мг в сутки внутрь – 2-я неделя, 160 мг в сутки внутрь – 3-я неделя однократно

в 1–21-й дни, 1 неделя перерыв. Контрольное обследование через 3 курса МХТ.

В связи с высоким риском развития токсичности (ладонно-подошвенный синдром, диарея) по шкале CARG, общим соматическим статусом по шкале ECOG:1, эскалация дозы регорафениба до 160 мг не проводилась. Лечение перенес удовлетворительно, токсические реакции выражены умеренно.

Проведено контрольное обследование. Отмечено увеличение размеров очагов в легких и печени (рис 3). Ранее отмечаемое полуциркулярное утолщение стенок восходящей ободочной кишки при настоящем исследовании не выявлено.

Проведен онкологический консилиум №963944 (ФГБУ «НМИЦ Онкологии им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ): Учитывая исчерпанность опций лечения, последовательное прогрессирование на 3-х линиях химиотерапии, высокий риск развития токсичности по шкале CARG, по жизненным показаниям показано проведение 4 линии ХТ с редукцией стартовой дозы на 20% по схеме: Трифлуридин-Типирацил (Лонсурф) + бевацизумаб 5 мг/кг внутривенно капельно, каждые 2 недели.

Проведено 6 курсов ХТ. Осложнение: гематологическая токсичность 2ст (нейтропения). По данным

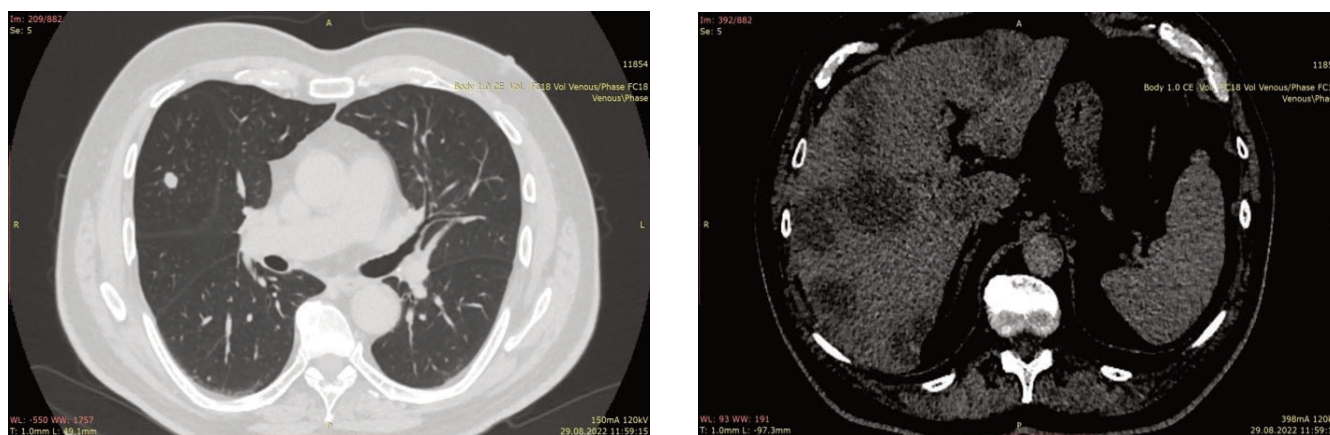


Рис. 3. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием после 3-й линии Увеличения размеров метастатических очагов в легких, печени

Fig. 3. CT of chest and abdomen with intravenous contrast after 3rd line Increased size of metastatic foci in lungs, liver

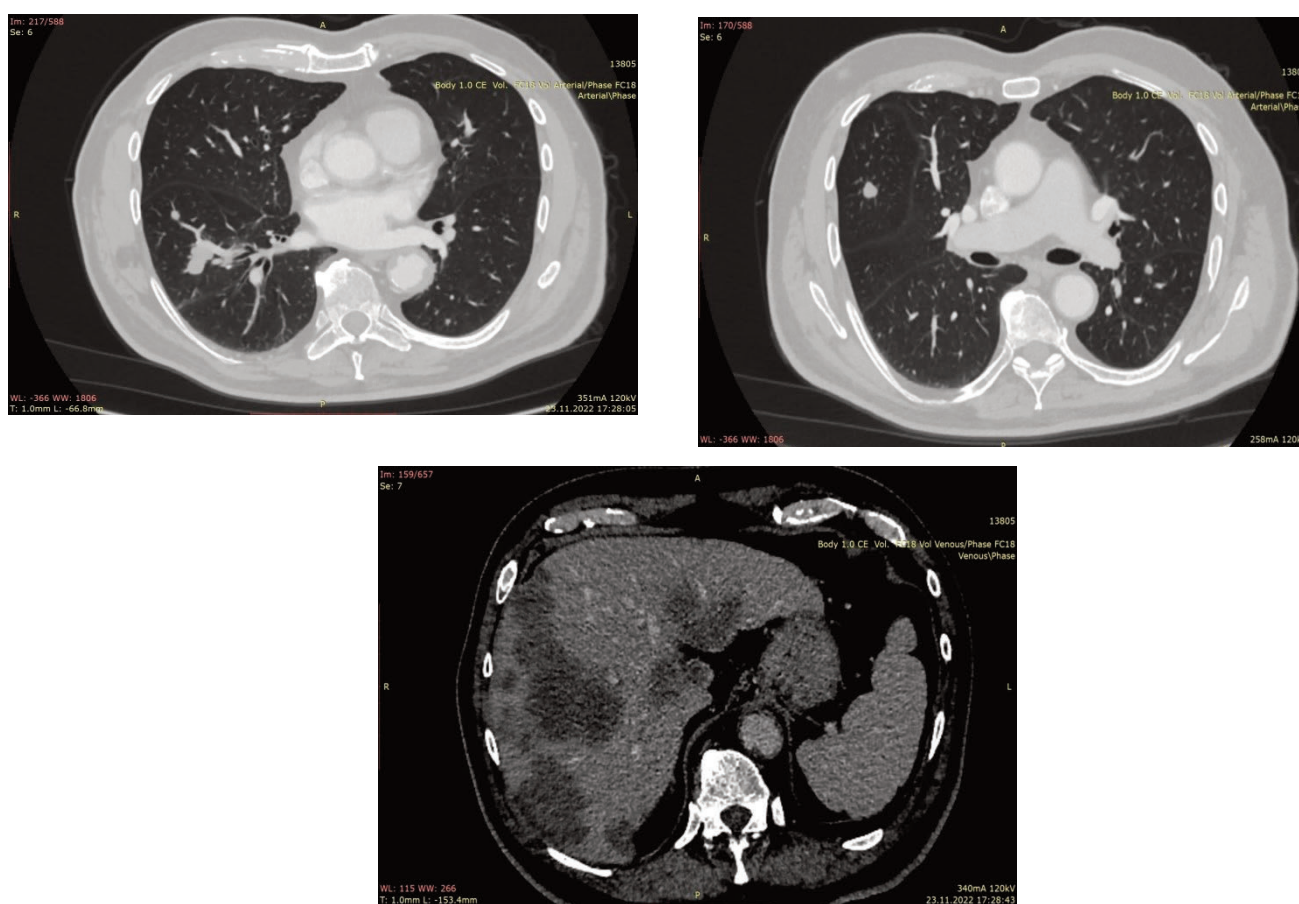


Рис. 4. КТ грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием Увеличение размеров имевшихся и появление новых метастатических очагов в легких, печени

Fig. 4. CT of the chest and abdomen with intravenous contrast Increase in the size of existing and appearance of new metastatic foci in the lungs, liver

КТ ОГК, ОБП после 3 курса имелась стабилизация опухолевого процесса. После 6 курсов вновь прогрессирование. (рис 4).

Общая продолжительность жизни у данного пациента с начала лечения- составила 22 месяца.

Заключение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует возможность получения пожилыми больными

с мКРР эффективного лечения, приводящего к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. Биологический возраст не является абсолютным прогностическим признаком эффективности и токсичности лечения.

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Исходя из данного случая, становится очевидным, что редукция стартовой дозы на 20% является возможным

вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения нежелательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости.

В третьей линии специализированного лекарственного лечения терапию пероральным мультикиназным ингибитором регорафенибом следует начинать с эскалации дозы: 1-я неделя 80 мг в сутки, 2-я неделя 120 мг в сутки, 3-я неделя 160 мг в сутки. Однако стоит отметить, что эскалацию дозы до 160 мг проводят только в случае хорошей переносимости. У пожилых пациентов с высоким риском развития нежелательных явлений по шкале CARG оптимальная доза регорафе-

ниба 80 мг в сутки внутрь однократно 1-21 дни, 1 неделя перерыв.

Комплексная гериатрическая оценка, а также прогностические инструменты токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) с целью определения рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии и последовательной монокимиотерапии) у пациентов пожилого возраста должны быть обязательно использованы до начала лечения. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) помогает достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Старостин Р.А., Гатаулин Б.И., Валитов Б.Р., Гатаулин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. Т.12. № 4. С. 52-59.
2. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Старческая астения и артериальная гипертензия: вопросы клинической практики // Артериальная гипертензия. 2023. Т.29. №3. С.246-252.
3. Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы) // Тазовая хирургия и онкология. 2022. Т.12. №3. С.51-55.
4. Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging all KRAS Mutants // Cancer Discov. 2022 Apr 1. V.12. No.4. P. 924-937.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // Колопроктология. 2021. Т.20. №2. С.42-49.
6. Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the Foreground for Non-Small Cell Lung Cancer and Colorectal Cancer: Similarities and Main Differences for Prognosis and Therapies // Crit Rev OncolHematol. 2020 Feb. No.146. P.102-859. Epub 2019 Dec17.
7. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution Structure of the State 1 Conformer of GTP-bound H-RAS Protein and Distinct Dynamic Properties between the State 1 and state 2 Conformer // J Biol Chem. 2011 Nov 11. V.286. No.45. P.39644–39653.
8. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории – путь к снижению летальности онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2020. Т.10. №3. С.49–53.
9. Elsayy B., Higgins K. E. Geriatric Assessment // American Family Physician. 2011. V.83. No.1. P. 48-56.
10. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26. №1. С.112-118.
11. Остапенко В.С., Абсальмов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // Российский журнал гериатрической медицины. 2023. Т.2. №14. С.86–91.

REFERENCES

1. Starostin R. A., Gataulin B. I., Valitov B. R., Gataulin I. G. Colorectal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Povolzhskiy Onkologicheskii Vestnik = Volga Region Oncological Bulletin. 2021;12;4:52-59 (In Russ.).
2. Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N. Senile Asthenia and Arterial Hypertension: Issues of Clinical Practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29;3:246-252 (In Russ.).
3. Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Chemotherapy of Advanced Pancreatic Cancer in Older Patients (Literature Review). Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology. 2022;12;3:51-55 (In Russ.).
4. Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the Reach of Precision Oncology by Drugging all KRAS Mutants. Cancer Discov. 2022 Apr 1;12;4:924-937.
5. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Modern Prognostic Factors in Colorectal Cancer. Koloproktologiya = Coloproctology. 2021;20;2:42-49 (In Russ.).
6. Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the Foreground for Non-Small Cell Lung Cancer and Colorectal Cancer: Similarities and Main Differences for Prognosis and Therapies. Crit Rev OncolHematol. 2020 Feb;146:102-859. Epub 2019 Dec17.
7. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution Structure of the State 1 Conformer of GTP-bound H-RAS Protein and Distinct Dynamic Properties Between the State 1 and State 2 Conformers. J Biol Chem. 2011 Nov 11;286;45:39644–39653.
8. Dmitrieva N.V., Aginova V.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S. Automation of a Microbiological Laboratory – a Way to Reduce Mortality in Cancer Patients. Zlokachestvennyye Opukholy = Malignant Tumors. 2020;10;3:49–53 (In Russ.).
9. Elsayy B., Higgins K.E. Geriatric Assessment. American Family Physician. 2011;83;1:48-56.
10. Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of the Introduction Into Clinical Practice of a Prognostic Model for Assessing the Risk of Developing Myelotoxic Complications of Chemotherapy. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies. 2019;26;1:112-118 (In Russ.).
11. Ostapenko V.S., Absalyamov R.I. At the Intersection of Geriatrics and Oncology: State of the Problem. Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine. 2023;2;14:86–91 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 18.08.2024. Принята к публикации: 11.09.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 18.08.2024. Accepted for publication: 11.09.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

Л.С. Бутаев^{1,2}, Ю.А. Олейник¹, Жеребцова В.А.¹, М.П. Булусов¹, А.Ю. Субора¹, А.М. Сухарева¹, Е.С. Урнова¹,
Д.Г. Кисиличина¹, В.В. Птушкин¹, Т.А. Астрелина², А.С. Самойлов²

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВЕНЕТОКЛАКС В ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ (ОПЫТ ГБУЗ ММНКЦ ИМ. С.П. БОТКИНА ДЗМ)

¹ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

Пациенты с рецидивом или рефрактерным течением (р/р) ДВККЛ, первичной медиастинальной В-ККЛ и с ранним рецидивом (до 2 лет) ФЛ имеют плохой прогноз и короткую общую выживаемость. Стандартная ПХТ II линии для пациентов младше 60-65 лет с р/р ДВККЛ включает курсы интенсивной ПХТ с препаратами платины и аутоотрансплантацию стволовыми клетками (ТСКК). Известно, что ответ на терапию достигается только у половины больных на фоне стандартной химиотерапии. Добавление новых таргетных препаратов может улучшить результаты лечения. В данной работе представлены первые результаты добавления препарата Венетоклакса к химиотерапии у пациентов с р/р агрессивных В-клеточных лимфом.

Ключевые слова: венетоклакс, рецидив или рефрактерное течение В-клеточных лимфом, выживаемость, полная ремиссия

Для цитирования: Бутаев Л.С., Олейник Ю.А., Жеребцова В.А., Булусов М.П., Субора А.Ю., Сухарева А.М., Урнова Е.С., Кисиличина Д.Г., Птушкин В.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Применение препарата венетоклакс в терапии у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением в-клеточных лимфом (опыт гбуз ммнкц им. С.П. Боткина ДЗМ) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 25–33. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

L.S. Butaev^{1,2}, Yu.A. Oleynik¹, M.P. Bulusov¹, A.Yu. Subora¹, V.A. Zherebtsova¹, A.M. Sukhareva¹, E.S. Urnova¹,
D.G. Kisilichina¹, V.V. Ptushkin¹, T.A. Astrelina², A.S. Samoilov²

Use of Venetoclax in the Therapy of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell (Experience of the s.p. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center)

¹IS.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

Patients with relapsed or refractory (r/r) DLBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma and early relapse (up to 2 years) FL have a poor prognosis and short overall survival. Standard second-line chemotherapy for patients under 60-65 years old with r/r DLBCL includes intensive chemotherapy courses with platinum drugs and autologous stem cell transplantation (ASCT). It is known that response to therapy is achieved only in half of patients against the background of standard chemotherapy. Addition of new targeted drugs can improve treatment outcomes. This paper presents the first results of adding Venetoclax to chemotherapy in patients with r/r aggressive B-cell lymphomas.

Keywords: venetoclax, relapsed or refractory B-cell lymphomas, survival, complete remission

For citation: Butaev LS, Oleynik YuA, Bulusov MP, Subora AYU, Zherebtsova VA, Sukhareva AM, Urnova ES, Kisilichina DG, Ptushkin VV, Astrelina TA, Samoilov AS. Use of Venetoclax in the Therapy of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell (Experience of the s.p. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:25-33. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой особую гетерогенную группу заболеваний с наличием как индолетных так и высокоагрессивных лимфом [1,2]. Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным течением В-клеточной НХЛ представляют собой особую терапевтическую группу пациентов. Использование современных подходов к лечению рецидивирующей/рефрактерной (р/р) НХЛ показывает многообещающие и обнадеживающие результаты. Так при использовании Т-клеточного химерного антигенового рецептора (CAR) у пациентов при диффузной крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и других подтипах НХЛ общий ответ на терапию (ОО) составит в 52-82% случаев, полная ремиссия (ПР) - 40-52% [3-5].

Результаты исследований демонстрирует эффективность лечения пациентов с р/р В-клеточной лимфой включающих добавление и/или комбинации со стандартной химиотерапией новых моноклональных антител: анти-CD79b, биспецифических антител (анти-CD3/CD20); ингибиторов контрольных точек; иммуномодуляторов; CAR-Т терапии [6].

Однако, в клинической практике приблизиться к аналогичным результатам бывает крайне сложно. Поэтому поиск новых, более эффективных и менее затратных методов лечения пациентов с рецидивом или рефрактерным течением В-клеточных лимфом является актуальным.

Применение таргетного препарата Венетоклакс продемонстрировало высокую эффективность при

лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [7-9]. Высокая экспрессия BCL-2 определяет нарушение регуляции митохондриального апоптоза [10] и выявляется при многих В-клеточных лимфомах, что подтверждает гипотезу о том, что ингибирование BCL-2 Венетоклаком при В-клеточных лимфомах может улучшить результаты лечения.

Механизмы апоптоза клеток

Эукариотические клетки могут погибать различными способами, включая физиологические (апоптоз, некроптоз и пироптоз), нефизиологические и путем некроза клеток [11]. Запрограммированная клеточная гибель, апоптоз, представляет собой управляемый генами процесс самоуничтожения клетки, характеризующийся специфическими биохимическими и морфологическими изменениями, включая активацию протеолитических ферментов, каспаз, сморщивание клеток, вздутие мембран, конденсацию хроматина и фрагментацию ядра. В этом процессе клеточное содержимое не высвобождается, поэтому апоптоз не вызывает воспаления, а оставшиеся апоптотические тельца удаляются фагоцитами [12].

Апоптоз играет жизненно важную роль в эмбриогенезе, тканевом гомеостазе, защите от патогенов и элиминации опухолевых клеток. Однако нерегулируемые процессы апоптоза могут способствовать развитию аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, а также устойчивости раковых клеток к химиотерапии [13,14].

Апоптоз запускается двумя независимыми сигнальными путями, внутренними или внешними. Оба пути на последних этапах зависят от одних и тех же каспаз-исполнителей (каспаза-3, каспаза-6 и каспаза-7) и каждый путь активируется по-разному [15,16]. Внешний путь запускается мембранными рецепторами смерти, принадлежащими к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), которые распознают свои родственные внеклеточные лиганды (например, FasR/FasL или CD95/CD95L, TNFR1/TNF α , DR3/TL1A, DR4/TRAIL-R1 и DR5/TRAIL-R2) [17]. И наоборот, внутренний (митохондриальный) путь активируется чрезмерный клеточный стресс и другие проапоптотические явления (например, высокая температура, радиация, недостаток питательных веществ, вирусная инфекция, гипоксия, повышенная концентрация внутриклеточного кальция и мутации ДНК) и управляется белками семейства BCL-2 [13].

Каждый член семейства BCL-2 содержит один или несколько доменов гомологии BCL-2 (BH) (BH1-4), которые опосредуют белковые взаимодействия. Семейство BCL-2 делится на две основные функциональные группы. К первой группе относятся проапоптотические (про-смертельные) белки BAD, BIK, NOXA, BMF, PUMA, BIM, BID и HRK (белки, содержащие только BH3), которые активируют апоптотические эффекторы BAX и BAK. Вторая группа содержит антиапоптотические (про-выживающие) белки BCL-2, BCL-XL, BCL-W, A1 и MCL-1, которые связывают и изолируют пред-

ставителей первой группы для предотвращения апоптоза. Механистически, когда клетка получает правильные сигналы для прохождения апоптоза, белки, содержащие только BH3, олигомеризуются с эффекторами BAX и BAK и вызывают проницаемость внешней мембраны митохондрий. В результате цитохром С высвобождается из митохондрий и активирует каспазозависимую гибель клеток [18-23].

Очевидно, что усиленная функция антиапоптотических белков сделала бы клетки более устойчивыми к индукции апоптоза. Было продемонстрировано, что дерегуляция BCL-2 и других антиапоптотических белков является важным механизмом резистентности при солидных опухолях [24-26] и гематологических злокачественных новообразованиях [27-30]. Например, основной участник, BCL-2, часто сверхэкспрессируется из-за транслокаций 18q21; например, t(14;18)(q32;q21), который сопоставляет ген BCL-2 при конститутивной активации промотора гена тяжелой цепи иммуноглобулина [30] или из-за различных амплификаций и делеций хромосом [27,31]. Альтернативно, клетки могут приобретать антиапоптотическое преимущество косвенно с помощью механизмов, включающих белок-супрессор опухоли p53. Как фактор транскрипции, p53 способен индуцировать транскрипцию BAX [32] и некоторых белков, содержащих только BH3 (PUMA, NOXA, BID) [33,34] напрямую или даже сам действовать как белок, содержащий только BH3 [35,36]. Следовательно, мутации гена TP53, влияющие на эти функции p53, могут инактивировать митохондриальный путь апоптоза. Аналогичным образом, протоонкоген c-MYC регулирует апоптоз, индуцируя экспрессию из проапоптотических генов (BAX, BAK, BIM, PUMA и NOXA) [37-39] и подавляющих экспрессию антиапоптотических (BCL-2 и BCL-XL) генов [40]. Однако в раковых клетках, которые сверхэкспрессируют мутировавший c-MYC, механизм защиты от апоптоза блокируется неадекватной экспрессией некоторых антиапоптотических молекул (BCL-2, BCL-XL и MCL-1) [41-43].

Поскольку нарушенный апоптоз играет ключевую роль в устойчивости рака к терапии, фармакологическое ингибирование антиапоптотических белков, особенно BCL-2, представляет собой возможность заставить клональные клетки погибнуть. На сегодняшний день разработаны и протестированы так химические агенты называемые миметики BH3, которые нацелены на антиапоптотические белки. Эти препараты включают неселективные ингибиторы (AT-101, TW37, апогосиполон [ApoG2], обатоклак [GX15-070], ABT737) и миметик, содержащий только BH3, навитоклак (ABT-263) [44-47]. Хотя навитоклак эффективно связывается только с BCL-2, BCL-XL и MCL-1, его высокое сродство к BCL-XL ограничивает его клиническое применение из-за тромбоцитопении, что ограничивает увеличение дозы и безопасное противоопухолевое применение [48-50].

Механизм действия Венетоклакс

Венетоклак (ABT-199, GDC-0199, Venclexta™) представляет собой уникальную небольшую и

высокоселективную биодоступную молекулу, которая была разработана специально для нацеливания на домен ВНЗ BCL-2 (рис. 1) [51]. В качестве миметика ВНЗ венетоклак проявляет высокое сродство к ВНЗ-связывающей бороздке BCL-2 и способен замещать проапоптотические белки ВНЗ (например, BIM), связанные с BCL-2. В качестве элемента ВНЗ венетоклак проявляет высокое сродство к ВНЗ-связывающей бороздке BCL-2 и способен замещать проапоптотические белки ВНЗ (например, BIM), связанные с BCL-2. Следовательно, свободные белки, содержащие только ВНЗ, могут активировать эффекторы апоптоза (BAX и BAK) или ингибировать другие антиапоптотические факторы члены (MCL-1). Таким образом, венетоклак запускает и восстанавливает апоптоз в опухолевых клетках, высвобождая проапоптотические белки из BCL-2 [52].

В раковых клетках антиапоптотический белок BCL-2 изолирует и блокирует функцию только ВНЗ-проапоптотических белков (например, BIM) и, следовательно, предотвращает апоптоз. Миметическое соединение, содержащее только ВНЗ, венетоклак вытесняет и реактивирует проапоптотические белки, связанные с ВНЗ-связывающей бороздкой BCL2. Следовательно, высвобождаемые проапоптотические белки связываются с апоптотическими эффекторами BAX и BAK и индуцируют проницаемость внешней мембраны митохондрий. Цитохром с, высвобождаемый из митохондрий, затем активирует каспазы и запускает гибель клеток [53].

Венетоклак связывается с белками плазмы (> 99%), период полувыведения составляет 16-19

часов [54,55]. Пиковые концентрации наблюдаются через 4-5 часов и задерживались примерно на 2 часа при приеме с едой (пища с высоким содержанием жиров) [56]. Венетоклак метаболизируется через CYP3A4, CYP3A5 и является субстратом для Р-гликопротеинового насоса [57,58]. Следует избегать сопутствующей терапии сильными ингибиторами CYP3A или ингибиторами Р-гликопротеина, но если они необходимы, то требуется снижение дозы венетоклакса ($\geq 75\%$ и 50% от суммарной дозы). Существует лишь минимальная экскреция интактного препарата с мочой [57], и его клиренс, вероятней всего, не влияет на пациентов с легкой или умеренной почечной, или печеночной недостаточностью [59]. Однако препарат не был изучен у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек или печени.

Применение препарата Венетоклак при лечении НХЛ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) это агрессивная лимфома, морфологически классифицируемая диффузным ростом зрелых неопластических крупных В-лимфоидных клетки. [60]. ДВККЛ включает в себя несколько различных гистологических, иммунофенотипических и генетических подгрупп. Наиболее распространенные аберрации связаны с мутациями генов BCL-6 (30%), BCL-2 (20-30%) и c-MYC (5-22%) [61-63]. Транслокация t(14;18)(q32;q21) и амплификация 18q21-23 сопровождаются гиперэкспрессией BCL-2 в 20-30% и в 21% случаев при ДВККЛ соответственно (18,20). Double hit (DHL) ДВККЛ-это подгруппа с плохим клиническим прогнозом, которая содержит

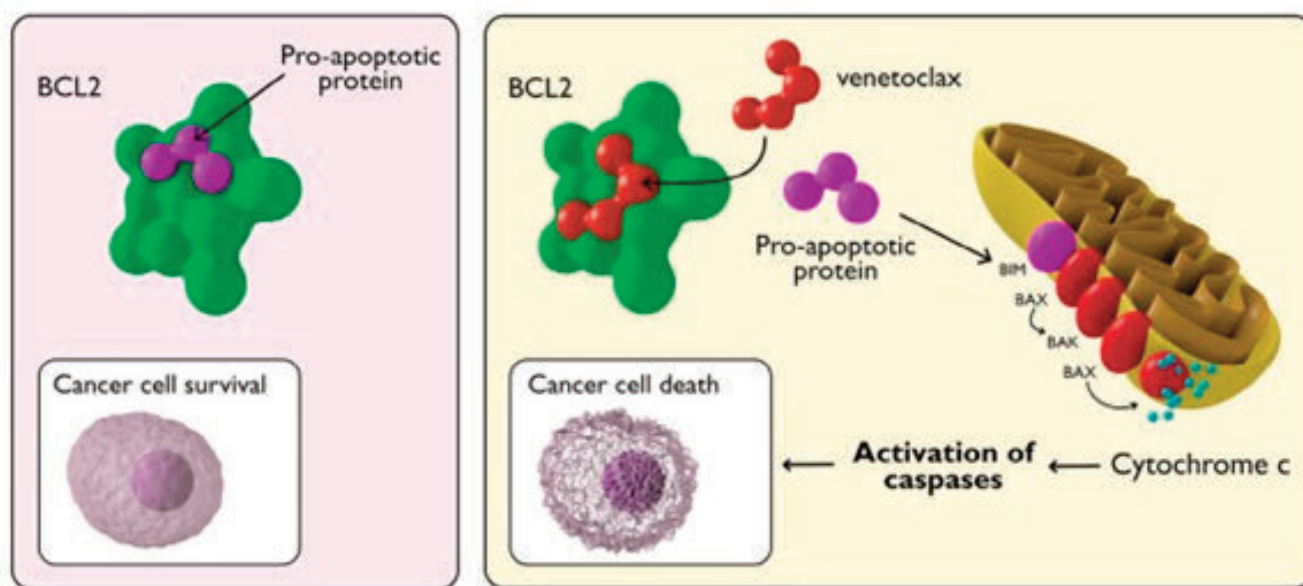


Рис. 1. Механизм действия препарата Венетоклакса (специфического ингибитора BCL2) - восстановление апоптоза [53]
Fig. 1. Mechanism of action of Venetoclax (a specific BCL2 inhibitor) - restoration of apoptosis [53]

параллельную перестройку генов с-MYC и протоонкогена BCL-2, BCL-6 или BCL-3 и составляет 10% случаев при ДВККЛ с наиболее частым подтипом MYC/BCL 2, несущим транслокацию с-MYC и t(14;18)(q32;q21) [64]. Стандартная ПХТ II линии у пациентов моложе 60-65 лет с р/р ДВККЛ включает курсы интенсивной химиотерапии с препаратами платины и аутоТСКК. Ответ достигается только у половины пациентов, что связано с неэффективностью индукции второй ремиссии. 2-летняя ОВ с р/р ДВККЛ составляет 38-41% [65]. Поэтому данная категория пациентов представляет собой особый интерес.

В проведенном исследовании 2й фазы CAVALLI (NCT02055820) оценивалась эффективность и безопасность венетоклакса, с ритуксимабом в комбинации с курсом R-CHOP-21 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) при лечении ДВККЛ в 1й линии терапии, включая пациентов, с наличием гиперэкспрессии белка BCL-2 по данным иммуногистохимического исследования. Результаты анализа безопасности и эффективности включал 206 пациентов. Доза венетоклакса составляла 800 мг/сут: в первом цикле 4-10 дни, с 1-10 дни в 2-8 циклов терапии. Уровень ПР на момент окончания лечения составлял 69% в общей популяции и сохранялся в подгруппах с гиперэкспрессией BCL-2. Медиана наблюдения составила 32,2 месяца, у пациентов наблюдались тенденции к улучшению БПВ с венетоклаксом в комбинации R-CHOP в общей популяции и подгруппе с гиперэкспрессией BCL-2 по сравнению с R-CHOP. Частота общего ответа была лучше и аналогична 2-летней БПВ в общей когорте; у пациентов с гиперэкспрессией BCL2+: 83% против 77%; 2-летняя БПВ: 78% против 62% соответственно. Несмотря на более высокую частоту гематологических нежелательных явлений 3/4 степени (86%), летальность связанная с ними не увеличилась (2%). Комбинация венетоклакса к R-CHOP в 1й линии ДВККЛ продемонстрировала высокую, но управляемую миелотоксичность и потенциал улучшения эффективности, особенно в подгруппах пациентов с гиперэкспрессией Bcl-2 [66].

В другом исследовании при терапии агрессивных В-клеточных лимфом 1 фазы добавление венетоклакса к курсу R-DA-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, циклофосфан, доксорубин, преднизолон) и 2 фазы выясило повышенную летальность, связанную с лечением в группе DHL/THL. Добавление венетоклакса к терапии R-CHOP может быть эффективным при наличии BCL-2 с управляемой токсичностью, но однако приводит в значимой токсичности в комбинации с R-DA-EPOCH. [67,68].

В настоящее время в клиническом исследовании (NCT04790903) проводится оценка эффективности применения венетоклакса в комбинации с Pola-CHP (полатузумаб ведотин, циклофосфан, доксорубин, преднизолон) у пациентов с первичным ДВККЛ BCL-2 +.

При оценке эффективности венетоклакса в монорежиме I фазы у пациентов с НХЛ, у 34 пациентов с р/р течением ДВККЛ медиана предшествующих линий терапии составляла 3. Эффективность препа-

рата была у 18% (6/34) и 12% (4/34) пациентов, достигших ПР. Однако продолжительность ответа на терапию была короткая среди всех типов НХЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 1 месяц, а 1-летняя ОВ достигала 12%. Переносимость препарата Венетоклакс за период его применения была хорошая, синдрома лизиса опухоли (СЛО) не наблюдалось [69].

В ретроспективном когортном исследовании применение Венетоклакса (медиана дозы 400 мг) офф-лейбл в качестве «терапии спасения» у 34 пациентов с НХЛ, включая 13 ДВККЛ показано, что ОО была достигнута в 26% случаев, стабилизация заболевания (СЗ) в 34%, а ПР 3% во всей когорте, медиана БПВ для когорты ДВККЛ составила 2 месяца. [70,71]

Исследование I-II фазы у пациентов со второй линией терапии ДВККЛ продемонстрировало высокую эффективность венетоклакса в дозе 800 мг в комбинации химиотерапии (курс R-ICE), медиана наблюдения составила 26 месяцев, общий ответ составил 81%, полный ответ 63% [72].

Материалы и методы

В исследование с января 2019 по декабрь 2023 г. было включено 42 пациента в возрасте от 18 лет до 65 лет с диагнозом резистентность (накопление РФП по шкале Deauville 4 баллов после 1 линии терапии) или рецидив ДВККЛ и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) с проведенной одной линией терапии; пациенты с ранним рецидивом фолликулярной лимфомы (ФЛ) с поддерживающей терапией ритуксимабом (POD 24) и пациенты с 3+ линией терапии в анамнезе.

Все пациенты были разделены на 2 группы:

В первую группу вошли 29 пациентов: 14 - ДВККЛ, 7 - ПМВККЛ, 8 – ФЛ, медиана возраста составила 47 лет (21-65), Мужчины/Женщины: 20/9. Пациенты получили первую линию терапии: R-CHOP-подобные курсы – 25/29, mNHL-BFM-90 – 2/29, R-COP/R-B – 2 (ФЛ). Уровень экспрессии BCL-2 у 21/29 пациента: гиперэкспрессия выявлена в 17/21 (81%) случаях. Пациенты получили венетоклакx во второй линии терапии. В первой группе пациентов проводилось 2-4 курса ПХТ по схемам R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон) или R-GDP (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин) (ДВККЛ/ФЛ) и R-ICE (ритуксимаб, карбоплатин, ифосфамид, этопозид) (ПМВККЛ) с добавлением венетоклакса в 1-10 дни каждого 21-дневного цикла в дозе 400 мг в сутки. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоСКК) осуществлялся в момент восстановления миелопоэза после 1-3 курсов терапии. Ответ оценивался согласно критериям Lugano (ПЭТ/КТ). При достижении 1-3 балла по Deauville проводилась аутоТСКК с режимом кондиционирования R-B(Вe)EAM (ритуксимаб, бендамустин (карпустин), этопозид, цитарабин, мелфалан).

Во вторую группу включены 13 пациентов с крайне трудным течением гематологических заболеваний: ДВККЛ 6 пациентов, ФЛ 6 пациентов

и один пациент с ПМВККЛ. Характеристика пациентов представлена в таблице. Пациенты получали венетоклак в 3 и последующих линиях терапии. Пациентам второй группы проводилась терапия спасения. Ответ терапии так же оценивался согласно критериям Lugano (ПЭТ/КТ). При достижении ответа на терапию проводился сбор аутоСКК и проведение аутоТСКК.

Результаты исследования

Первая группа пациентов

Полная ремиссия была достигнута у 17 (58%) из 29 пациентов, ЧР – у 2 (7%) из 29, стабилизация/прогрессия – у 9 (31%) из 29, смерть после первого курса ПХТ (пневмония) – у 1 (3,4%) из 29 пациентов. У 18 (64,4%) из 28 пациентов было заготовлено достаточное количество аутоСКК (в среднем $8,7 \cdot 10^{-6}/\text{кг}$). Неудача мобилизации отмечалась у 8 (28,5%) из 28 пациентов, отказ от сбора аутоСКК был у 2 (7,1%) пациентов из 28. АутоТСКК выполнена 13 (72%) пациентам из 18: 11 пациентам в качестве консолидации 2-й линии терапии, 2 пациентам в качестве консолидации при последующих линиях терапии. Проведение курсов ПХТ (соблюдение межкурсовых интервалов), консолидации в виде ВДХТ с поддержкой стволовыми кроветворными клетками было на некоторое время отсрочено на период в период пандемии COVID-19.

Таблица

Характеристика пациентов, получивших венетоклак в 3 и последующих линий терапии
Characteristics of patients who received venetoclax in 3 and subsequent lines of therapy

Показатель	Результат
Возраст	
≥ 65 лет	1
< 65 лет	12
Медиана возраста	52 года
Диагноз:	
ДВККЛ	6 пациентов
ФЛ	6 пациентов
ПМВККЛ	1 пациент
ECOG	
0-1	10
≥ 2	3
Bulki	3 пациента (23%).
Медиана количества линий терапии	3
Рефрактерность к любой линии терапии	11 пациентов (84 %)
Рефрактерность к последней линии терапии	9 пациентов (69%)
Первичная рефрактерность	7 пациентов (53%)
Курсы терапии	
R-DHAP	4
R-GDP	4
R-GemOx	1
R-ICE	4
Доза венетоклакса	
400 мг	11 пациентов
200 мг	2 пациента (+ 150 мг флюконазола)

В 5 (17%) случаях из 29 выполнена аллоТКМ (2 из-за неудачи мобилизации и 3 в последующих линиях терапии).

Смертность составила 11 (37%) пациентов из 29: 4 пациента от COVID-19 (3 пациентов в состоянии ПР); 5 пациентов от прогрессии заболевания, 2 пациента от других причин).

За период наблюдения 56 месяцев медиана без прогрессивной выживаемости составила 15 месяцев (ФЛ 8,9 месяцев; ДВККЛ 25 месяцев; ПМВККЛ 15 месяцев), медиана общей выживаемости, суммарно во всех 3х группах не была достигнута (у пациентов с ФЛ медиана общей выживаемости составила 20 месяцев, у пациентов с ДВККЛ и ПМВКЛ медиана общая выживаемость не достигнута). Общая частота ответа представлена на рис. 2.

Вторая группа пациентов

В группу включены пациенты с рефрактерным течением основного заболевания, не получавшие лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с поддержкой стволовых кроветворных клеток. В данной группе пациентов были проведены от 1-5 курсов терапии, медиана курсов терапии составила 3. Значимой токсичности на фоне проведения курсов терапии не было выявлено. Оценка ответа не проведена в 1 случае из 13. Общая частота ответа составила у 5 (41%) пациентов из 12: ПО у 2 (16%) из 12 и ЧО у 3 (25%) из 12. Для консолидации ремиссии 3 пациентам проведена аутоТГСК (1 ПМВКЛ, 1 ДВККЛ, 1 ФЛ). Пациентам, не ответившим на терапию с добавлением венетоклакса проводились курсы по решению врачебной комиссии: 2 пациентам проведен Dexa-BeAM - без эффекта; 2 пациентам GemOx - аналогичные курсы терапии в комбинации с иммуномодуляторами - без эффекта; 3 пациентам проведено введение биспецифических антител (анти-CD3/CD20): у 1 из 3 достигнута и сохраняется полная ремиссия заболевания за период наблюдения более 24 месяцев. На декабрь 2023 года летальность составила в 8 (61%) случаев из 13: 5 - от прогрессии заболевания; 3 - от других причин.

Сравнительная характеристика общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) между первой и второй группами пациентами добавления венетоклакса ко второй и последующих линий терапии представлена на рис. 3.

Заключение

В клинической практике добавление венетоклакса к терапии второй и последующих линий НХЛ показало многообещающие результаты, с приемлемой токсичностью, несмотря на небольшую группу пациентов. Необходимо проведение дальнейшего изучения данной комбинации препаратов. Улучшение показателей выживаемости пациентов в данной тяжелой когорте пациентов возможно при добавлении новых конъюгатов моноклональных антител, биспецифических антител в комбинации с венетоклаксом и стандартной химиотерапией.

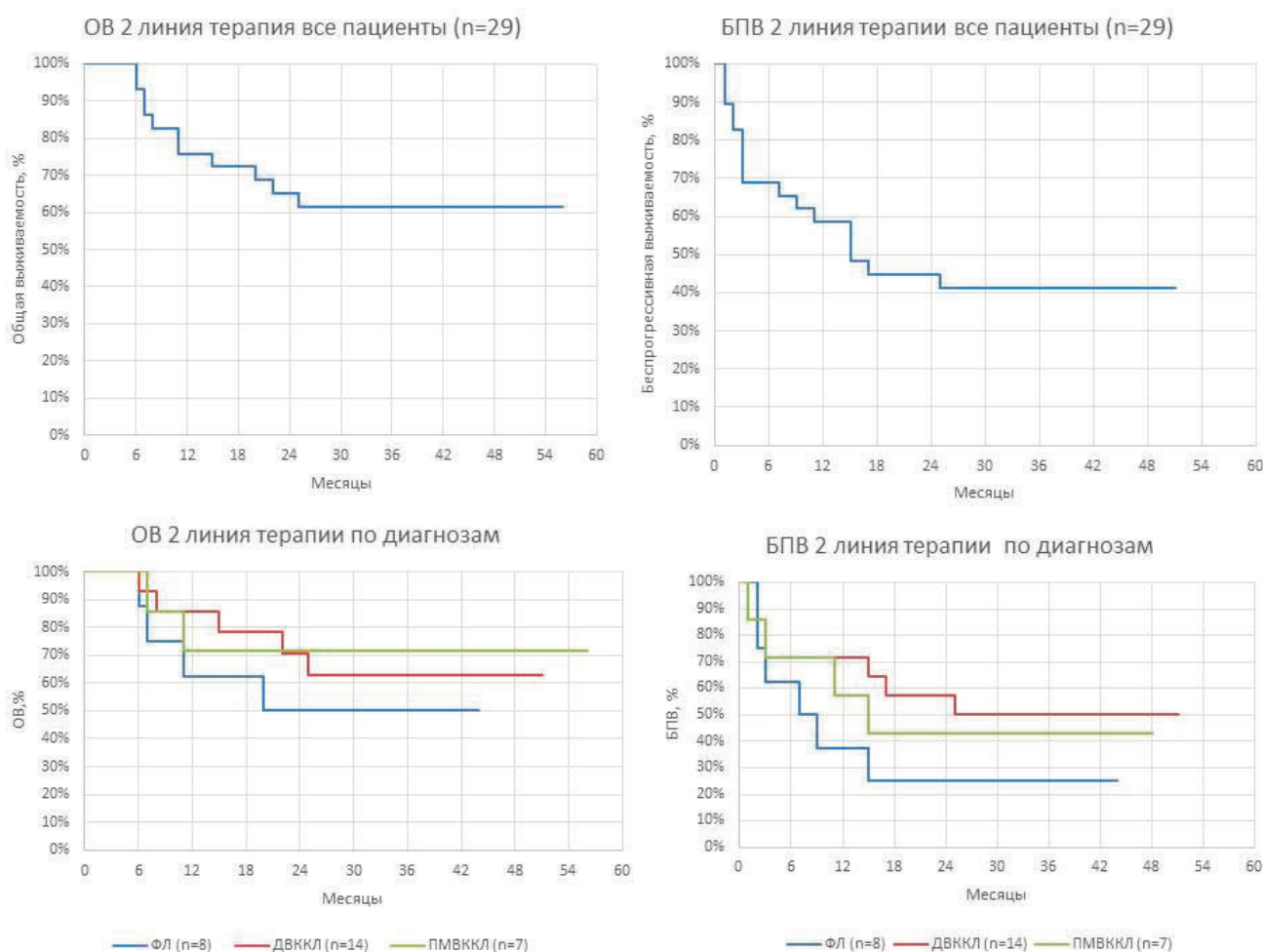


Рис. 2. Показатели общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) с нозологическими диагнозами у пациентов, получивших венетоклакс по 2-ой линии терапии (первая группа)

Сокращения: ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома, ФЛ - Фолликулярная лимфома, ПМВККЛ - первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

Fig. 2. Overall progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates by nosological diagnoses in patients who received venetoclax as a second-line therapy (first group)

Abbreviations: DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma, FL - follicular lymphoma, PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and Description of Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
3. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., Waller E.K., Borchmann P., McGuirk J.P., et al. Tisagen Lecleu Cel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:45-66. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>
4. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., Miklos D.B., Lekakis L.J., Oluwole O.O., et al. Long-term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucl in Refractory Large B-Cell Lymphoma (Zuma-1): a Single-Arm, Multicentre, Phase 1-2 Trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20:31-42. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
5. Hirayama A.V., Gauthier J., Hay K.A., Voutsinas J.M., Wu Q., Pender B.S., et al. High Rate of Durable Complete Remission in Follicular Lymphoma after CD19 CAR-T Cell Immunotherapy. *Blood*. 2019;134:636-40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000905>
6. Tavakkoli M., Barta S.K. 2024 Update: Advances in the Risk Stratification and Management of Large B-cell Lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2023;98;11:1791-1805. DOI: [10.1002/ajh.27075](https://doi.org/10.1002/ajh.27075)
7. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M., Kahl B.S., Purvada S.D., Gerecitano J.F., Kipps T.J., Anderson M.A., Brown J.R., Gressick L., Wong S., Dunbar M., Zhu M., Desai M.B., Cerri E., Enschede S.H., Humerickhouse R.A., Wierda W.G., Seymour J.F. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257>
8. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., Hillmen P., D'Rozario J., Assouline S., Owen C., Gerecitano J., Robak T., De la Serna J., Jaeger U., Cartron G., Montillo M., Humerickhouse R., Punnoose E.A., Li Y., Boyer M., Humphrey K., Mobasher M., Kater A.P. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1107-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>
9. DiNardo C.D., Pratz K.W., Letai A., Jonas B.A., Wei A., Thirman M.,

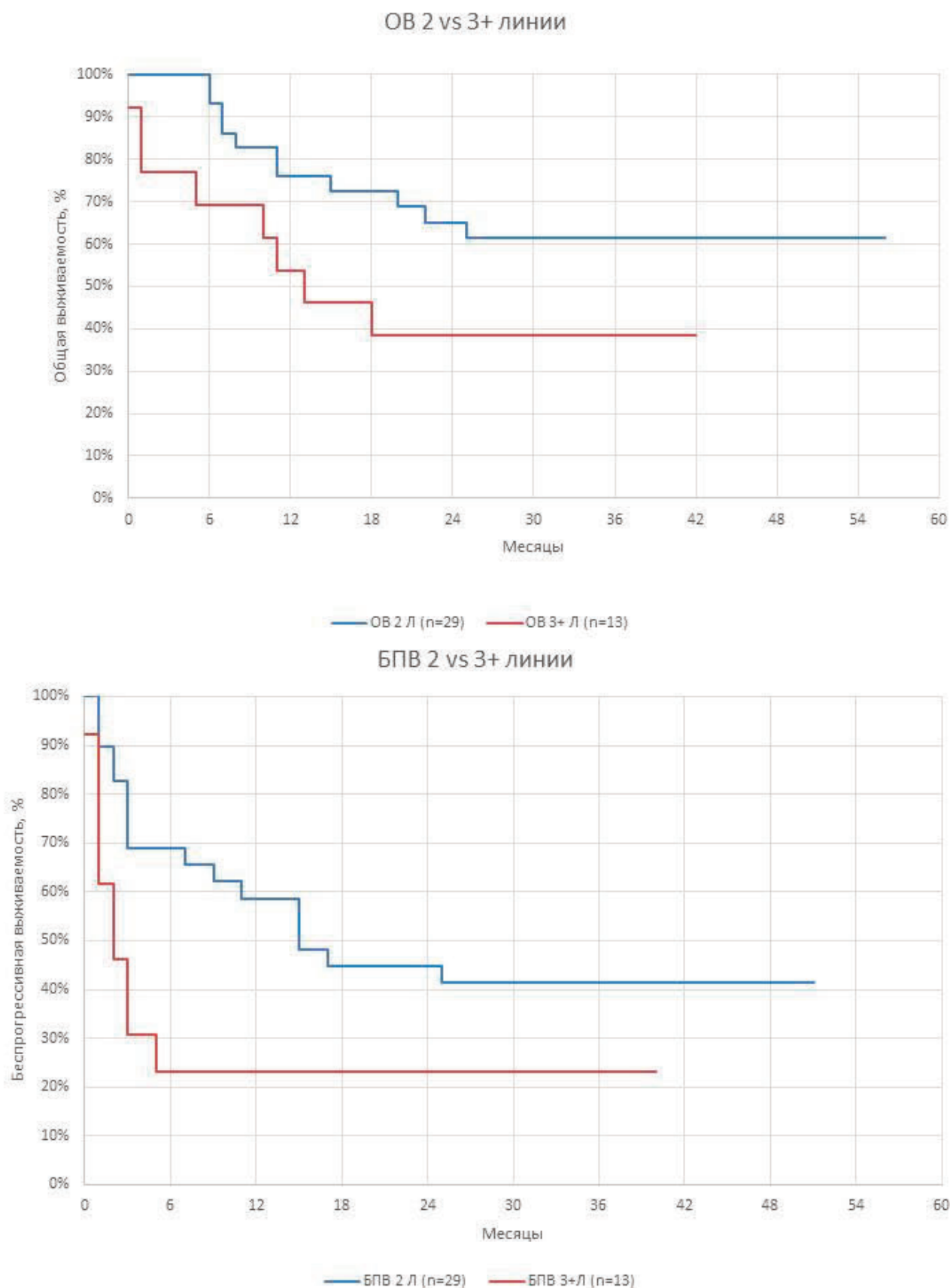


Рис.3. Сравнительная характеристика общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) 1 группы (2Л) и 2 группы (3+Л) пациентов

Fig. 3. Comparative characteristics of overall progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of group 1 (2L) and group 2 (3+L) patients

- et al. Safety and Preliminary Efficacy of Venetoclax with Decitabine or Azacitidine in Elderly Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukaemia: a non-Randomised, Open-Label, Phase 1 B Study. *Lancet Oncol.* 2018;19:216-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30010-X)
10. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F., Pagel J.M., Kahl B.S., Wierda W.G., Puvvada S., Kipps T.J., Anderson M.A., Salem A.H., Dunbar M., Zhu M., Peale F., Ross J.A., Gressick L., Desai M., Kim S.Y., Verdugo M., Humerickhouse R.A., Gordon G.B., Gerecitano J.F. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:826-833. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.4320>
 11. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infect. Immun.* 2005;73:1907-1916.
 12. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972;26:239-257.
 13. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 Family: Regulators of the Cellular Life-or-Death Switch. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:647-656.
 14. Hanahan D., Weinberg R.A. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
 15. Huang D.C.S., Hahne M., Schroeter M., et al. Activation of Fas by FasL Induces Apoptosis by a Mechanism that Cannot be Blocked by Bcl-2 or Bcl-xL. *Proc. Natl. Acad Sci USA.* 1999;96:14871-14876.
 16. Strasser A., Harris A.W., Huang D.C., Krammer P.H., Cory S. Bcl-2 and Fas/APO-1 Regulate Distinct Pathways to Lymphocyte Apoptosis. *EMBO J.* 1995;14:6136-614.
 17. Gucciardi M.E., Gores G.J. Life and Death by Death Receptors. *FASEB J.* 2009;23:1625-1637.
 18. Chen L., Willis S.N., Wei A., et al. Differential Targeting of Prosurvival Bcl-2 Proteins by their BH3-only Ligands Allows Complementary Apoptotic Function. *Mol Cell.* 2005;17:393-403.
 19. Chittenden T. BH3 Domains: Intracellular Death-Ligands Critical for Initiating Apoptosis. *Cancer Cell.* 2002;2:165-166.
 20. Czabotar P.E., Lessene G., Strasser A., Adams J.M. Control of Apoptosis by the BCL-2 Protein Family: Implications for Physiology and Therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:49-63.
 21. Huang D.C., Strasser A. BH3-Only Proteins-Essential Initiators of Apoptotic Cell Death. *Cell.* 2000;103:839-842.
 22. Willis S.N., Chen L., Dewson G., et al. Proapoptotic Bak is Sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, Until Displaced by BH3-Only Proteins. *Genes Dev.* 2005;19:1294-1305.
 23. Willis S.N., Fletcher J.L., Kaufmann T., et al. Apoptosis Initiated when BH3 Ligands Engage Multiple Bcl-2 Homologs, not Bax or Bak. *Science.* 2007;315:856-859.
 24. Gazzaniga P., Gradilone A., Vercillo R., et al. Bcl-2/Bax mRNA Expression Ratio as Prognostic Factor in Low-Grade Urinary Bladder Cancer. *Int J Cancer.* 1996;69:100-104.
 25. Jiang S.-X., Sato Y., Kuwao S., Kameya T. Expression of bcl-2 Oncogene Protein is Prevalent in Small Cell Lung Carcinomas. *J Pathol.* 1995;177:135-138.
 26. Joensuu H., Pylkkanen L., Toikkanen S. Bcl-2 Protein Expression and Long-Term Survival in Breast Cancer. *Am J Pathol.* 1994;145:1191-1198.
 27. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent Deletions and Down-Regulation of Micro-RNA Genes miR15 and miR16 at 13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:15524-15529.
 28. Monni O., Joensuu H., Franssila K., Knuutila S. Dna Copy Number Changes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Comparative Genomic Hybridization Study. *Blood.* 1996;87:5269-5278.
 29. Pekarsky Y., Croce C.M. Role of miR-15/16 in CLL. *Cell Death Differ.* 2015;22:6-11.
 30. Tsujimoto Y., Finger L.R., Yunis J., Nowell P.C., Croce C.M. Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the T (14;18) Chromosome Translocation. *Science.* 1984;226:1097-1099.
 31. Edelmann J., Holzmüller K., Miller F., et al. High-Resolution Genomic Profiling of Chronic Lymphocytic Leukemia Reveals New Recurrent Genomic Alterations. *Blood.* 2012;120:4783-4794.
 32. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1910-1916.
 33. Toshiyuki M., Reed J.C. Tumor Suppressor p53 is a Direct Transcriptional Activator of the Human Bax Gene. *Cell.* 1995;80:293-299.
 34. Nakano K., Vousden K.H. PUMA, a Novel Proapoptotic Gene, is Induced by p53. *Mol Cell.* 2001;7:683-694.
 35. Yu J., Wang Z., Kinzler K.W., Vogelstein B., Zhang L. PUMA Mediates the Apoptotic Response to p53 in Colorectal Cancer Cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:1931-1936.
 36. Petros A.M., Gunasekera A., Xu N., Olejniczak E.T., Fesik S.W. Defining the p53 DNA-Binding Domain/Bcl-x (L)-Binding Interface Using NMR. *FEBS Lett.* 2004;559:171-174.
 37. Zilfou J.T., Lowe S.W. Tumor Suppressive Functions of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:001883.
 38. Dansen T.B., Whitfield J., Rostker F., Brown-Swigart L., Evan G.I. Specific Requirement for Bax, not Bak, in Myc-induced Apoptosis and Tumor Suppression in Vivo. *J Biol Chem.* 2006;281:10890-10895.
 39. Egle A., Harris A.W., Bouillet P., Cory S. Bim is a Suppressor of Myc-Induced Mouse B Cell Leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:6164-6169.
 40. Mihalyova J., et al. Experimental Hematology. 2018;61:10-25.
 41. Nikiforov M.A., Riblett M., Tang W.H., et al. Tumor Cell-Selective Regulation of NOXA by c-MYC in Response to Proteasome Inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19488-19493.
 42. Hoffman B., Liebermann D.A. Apoptotic Signaling by c-MYC. *Oncogene.* 2008;27:6462-6472.
 43. Meyer N., Kim S.S., Penn L.Z. The Oscar-Worthy Role of Myc in Apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:275-287.
 44. Nieminen A.I., Partanen J.I., Klefstrom J. C-Myc Blazing a Trail of Death: Coupling of the Mitochondrial and Death Receptor Apoptosis Pathways by c-Myc. *Cell Cycle.* 2007;6:2464-2472.
 45. Nilsson J.A., Cleveland J.L. Myc Pathways Provoking Cell Suicide and Cancer. *Oncogene.* 2003;22:9007-9021.
 46. Kipps T.J., Eradat H., Grosicki S., et al. A Phase 2 Study of the BH3 Mimetic BCL2 Inhibitor Navitoclax (ABT-263) with or Without Rituximab, in Previously Untreated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2826-2833.
 47. Nguyen M., Marcellus R.C., Roulston A., et al. Small Molecule Obatoclax (GX15-070) Antagonizes MCL-1 and Overcomes MCL-1-Mediated Resistance to Apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19512-19517.
 48. Nguyen M., Cencic R., Ertel F., et al. Obatoclax is a Direct and Potent Antagonist of Membrane-Restricted Mcl-1 and is Synthetic Lethal with Treatment that Induces Bim. *BMC Cancer.* 2015;15:568.
 49. Sun Y., Wu J., Aboukameel A., et al. Apogossypolone, a Nonpeptidic Small Molecule Inhibitor Targeting Bcl-2 Family Proteins, Effectively Inhibits Growth of Diffuse Large Cell Lymphoma Cells In Vitro and In Vivo. *Cancer Biol Ther.* 2008;7:1418-1426.
 50. Roberts A.W., Seymour J.F., Brown J.R., et al. Substantial Susceptibility of Chronic Lymphocytic Leukemia to BCL2 Inhibition: Results of a Phase I Study of Navitoclax in Patients with Relapsed or Refractory Disease. *J Clin Oncol.* 2012;30:488-496.
 51. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J., et al. ABT-263: a Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor. *Cancer Res.* 2008;68:3421-3428.
 52. Wilson W.H., O'Connor O.A., Czuczman M.S., et al. Navitoclax, a Targeted High-Affinity Inhibitor of BCL-2, in Lymphoid Malignancies: a Phase 1 Dose-Escalation Study of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumor Activity. *Lancet Oncol.* 2010;11:1149-1159.
 53. Souers A.J., Levenson J.D., Boghaert E.R., Ackler S.L., Catron N.D., Chen J., et al. ABT-199, a Potent and Selective BCL-2 Inhibitor, Achieves Antitumor Activity While Sparing Platelets. *Nat Med.* 2013 Feb;19:2:202-8.
 54. Konopleva M., Contractor R., Tsao T., Samudio I., Ruvolo P.P., Kitada S., et al. Mechanisms of Apoptosis Sensitivity and Resistance to the BH3 Mimetic ABT-737 in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2006 Nov;10:5:375-88.
 55. Salem A.H., Agarwal S.K., Dunbar M., Enschede S.L.H., Humerickhouse R.A., Wong S.L. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;57:4:484-92.
 56. Salem A.H., Agarwal S.K., Dunbar M., Nuthalapati S., Chien D., Freise K.J., et al. Effect of Low- and High-Fat Meals on the Pharmacokinetics of Venetoclax, a Selective First-in-Class BCL-2 Inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;56:11:1355-61.
 57. Agarwal S.K., Hu B., Chien D., Wong S.L., Salem A.H. Evaluation of Rifampin's Transporter Inhibitory and CYP3A Inductive Effects on the Pharmacokinetics of Venetoclax, a BCL-2 Inhibitor: Results of a Single- and Multiple-Dose Study. *J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;56:11:1335-43.
 58. Freise K.J., Jones A.K., Eckert D., Mensing S., Wong S.L., Humerickhouse R.A., et al. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Sep 15;56:515-523.

59. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and Beyond: Evolving Concepts and Practical Applications. *Blood*. 2011 May 12;117:19:5019–32.
60. Kramer M.H., Hermans J., Wijburg E., Philippon K., Geelen E., van Krieken J.H., et al. Clinical Relevance of BCL2, BCL6, and MYC Rearrangements in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 1998 Nov 1;92:9:3152–62.
61. Sethi A., Tandon A., Mishra H., Singh I. Diffuse Large B-cell Lymphoma: An Immunohistochemical Approach to Diagnosis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 May-Aug; 23;2:284-288 DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_294_18
62. Saito M., Gao J., Basso K., Kitagawa Y., Smith P.M., Bhagat G., et al. A Signaling Pathway Mediating Downregulation of BCL6 in Germinal Center B Cells is Blocked by BCL6 Gene Alterations in B Cell Lymphoma. *Cancer Cell*. 2007 Sep;12;3:280–92.
63. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E., Imhoff G.W. van, Kluin-Nelemans H.C., Boerma E.-J., et al. Double-Hit B-cell Lymphomas. *Blood*. 2011 Feb 24;117:8:2319–31.
64. Imhoff G.W. van, McMillan A., Matasar M.J., et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Orchard Study (OMB110928). *Blood*. 2014;124:21:630. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.630.630>
65. Morschhauser F., et al. A Phase 2 study of Venetoclax Plus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 137;5;2021:600-609. DOI: 10.1182/blood.202000657
66. Rutherford S.C., Abramson J.S., Bartlett N.L., et al. Venetoclax with Dose-Adjusted EPOCH-R as Initial Therapy for Patients with Aggressive B-cell Lymphoma: a Single-Arm, Multicentre, Phase 1 Study. *Lancet Haematol*. 2021;8;11:e818-e827
67. Abramson J.S., Ruppert A.S., Giri S., et al. Randomized Phase II/III Study of DA-EPOCH-R +/- Venetoclax in Previously Untreated Double Hit Lymphoma: Initial Results from Alliance A051701. *Blood*. 2021;138;1:523.
68. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F., Pagel J.M., Kahl B.S., Wierda W.G., et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 17; JCO.2016.70.4320
69. Hughes M.E., Landsburg D.J., Rubin D.J., Schuster S.J., Svoboda J., Gerson J.N., et al. Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma with Venetoclax: a Single-Center Evaluation of Off-Label use. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19;12:791–8. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.612
70. Wang L., Li L.R., Young K.H. New agents and regimens for diffuse large B Cell Lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2020;13;1:175. Published 2020 Dec 14. DOI:10.1186/s13045-020-01011-z
71. Caimi P.F., Cashen A., Gallogly M., Winter A., Boughan K., Ghobadi A., Jagadeesh D., Cooper B., Mehta-Shah N., Dean R., Metheny L., Pohlman B., Bartlett N.L., de Lima M., Kahl B.S., Hill B.T. Venetoclax Combined with R-ICE (VICER) for Second line Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory or Relapsed after Initial Chemoimmunotherapy. *Hematological Oncology*. 2023;41:436-437. https://doi.org/10.1002/hon.3164_321

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.05.2024. Принята к публикации: 11.06.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.05.2024. Accepted for publication: 11.06.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-34-39

И.В. Цымбал¹, М.С. Семенов¹, В.А. Брунчуков¹, Е.А. Дубова¹, Г.Г. Степанян¹, Л.Т. Лепсверидзе¹, С.В. Лишук¹,
Т.А. Астрелина¹, И.В. Кобзева¹, Ю.Б. Сучкова¹, О.Ф. Серова², А.С. Самойлов¹, О.В. Паринов^{1,2}

ПРИМЕНЕНИЕ АМНИОТИЧЕСКОЙ ОБОЛОЧКИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РУБЦЕВАНИЯ В ХИРУРГИИ НЕВРОТИЗАЦИИ НЕРВОВ

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

²ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр, г. Балашиха

Контактное лицо: Семенов Максим: semenovfmbc@gmail.com

Резюме

Несмотря на современные достижения в области хирургии проблема патологического рубцевания остаётся актуальной и по сей день. Она может приводить как к серьёзным дисфункциям различных систем органов, так и к косметическим дефектам, что существенно снижает качество жизни пациентов. В поисках эффективных методов профилактики рубцевания в данном исследовании мы обратили внимание на амниотическую оболочку, которая благодаря своим свойствам способна обеспечивать протекцию тканей и препятствовать рубцово-спаечным процессам. Нами были проиллюстрированы положительные результаты применения амниона в хирургии невротизации седалищного нерва у кроликов, показана его безопасность и эффективность. Амниотическая оболочка представляет собой перспективный биоматериал для профилактики патологического рубцевания и улучшения послеоперационных исходов. Однако для ее широкого применения необходимы дальнейшие исследования и стандартизация производства.

Ключевые слова: амниотическая оболочка, рубцевание, невротиз, амнион, фиброз, соединительная ткань

Для цитирования: Цымбал И.В., Семенов М.С., Брунчуков В.А., Дубова Е.А., Степанян Г.Г., Лепсверидзе Л.Т., Лишук С.В., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Серова О.Ф., Самойлов А.С., Паринов О.В. Применение амниотической оболочки для минимизации патологического рубцевания в хирургии невротизации нервов // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 34–39. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-34-39

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-34-39

I.V. Tsybal¹, M.S. Semenov¹, V.A. Brunchukov¹, E.A. Dubova¹, G.G. Stepanyan¹, L.T. Lepsveridze¹, S.V. Lischuk¹,
T.A. Astrelina¹, I.V. Kobzeva¹, Yu.B. Suchkova¹, O.F. Serova², O.S. Samoilov¹, O.V. Parinov^{1,2}

The Usage of an Amniotic Membrane to Minimize Pathological Scarring in Nerve Neurotization Surgery

¹IS.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Semenov Maxim: semenovfmbc@gmail.com

Abstract

Despite modern advances in surgery, the problem of pathological scarring is still remains relevant. It can lead to both serious dysfunctions of various organ systems and cosmetic defects, which significantly reduces the quality of patients' life. In search of effective methods for the prevention of scarring, we paid attention to the amniotic sac, which, due to its properties, is able to provide tissue protection and prevent scar-adhesive processes. We have illustrated the positive results of the amnion usage in surgery of sciatic nerve neurotization in rabbits; a safety and effectiveness of this method have been also presented. The amniotic sac is a promising biomaterial for the prevention of pathological scarring and improvement of postoperative outcomes. However, further research and standardization of production are needed for its widespread use.

Keywords: venetoclax, relapsed or refractory B-cell lymphomas, survival, complete remission

For citation: Tsybal IV, Semenov MS, Brunchukov VA, Dubova EA, Stepanyan GG, Lepsveridze LT, Lischuk SV, Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Serova O.F., Samoilov A.S., Parinov O.V. The Usage of an Amniotic Membrane to Minimize Pathological Scarring in Nerve Neurotization Surgery A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:34-39. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-34-39

Введение

Формирование избыточных рубцов представляет собой серьёзную проблему последствий хирургического лечения, а также лечения обширных поражений, травм мягких тканей. Патологическое рубцевание может приводить к нарушениям функций различных систем органов, косметическим дефектам, а также значительному снижению качества жизни пациентов. Поиск биоматериалов, способных минимизировать рубцевание, является актуальным направлением исследований. В данном контексте амниотическая оболочка привлекает внимание благодаря своим уникальным антифибротическим свойствам.

Патофизиология рубцевания

Фаза воспаления

При повреждении тканей происходит высвобождение факторов свёртывания крови, цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и хемокинов, привлекающих клетки иммунной системы в рану [1]. Нейтрофилы первыми мигрируют для борьбы с инфекцией. Затем активируются макрофаги, которые выполняют фагоцитоз некротических тканей и продуцируют медиаторы воспаления и ангиогенеза, такие как ФНО-α, ИЛ-1β, PDGF, TGF-β [2]. Длительное присутствие избыточного количества нейтрофилов и макрофагов способствует формированию рубцов

путем постоянной секреции провоспалительных цитокинов [3].

Пролиферативная фаза

Дермальные фибробласты активируются под действием факторов роста (PDGF, TGF- β , FGF) и мигрируют в рану [4]. TGF- β стимулирует трансформацию части фибробластов в миофибробласты, экспрессирующие альфа-гладкомышечный актин [5]. Миофибробласты обладают повышенной синтетической активностью и могут сокращаться, способствуя закрытию раны. Они начинают активно продуцировать компоненты внеклеточного матрикса - коллаген I, III типов, фибронектин, протеогликаны [6]. Одновременно происходит ангиогенез - рост новых кровеносных сосудов в рану для доставки питательных веществ и кислорода [7].

Фаза ремоделирования

Окончательное формирование рубца происходит в результате перекрестного сшивания волокон коллагена в плотную упорядоченную структуру. Этот процесс регулируется балансом синтеза коллагена и его деградации матриксными металлопротеиназами (ММР). Дисбаланс между ММР и их ингибиторами (ТИМР) способствует избыточному отложению коллагена в рубце [8]. Одновременно происходит ремоделирование и сокращение рубца за счет тракционных сил, создаваемых миофибробластами [9].

Патологическое рубцевание развивается при:

1. Длительной и чрезмерной воспалительной реакции с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [10].
2. Усиленной пролиферации и повышенной активности миофибробластов под действием ростовых факторов [11].
3. Нарушениях в метаболизме коллагена с преобладанием его синтеза и снижением деградации [12].
4. Длительной гипоксии тканей [13].
5. Генетической предрасположенности (мутации генов ТИМР, ММР, ростовых факторов) [14].

В результате формируется плотный рубец с избыточным содержанием упорядоченных волокон

коллагена и клеток, что приводит к потере эластичности тканей, образованию стягивающих тяжей и нарушению функций органов [15].

Механизмы антифибротического действия амниотической мембраны

Амниотическая мембрана является внутренней среди плодных оболочек, окружающую плод во время внутриутробного развития. Ее потенциал в снижении патологического рубцевания обусловлен следующими факторами

1. Низкая иммуногенность и наличие противовоспалительных молекул (ИЛ-10, ИЛ-1) способствуют уменьшению воспалительной реакции - триггера формирования рубцов [16,17].

2. Подавление трансформации фибробластов в активированные миофибробласты за счёт ингибирования TGF- β сигнального пути [18,19].

3. Наличие ингибиторов ангиогенеза (эндостатины, ангиостатины) снижает чрезмерный ангиогенез в рубцовой ткани [20].

4. Экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-1 и факторов, ингибирующих апоптоз [21,22].

5. Высокое содержание факторов роста (EGF, KGF, HGF) стимулирует регенерацию тканей и реэпителизацию [23].

Методы

В исследовании использовались 6 взрослых самцов кроликов породы Советская шиншилла (рис. 1), массой 3,2 кг, обеспеченный свободным доступом к воде и еде. Под общей анестезией выполнялось оперативное вмешательство, целью которого было выделение седалищного нерва на бедре билатерально. Сторона, на которой проводились манипуляции с применением амниотической мембраны, определялась рандомизированно, контралатеральная сторона служила контролем. На стороне вмешательства, где применялся амнион, выделенный участок седалищного нерва длиной 2 см оборачивался децеллюляризированной амниотической мембраной человека.



Рис. 1. Самец кролика породы Советская шиншилла
Fig. 1. Male rabbit of the Soviet chinchilla breed

На контрольной стороне нерв также выделялся, однако не подвергался каким-либо дополнительным манипуляциям. Через 2 недели выполнялась реоперация с повторным хирургическим доступом и применением амниона к соседнему участку седалищного нерва (для оценки рубцевания с течением времени). Производился забор образцов нервов для гистологического исследования. Животные выводились из эксперимента путём внутрисердечной инъекции раствора лидокаина спустя 3 недели от первой операции.

Гистологическая оценка проводилась сертифицированным патологоанатомом в условиях слепого исследования. Препараты были окрашены гематоксилином и эозином, а также трихромной окраской по Массону. Парафиновые срезы оценивались при увеличении 100х и 400х с использованием светового микроскопа. Анализировались такие параметры, как степень воспаления, отёк, фиброз и наличие дегенеративных изменений нервных волокон.

Результаты

В гистологических препаратах через неделю после операции определяются сохранные нервные волокна, окруженные амниотической оболочкой. Эпиневрй расширен с выраженной лимфоцитарно-

плазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, очаговыми грануляциями, без признаков гнойного воспаления. Отмечаются очаговые разрастания соединительной ткани, врастание соединительной ткани в амниотическую оболочку. Нервные стволы с сохранным периневрием, на отдельных участках определяется формирование волокон соединительной ткани без признаков фиброзирования и врастания соединительной ткани в нервные волокна (рис. 1 а, б). Через 3 недели после операции гистологическая картина сходная с таковой на предыдущем сроке. Среди отличий можно отметить менее выраженную лимфоцитарно-плазмоцитарную инфильтрацию, отсутствие в инфильтрате эозинофилов, более развитые грануляции. Эпиневрй представлен рыхлой соединительной тканью с очаговым отёком и звёздчатыми макрофагами. Признаки фиброзирования и врастания соединительной ткани в толщу нервных волокон на данном сроке также отсутствовали (рис. 2 а, б).

В контрольной группе в гистологических препаратах среди фиброзной ткани определяются нервные волокна (рис. 1 а, б). Отмечается выраженные фиброзные изменения периневрия, врастание фиброзированной соединительной ткани в эпиневрй (рис. 2 а, б). Признаки воспаления отсутствуют.

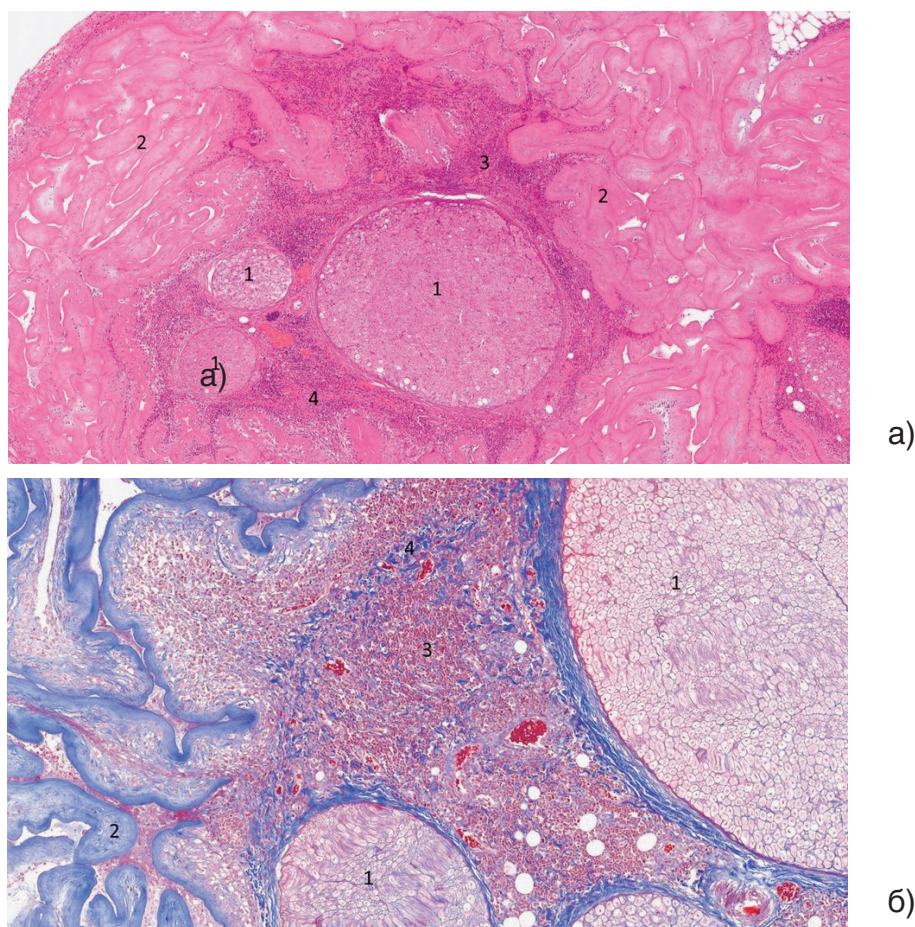
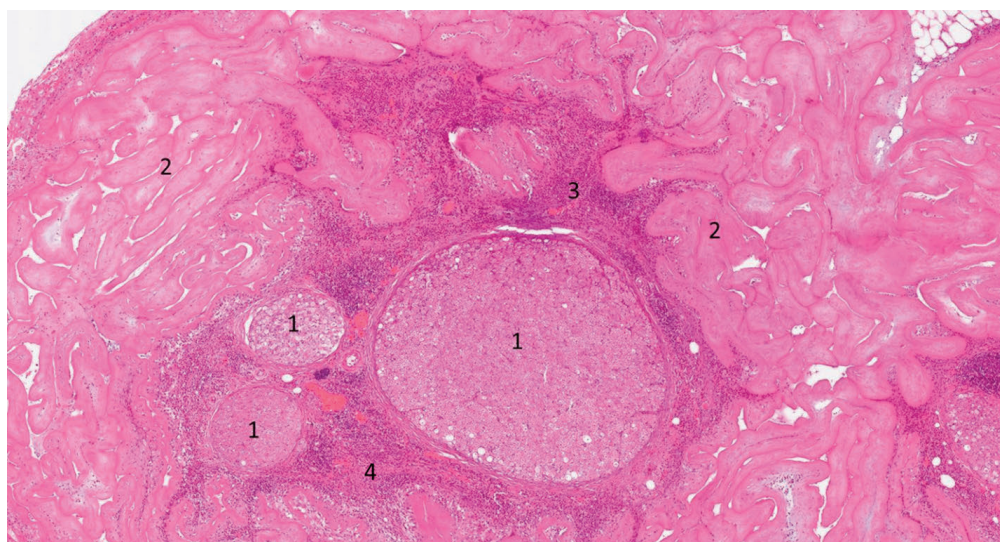
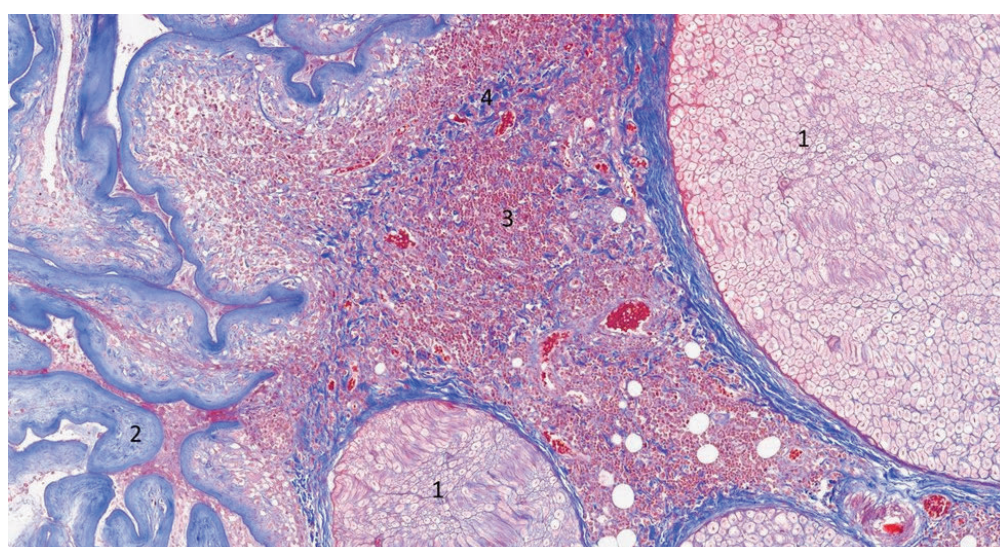


Рис. 2. Гистологические изменения через 1 неделю после операции: (1) – нервные волокна, (2) – амниотическая оболочка, (3) – лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, (4) – соединительная ткань. а - Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40, б – трихромная окраска по Массону, ув. 100.

Fig. 2. Histological changes 1 week after surgery: (1) nerve fibers, (2) amniotic membrane, (3) lymphocytic-plasmocytic infiltration, (4) connective tissue. а - hematoxylin and eosin staining, magnification 40, б – trichromic Masson staining, magnification 100.



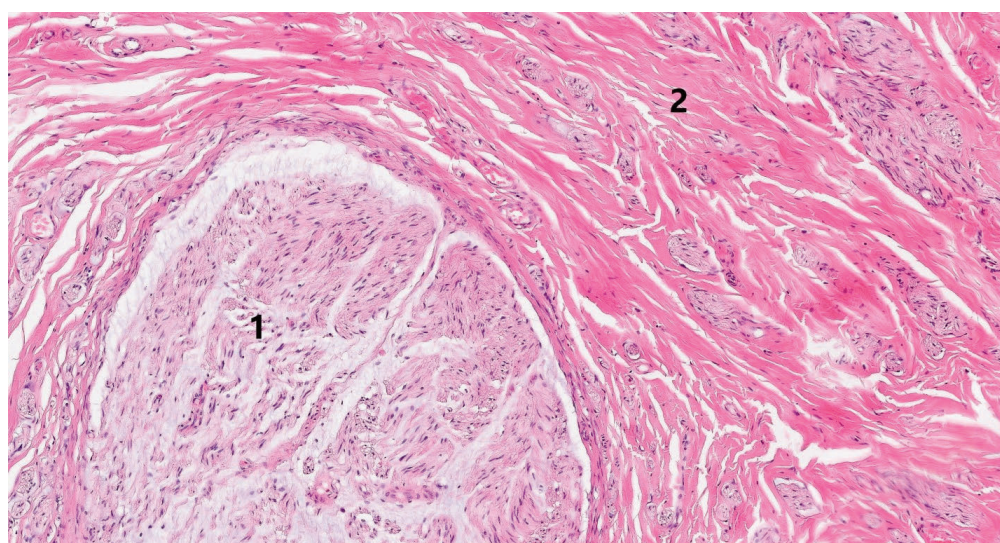
a)



б)

Рис. 3. Гистологические изменения через 3 недели после операции: (1) – нервные волокна, (2) – амниотическая оболочка, (3) – лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация с грануляциями, (4) – соединительная ткань. а - Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100, б – трихромная окраска по Массону, ув. 100.

Fig. 3. Histological changes 3 weeks after surgery: (1) nerve fibers, (2) amniotic membrane, (3) lymphocytic-plasmocytic infiltration with granulations, (4) connective tissue. a - hematoxylin and eosin staining, magnification 100, b – trichromic Masson staining, magnification 100.



a)

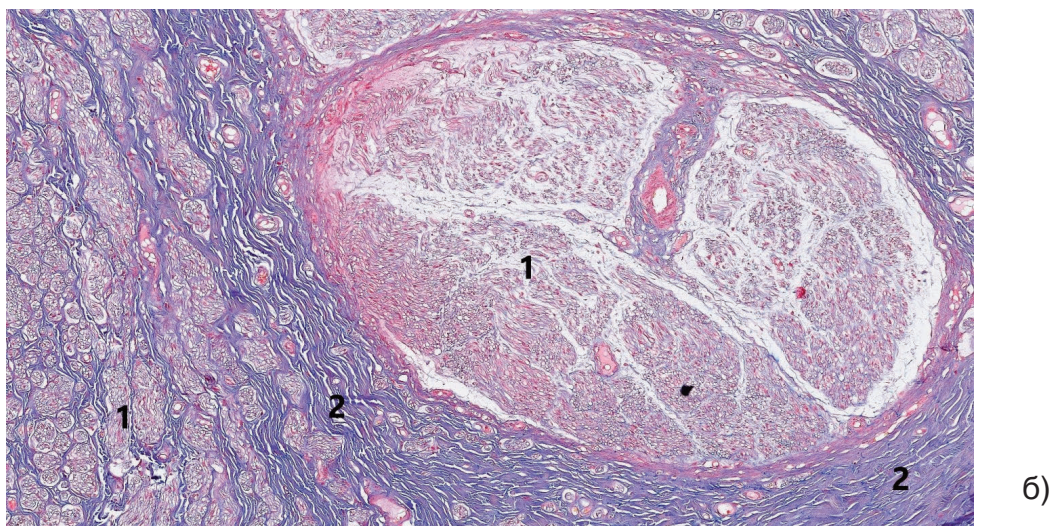


Рис. 4. Фиброзные изменения вокруг нервных волокон: (1) – нервные волокна, (2) – фиброзированная соединительная ткань. а - Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100, б – трихромная окраска по Массону, ув. 100.

Fig. 4. Fibrous changes around nerve fibers: (1) – nerve fibers, (2) – fibrotic connective tissue. a - hematoxylin and eosin staining, magnification 100, b – trichromic Masson staining, magnification 100.

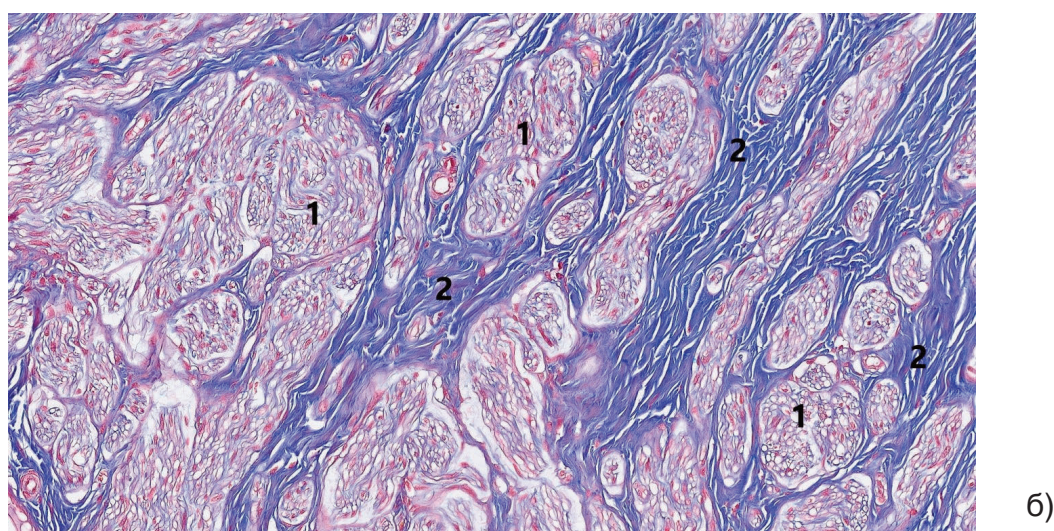
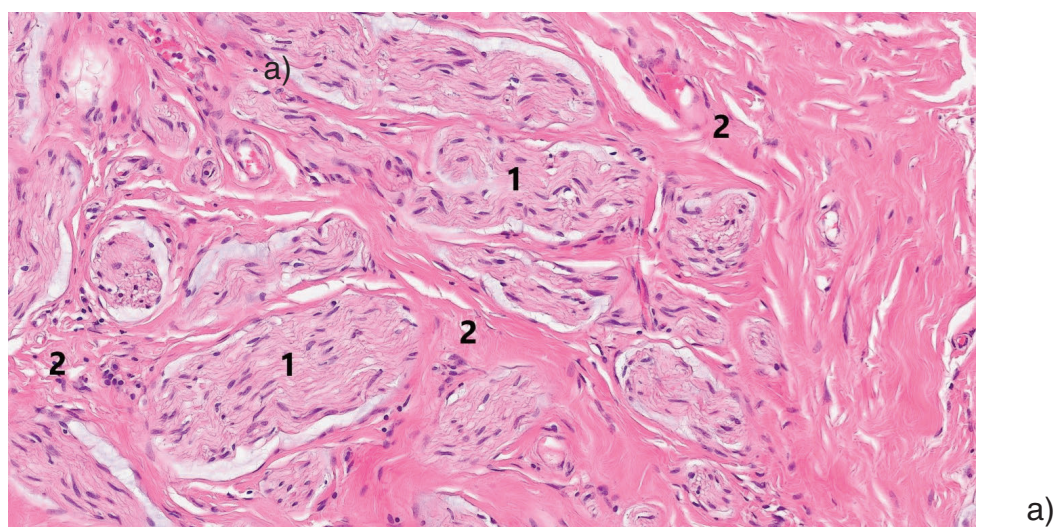


Рис. 5. Фиброзные изменения нервных волокон: (1) – нервные волокна, (2) – фиброзированная соединительная ткань. а - Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200, б – трихромная окраска по Массону, ув. 200.

Fig. 5. Fibrous changes of nerve fibers: (1) – nerve fibers, (2) – fibrotic connective tissue. a - hematoxylin and eosin staining, magnification 200, b – trichromic Masson staining, magnification 200.

Заключение

Результаты данного экспериментального исследования показывают, что применение амниотической оболочки безопасно, а также может способствовать снижению образования рубцовой ткани и воспалительной реакции. Амниотическую мембрану стоит рассматривать как перспективный биоматериал для профилактики патологического рубцевания, улучшения послеоперационных исходов и протекции нервов у пациентов нейрохирургического профиля. Уникальный состав регу-

ляторных молекул позволяет минимизировать избыточное отложение внеклеточного матрикса и способствовать регенерации тканей. Однако, несмотря на многообещающие результаты, применение амниотической оболочки требует дальнейшего изучения оптимальных протоколов применения и стандартизации производства. Необходимы рандомизированные клинические исследования для оценки долгосрочных результатов и сравнения с существующими методами профилактики рубцевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Velnar T., et al. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37;5:1528-1542.
2. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49;1:35-43.
3. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and Wound Healing: the Role of the Macrophage. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e23.
4. Barrientos S., et al. Growth Factors and Cytokines in Wound Healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16;5:585-601.
5. Desmoulière A., et al. Transforming Growth Factor-Beta 1 Induces Alpha-Smooth Muscle Actin Expression in Granulation Tissue Myofibroblasts and Quiescent and Growing Cultured Fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993;122;1:103-111.
6. Tracy L.E., et al. The Roles of Myofibroblasts in Wound Healing and Fibrosis. *Transl Res.* 2021;228:32-46.
7. Velnar T., et al. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37;5:1528-1542.
8. Xue M., Jackson C.J. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4;3:119-136.
9. Hinz B., et al. Myofibroblast Development Is Characterized by Specific Cell-Cell Adherens Junctions. *Mol Biol Cell.* 2004;15;9:4310-20.
10. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49;1:35-43.
11. Desmoulière A., et al. Apoptosis Mediates the Decrease in Cellularity During the Transition Between Granulation Tissue and Scar. *Cell Death Differ.* 1995;2;3:175-187.
12. Xue M., Jackson C.J. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4;3:119-136.
13. Reinke J.M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49;1:35-43.
14. Bayat A., et al. Genetic Susceptibility to Keloid Disease and Hypertrophic Scarring: Transforming Growth Factor β 1 Common Polymorphisms. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111;2:634-646.
15. Deeken C.R., et al. Prospective Evaluation of Molecular-Enriched Dermal Matrix in Development of Human Adipose-Derived Stem Cell-Based Therapies for Scarring. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5;2:212-225.
16. Cirman T., et al. Amnion Membrane Matches the Healing Characteristics of Preterm Neonatal Skin. *Placenta.* 2021;107:21-29.
17. Bailo M., et al. Engraftment Potential of Human Amnion and Chorion Cells Derived from Term Placenta. *Transplantation.* 2004;78;10:1439-1448.
18. Zhang D., et al. Amniotic Membrane Extract Inhibits Oxidative Stress and Profibrotic Pathways in Human Fibroblasts Via a Novel Transcription Factor Nanoparticle Construct. *Biomaterials.* 2019;192:141-153.
19. Niknejad H., et al. Inhibition of Protease-Activated Receptor-2 Induces Differential Expression of Transforming Growth Factor-Beta and Impacts its Signaling Pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;48:93-103.
20. Mamede A.C., et al. Amniotic Membrane: from Structure and Functions to Clinical Applications. *Cell Tissue Res.* 2012;349;2:447-458.
21. Wolbank S., et al. Cytokine-Regulated Expression of Suppressed NF-kappaB Gene Products Comprises a Model for Inflammation-Related Anti-Apoptotic Signaling in Human Amniotic Membrane-Derived Cells. *J Cell Biochem.* 2010;111;1:1-11.
22. Buhimschi C.S., et al. The Novel Stem Cell Biology of Human Amnion and its Therapeutic Applications. *FASEB J.* 2022;36;3:e22215.
23. Koizumi N., et al. Growth Factor mRNA and Protein in Preserved Human Amniotic Membrane. *Curr Eye Res.* 2000;20;3:173-177.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.09.2024. **Принята к публикации:** 11.10.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.09.2024. **Accepted for publication:** 11.10.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-40-44

В.Ю. Нугис, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, М.Г. Козлова, И.А. Галстян, Е.Е. Ломоносова
**ТРАНСЛОКАЦИИ ХРОМОСОМ В ЛИМФОЦИТАХ ПАЦИЕНТКИ
В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АВАРИЙНОГО ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Нугис Владимир Юрьевич: nugisvju@list.ru

Резюме

Цель: Сравнить частоты транслокаций, выявленных с помощью одноцветного и трёхцветного FISH-окрашивания в отдалённые сроки (24 года) после локального переоблучения (более 100 Гр) пациентки в ходе лучевой терапии по поводу рака молочной железы.

Материал и методы: Материалом для цитогенетического исследования служили культуры лимфоцитов венозной крови данной пациентки. Культивирование лимфоцитов и приготовление препаратов хромосом осуществляли с помощью вариантов стандартных методик. Хромосомы окрашивали отдельно одноцветными или трёхцветными ДНК-зондами для 1, 4 и 12 пар. В обоих случаях было проанализировано по 1000 метафаз.

Результаты: В настоящем исследовании при применении одноцветного FISH-метода частота выявленных реципрокных транслокаций составила 0,5 на 100 проанализированных клеток, в то время как при трёхцветном окрашивании их было в 2,2 раза больше (1,0 на 100 метафаз). При использовании имевшейся линейно-квадратичной дозовой зависимости оценка средней дозы на всё тело составила в 0,30 Гр, что является следствием локального характера радиационного поражения, гибели лимфоцитов в зоне высокодозового радиационного поражения и явной невозможности их деления.

Выводы: Изучение частоты хромосомных транслокаций в отдалённые сроки после локального переоблучения в ходе терапии у больной по поводу рака молочной железы с помощью трёхцветного FISH-анализа оказалось более чувствительным методом в сравнении с одноцветным вариантом окрашивания.

Ключевые слова: культура лимфоцитов, периферическая кровь, FISH-метод, транслокация, переоблучение

Для цитирования: Нугис В.Ю., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Галстян И.А., Ломоносова Е.Е. Транслокации хромосом в лимфоцитах пациентки в отдалённые сроки после аварийного локального облучения // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 40–44. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-40-44

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-40-44

V.Yu. Nugis, T.A. Astrelina, V.A. Nikitina, M.G. Kozlova, I.A. Galstyan, E.E. Lomonosova²
**Chromosomal Translocations in Patient's Lymphocytes in the Long
Term after Accidental Local Irradiation)**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Nugis Vladimir Yur'evich: nugisvju@list.ru

Abstract

Objective: to compare the frequencies of translocations detected by one-color and three-color FISH painting in the long term (24 years) after local over-irradiation (more than 100 Gy) of a patient during radiation therapy for breast cancer.

Material and methods: The material for the cytogenetical study were the cultures of venous blood lymphocytes of this patient. Cultivation of lymphocytes and preparation of chromosome preparations were carried out using variants of standard methods. Chromosomes were stained separately with one-color or three-color DNA probes for 1, 4 and 12 pairs. In both cases, 1000 metaphases were analyzed.

Results: In the present study, when using the one-color FISH-method, the frequency of detected reciprocal translocations was 0.5 per 100 analyzed cells, while with tricolor painting they were 2.2 times higher (1.0 per 100 metaphases). When using the available linear-quadratic dose dependence, the average dose to the whole body was estimated at 0.28 Gy, which is a consequence of the local nature of radiation damage, the death of lymphocytes in the zone of high-dose radiation damage and the obvious impossibility of their division.

Conclusion: The study of the frequency of chromosomal translocations in the long term after local overexposure during therapy in a patient for breast cancer using a three-color FISH-analysis is a more sensitive method in comparison with a one-color variant of FISH-painting.

Keywords: peripheral blood, lymphocyte culture, FISH-method, translocation, overirradiation

For citation: Nugis VYu, Astrelina TA, Nikitina VA, Kozlova MG, Galstyan IA, Lomonosova EE. Chromosomal Translocations in Patient's Lymphocytes in the Long Term after Accidental Local Irradiation. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:40-44. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-40-44

Введение

В настоящее время для цитогенетической оценки дозы в отдалённые сроки после облучения рекомендуется использовать методику FISH-окрашивания хромосом культивируемых лимфоцитов периферической крови [1]. При этом показателем величины перенесенного радиационного воздействия служит частота реципрокных транслокаций, относящихся к стабильному (во времени) типу перестроек хромосом. Как и оценку доз по средним частотам дицентриков (нестабильный тип аберраций хромосом) в ближайшие сроки после облучения, ретроспективную оценку доз по средним частотам транслокаций обычно производят по кривым доза-эффект, полученным после радиационной экспозиции венозной крови здоровых доноров *in vitro*. При этом основным вариантом используемого цитогенетического метода является одноцветное FISH-окрашивание (наиболее часто) трёх пар крупных хромосом, позволяющее регистрировать обмены только между FISH- и контрокрашенными парами хромосом. С помощью, так называемого, трёхцветного FISH-метода можно учитывать перестройки и между самими этими тремя wybranными парами хромосом [2, 3]. Также чаще всего в случаях внешнего облучения речь идёт о его тотальном, а не локальном, характере воздействия. Поэтому в настоящей работе была поставлена цель сравнить частоты хромосомных аберраций, выявленных с помощью одноцветного и трёхцветного FISH-окрашивания в отдалённые сроки после локального переоблучения пациентки в ходе лучевой терапии по поводу рака молочной железы.

Материал и методы

Материалом для данного цитогенетического исследования послужили 48-часовые культуры лимфоцитов периферической крови, полученной из кубитальной вены пациентки (1953 г. рождения) через 24 года после аварийного локального радиационного воздействия в ходе терапевтического облучения по поводу рака левой груди. Описание данного случая приведено в работе [4]. Ниже дано его краткое изложение.

Пациентка К. (1953 г. рождения), медсестра, в возрасте 42 лет поступила в онкологическое отделение с раком молочной железы слева ($T_1N_0M_0$, 1 степень). В рамках намеченного лечения была выполнена секторальная резекция указанной молочной железы. На основании гистологического исследования был поставлен диагноз инфильтративного долькового рака, в связи с чем был начат курс лучевой терапии на линейном ускорителе электронов на оставшуюся часть молочной железы (по 2 Гр каждый день). Во время очередного сеанса (23.02.1996 г., суммарная доза к этому моменту составила 10 Гр) произошло аварийное переоблучение с последующей яркой гиперемией области радиационного поражения (под лучом), жжением и чувством распирания в левой половине грудной клетки и левой молочной железе. Отсутствие латентного пе-

риода свидетельствовало об очень высокой дозе облучения (более 100 Гр). Средняя доза облучения на всё тело по данным классического цитогенетического анализа (частота дицентриков) культуры лимфоцитов периферической крови составила 0,3 Гр. На передней поверхности левой половины грудной клетки и левой молочной железы развилось местное лучевое поражение крайне тяжёлой степени. Далее наблюдалось нарастание патологических явлений: с 7 суток после облучения усилился болевой синдром; с 11 суток было отмечено увеличение отека молочной железы; с 14 суток появились эрозивные поверхности в подмышечной области слева, в области рукоятки грудины; на 25 сутки сформировалась зона некроза в верхней медиальной области левой молочной железы. С 1996 по 1997 гг. было произведено несколько некрэктомий мягких тканей, грудины, рёберных хрящей с закрытием дефектов трансплантированными кожно-мышечными лоскутами. Для борьбы с инфекциями проводилась антибиотикотерапия; для купирования анемии и гипопроteinемии осуществлялись многократные гемотрансфузии. Также потребовалась медикаментозная терапия в связи с развившимся миокардитом и пневмофиброзом. В настоящее время состояние пациентки достаточно удовлетворительно, хотя она и является инвалидом 2 группы.

Культуры лимфоцитов периферической крови и препараты хромосом готовили согласно используемым в лаборатории методикам, которые в целом аналогичны технологиям, предлагаемым в рекомендациях МАГАТЭ (2011 г.) [1]. При осуществлении одноцветного и трёхцветного FISH-окрашивания хромосом использовали соответствующие готовые наборы ДНК-зондов к парам целых хромосом №№ 1, 4 и 12 (контркрашитель — DAPI) фирмы «Meta-Systems» (Германия). При обработке и окраске препаратов хромосом следовали прилагаемыми к наборам фирменным инструкциям. Регистрацию метафаз и их цитогенетический анализ производили с помощью автоматизированной системы «Metafer4» фирмы «MetaSystems». Учитывались только метафазные клетки, имевшие полный набор FISH-меченных хромосом. Регистрировали все аберрации хромосомного типа, в образовании которых участвовали FISH-окрашенные структуры (транслокации, инсерции, дицентрики, кольца, парные фрагменты). Также учитывали только все транслокации без их разделения на полные — неполные (реципрокные — нереципрокные), что обусловлено данными о том, что на молекулярном уровне при переносе небольших участков хромосом неполнота обмена оказывается ложной вследствие ограниченности разрешающей способности FISH-метода [5].

Для сравнения частот метафаз с транслокациями в культурах лимфоцитов периферической крови у представителей контрольной популяции и у пациентки К. использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса при критическом уровне значимости, равном 0,05. Как и регрессионный анализ, статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 6.

Результаты

В таблице представлены результаты цитогенетического анализа с помощью одноцветного и трёхцветного FISH-окрашивания хромосом лимфоцитов периферической крови пациентки К. через 24 года после случайного локального переоблучения.

При более подробном рассмотрении обнаруженных aberrантных клеток необходимо отметить следующее. При использовании одноцветного FISH-метода были обнаружены 5 метафаз с одиночными полными транслокациями и одна метафаза с ацентрическим кольцом (нестабильная aberrация), сформировавшимся в результате произошедшей интерстициальной делеции в длинном плече 4 хромосомы. При трёхцветном окрашивании также наблюдались клетки с одиночными транслокациями, но помимо них в одной метафазе транслокация сопровождалась двумя FISH-окрашенными парными фрагментами. Особый интерес представляла метафаза с множественными перестройками по одной из 1 хромосом, отдельные участки которой участвовали в образовании 2 транслокаций, одной инсерции, дицентрика и парного фрагмента. При использовании одноцветного варианта FISH-методики не все эти перестройки могли бы быть зарегистрированы.

Обсуждение

При использовании одноцветного FISH-метода для сравнения полученных данных с результатами цитогенетического анализа лиц, принадлежащих к контрольным контингентам, приведенными в работе [6], необходим перерасчёт обнаруженного числа транслокаций в их частоту во всём геноме. Для этого была использована следующая формула из основополагающей работы [7]:

$$F_G = F_P / 2,05 \times f_p \times (1 - f_p)$$

где F_G — геномная частота транслокаций, F_P — наблюдаемая частота транслокаций с участием флуоресцентно-окрашенных хромосом, f_p — доля генома по содержанию ДНК, которую составляют флуоресцентно-окрашенные хромосомы. По данным, приведенным в руководстве МАГАТЭ [1], для 1, 4 и 12 пар последняя величина составляет 0,19. Таким образом, в нашем случае

$$F_G = 3,17 \times F_P.$$

Аналогично для пациентки К. можно вычислить количество геном-эквивалентных клеток для найденного числа транслокаций в просмотренном количестве метафаз:

$$N_G = 2,05 \times f_p \times (1 - f_p) \times N_P$$

где N_G — количество геном-эквивалентных клеток, N_P — количество проанализированных метафаз. Таким образом, в нашем случае

$$N_G = 0,315495 \times N_P = 0,315495 \times 1000 \approx 315 (1)$$

Соответствующий возрастной контроль (60-69 лет) для данной пациентки К. составляет 328 транслокаций на 32547 геном-эквивалентных клеток [6].

Однако в настоящее время ещё не накоплен достаточный материал по спонтанному уровню транслокаций при использовании трёхцветного FISH-метода. В то же время в работе [8] дан математический аппарат, позволяющий оценить теоретическую частоту транслокаций при применении трёхцветного FISH-окрашивания, исходя из наблюдаемой частоты этих перестроек в препаратах с окраской хромосом в соответствии с одноцветным вариантом FISH-метода. Не приводя всех вычислений на основании формул, приведенных в данной работе, отметим, что в их основе также лежат сведения об относительном содержании ДНК в отдельных хромосомах. В результате стало ясным, что для сравнений возрастной контрольной и наблюдаемой частот, необходимо частоту транслокаций, обнаруженных в работе [6] увеличить в 1,07 раза, т.е. для возрастной группы 60-69 лет следует считать, что при использовании трёхцветного FISH-метода в контрольной популяции была бы найдена 351 транслокация на 32547 геном-эквивалентных клеток.

На рис. 1 представлена фотография метафазы после однократного FISH-окрашивания с транслокацией между 1-ой и контрокрашенной хромосомами. После трёхцветного FISH-окрашивания метафаза с транслокацией между 4-ой и контрокрашенной хромосомами показана на рис. 2.

Из таблицы видно, что частоты aberrантных клеток и aberrаций различного вида в целом были не очень большими, хотя основную их часть составляли транслокации. Это может быть вызвано разными факторами: элиминация клеток, несущих нестабильные aberrации, в том числе совместно

Таблица

Результаты цитогенетического анализа с помощью одноцветного и трёхцветного FISH-методов окрашивания хромосом лимфоцитов периферической крови пациентки К. через 24 года после случайного локального переоблучения при использовании ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом

Results of cytogenetical analysis using one-color and three-color FISH methods of chromosome staining of peripheral blood lymphocytes of patient K. 24 years after accidental local overexposure using DNA probes to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes

Метод FISH	Число проанализированных метафаз	Процент aberrантных клеток	Процент клеток с транслокациями	Частота aberrаций хромосомного типа (на 100 клеток)				
				транслокации	инсерции	дицентрики	парные фрагменты	ацентрические кольца
Одноцветный	1000	0,6	0,5	0,5	0	0	0	0,1
Трёхцветный	1000	1,0	1,0	1,1	0,1	0,1	0,3	0

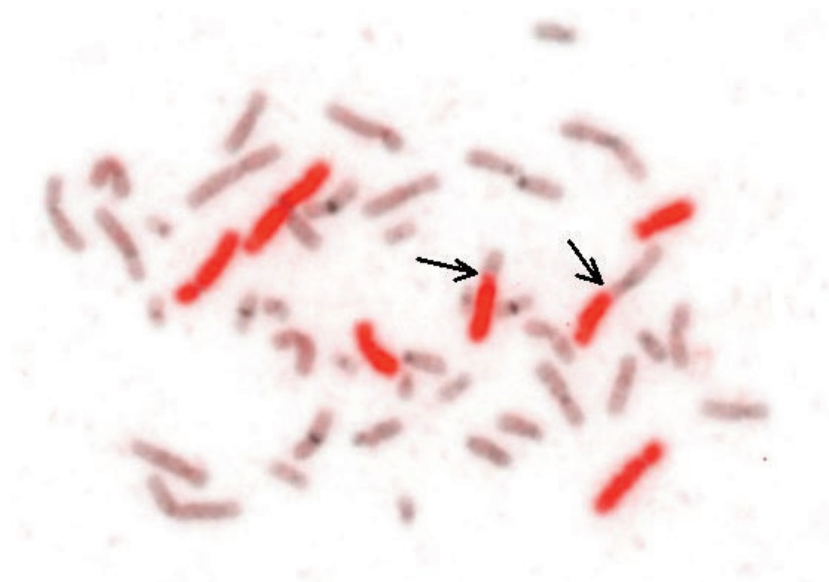


Рис. 1. Одноцветное FISH-окрашивание: метафаза с транслокацией между 1-ой и контрокрашенной хромосомами (точки разрывов показаны стрелками)

Fig. 1. One-color FISH staining: metaphase with translocation between the 1st and counter-stained chromosomes (breakpoints are shown by arrows)

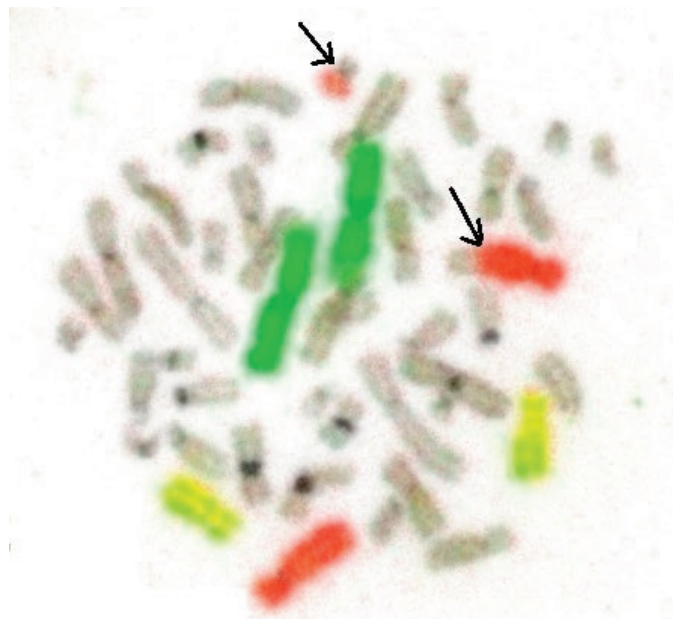


Рис. 2. Трёхцветное FISH-окрашивание: метафаза с транслокацией между 4-ой и контрокрашенной хромосомами (точки разрывов показаны стрелками)

Fig. 2. Three-color FISH staining: metaphase with translocation between the 4th and counter-stained chromosomes (breakpoints are shown by arrows)

со стабильными; исходная локальность острого аварийного облучения; высокая доза радиационного поражения, приведшая к существенному повреждению и/или гибели лимфоцитов и соответствующая невозможность для них вступить в митоз в культуре; многочисленные некрэктомии повреждённых тканей.

При пересчёте обнаруженной с помощью одноцветного FISH-метода частоты транслокаций на геномную частоту она составила 1,585 на 100 проанализированных клеток. Вычисленное количество геном-эквивалентных клеток, как указывалось выше равнялось примерно 315. В итоге при использовании метода χ^2 с поправкой Йейтса обнаружен-

ное число клеток с транслокациями статистически значимо не отличалось от литературного контрольного уровня для данного возраста: $p = 0,4597$.

При трёхцветном FISH-окрашивании было выявлено в 2,2 раза больше транслокаций по сравнению с одноцветным FISH-методом. Для пересчёта просмотренного числа метафаз в их геном-эквивалентное количество по аналогии с формулой (1) было применено уравнение, образованное из зависимости, которая дана в работе [8]:

$$N_G = 0,394 \times N_P = 0,394 \times 1000 = 394. \quad (2)$$

где N_G — количество геном-эквивалентных клеток, N_P — количество проанализированных метафаз при использовании трёхцветного FISH-метода.

Таким образом, при пересчёте обнаруженной с помощью трёхцветного FISH-метода частоты транслокаций на геномную частоту последняя составила 2,79 на 100 проанализированных клеток.

На основе метода χ^2 с поправкой Йейтса было показано, что обнаруженное количество клеток с транслокациями статистически существенно превышало теоретическую спонтанную частоту, рассчитанную по данным, приведенным в работе [6]: $p = 0,0116$. Это позволяет оценить среднюю дозу на всё тело по линейно-квадратичной зависимости, для чего была использована следующая калибровочная кривая, построенная с помощью регрессионного анализа данных, приведенных в работе [3] по результатам гамма-облучения крови трех доноров *in vitro*:

$$Y = 1,0 + 3,96 \times D + 6,58 \times D^2 \quad (3),$$

где Y – частота транслокаций на 100 геном-эквивалентных клеток, D – доза, Гр. (3)

Решение уравнения (3) даёт дозу, равную 0,30 Гр, что практически совпадает с первоначальной оценкой дозы 0,3 Гр по дицентрам. Если бы это была доза тотального облучения, то её надо было бы расценить, как показатель доклинического радиационного поражения (ОЛБ не развивается). Как указывалось выше, такая небольшая величина дозы обусловлена локальным характером радиа-

ционного поражения. При этом сама крайне высокая местная доза (100 Гр), по-видимому, обусловила массовую гибель лимфоцитов, находившихся непосредственно в месте поражения «под лучом». Соответственно, они и не могли дать потомство. На наличие области, подвергшейся облучению в гораздо более высокой дозе, чем 0,25-0,30 Гр, указывает описанная выше клетка с несколькими различными абберациями хромосом. Клетки этого типа не встречаются в диапазоне доз такого в целом небольшого уровня. Также именно трёхцветный FISH-метод позволяет выявлять не только простые, но и более сложные межхромосомные обмены.

5. Заключение

Как видно из результатов, трёхцветное FISH-окрашивание выявило большее число транслокаций по сравнению с одноцветным. Их частота значительно превышала контрольный уровень. Таким образом, изучение частоты хромосомных транслокаций в отдалённые сроки после локального переоблучения в ходе терапии у больной по поводу рака молочной железы с помощью трёхцветного FISH-анализа оказалось более чувствительным методом по сравнению с одноцветным вариантом методики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna, IAEA, 2011. 229 p.
2. Suto Y., Akiyama M., Noda T., Hirai M. Construction of a Cytogenetic Dose-Response Curve for Low-Dose Range Gamma-Irradiation in Human Peripheral Blood Lymphocytes Using Three-Color FISH. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. and Environmental Mutagenesis* 2015;794:32–38. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.10.002.
3. Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П., Ломоносова Е.Е., Козлова М.Г., Никитина В.А. Трёхцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения *in vitro* // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2020. Т.65. №5. С.12-20. [Nugis V.Yu., Snigireva G.P., Lomonosova E.E., Kozlova M.G., Nikitina V.A. Three-color FISH Method: Dose-Effect Curves for Translocations in Peripheral Blood Lymphocyte Cultures after Gamma Irradiation *in vitro*. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;5:12-20 (In Russ.)] DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-5-12-20.
4. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с. [Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Injuries. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2013. 99 p. (In Russ.)].
5. Boei J.J.W.A., Natarajan A.T. Combined Use of a Chromosome Painting and Telomere Detection to Analyse Radiation-Induced Chromosomal Aberrations. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998;73;2:125–133. DOI: 10.1080/095530098142491.
6. Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J., Stephan G., Oestreicher U., Moquet J.E., et al. Translocation Yields in Peripheral Blood Lymphocytes from Control Populations. *Int. J. Radiat. Biol.* 2005;81;2:139-145. DOI: 10.1080/09553000500103082.
7. Lucas J.N., Awa A., Straume T., Poggensee M., Kodama Y., Nakano M., et al. Rapid Translocation Frequency Analysis in Human Decades after Exposure to Ionizing Radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1992;62;1:53-63. DOI: 10.1080/09553009214551821.
8. Loucas B.D., Shuryak I., Cornforth M.N. Three-Color Chromosome Painting as Seen through the Eyes of mFISH: Another Look at Radiation-Induced Exchanges and their Conversion to Whole-Genome Equivalency. *Front. Oncol.* 2016;6:52. DOI: 10.3389/fonc.2016.00052.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.09.2024. **Принята к публикации:** 14.10.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 17.09.2024. **Accepted for publication:** 14.10.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-45-50

И.А. Галстян, Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, В.Ю. Нугис, Ф.С. Торубаров,
О.В. Щербатых, Л.А. Юнанова, Соловьев В.Ю.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕСТНОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ БОЛЬШОЙ ПЛОЩАДИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Галстян Ирина Алексеевна: igalstyan@rambler.ru

Резюме

Цель: Ознакомить медицинских работников с неблагоприятным течением местного лучевого поражения (МЛП), обусловленным его глубиной и площадью, поражением нижележащих костных структур и внутренних органов, наличием сопутствующего тяжелого соматического заболевания, наркотической зависимости и невозможностью радикального хирургического вмешательства из-за недостатка собственных тканей для укрытия язвенного дефекта. **Материал и методы:** В статье представлено клиническое наблюдение мужчины 46 лет, имевшего случайный бытовой контакт с радиационным источником электрического тока РИТ-90 активностью 30 кКи – мощным источником тормозного рентгеновского излучения.

Результаты: Больной перенес острую лучевую болезнь тяжелой степени от крайне неравномерного бета-гамма облучения (костномозговой синдром средней степени тяжести, острые МЛП задней поверхности грудной клетки крайне тяжелой степени (IV) – 5%, тяжелой и средней степени – 10% и обеих кистей легкой степени (I) – 2%).

Поступил в клинику ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России для лечения спустя 3 месяца после облучения. При поступлении на фоне выраженной гиперпигментации и атрофии кожи левой и отчасти правой половины спины были расположены язвенные дефекты в виде восьмёрки (диаметр – 10 и 3 см). Язвы покрыты густым слоем фибрина со скудным отделяемым. В течение 3 месяцев после поступления в клинику проводилось лечение туберкулеза легких с хорошим клиническим эффектом. Спустя 6 месяцев после облучения было начато поэтапное хирургическое лечение. Однако практически постоянно отмечались некротизация пересаженных аутолоскутов и инфицирование язвенной поверхности. Несмотря на проводимую поддерживающую, дезинтоксикационную и антибактериальную терапию развилась полиорганная недостаточность, приведшая к смерти больного.

Выводы: При обширных и глубоких лучевых поражениях, сопровождающихся тяжелым поражением нижележащих костных структур и жизненно важных внутренних органов, локализованных в анатомических областях, не подлежащих ампутации, при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии у больного, хирургическое закрытие кожного дефекта полнослойным лоскутом с осевым кровоснабжением, способным восстановить трофику пораженных тканей, становится практически нерешаемой проблемой. Укрытие собственными тканями является невозможным, прежде всего, из-за сложности забора лоскута необходимой площади. Оставшийся открытым кожный дефект является воротами для инфекции с дальнейшей ее генерализацией и гибелью больного. Возможно, что решением в этом случае может быть использование различных коллагеновых пленок или искусственной кожи, которые механически закроют дефект, однако невозможность восстановления трофики в области пораженных тканей по-прежнему делает прогноз крайне неблагоприятным.

Ключевые слова: местное лучевое поражение, костномозговой синдром, фиброз, атрофия кожи

Для цитирования: Галстян И.А., Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Соловьев В.Ю. Клиническое наблюдение местного лучевого поражения тяжелой и крайне тяжелой степени большой площади с неблагоприятным течением раневого процесса // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 45–50. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-45-50

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-45-50

I.A. Galstian, N.A. Metlyayeva, A.Yu. Bushmanov, V.Yu. Nugis, F.S. Torubarov,
O.V. Shcherbatykh, L.A. Yunanova, Soloviev V.Yu.

Clinical Observation of Local Radiation Injury of Severe and Extremely Severe Degree Over a Large Area with Unfavorable Course of the Wound Process

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Galstian Irina Alekseevna: igalstyan@rambler.ru

Abstract

Purpose: to familiarize medical workers with the unfavorable course of local radiation injury (LRI) due to its depth and area, damage to underlying bone structures and internal organs, the presence of concomitant severe somatic disease, drug addiction and the impossibility of radical surgical intervention due to a lack of own tissues to hide the ulcerative defect.

Material and methods: The article presents a clinical observation of a 46-year-old man who had accidental household contact with a radiation source of electric current RIT-90 with an activity of 30 kCu – a powerful source of bremsstrahlung.

Results: The patient suffered severe acute radiation syndrome from extremely uneven beta-gamma irradiation (moderate bone marrow syndrome, acute posterior thoracic LRI of extremely severe degree (IV) – 5%, severe and moderate degree – 10% and both hands of mild degree (I) – 2%). He was admitted to the clinic for treatment 3 months after irradiation. On admission, against the background of pronounced hyperpigmentation and atrophy of the skin of the left and partly right half

of the back, there were ulcerative defects in the form of a figure eight (diameter - 10 and 3 cm). The ulcers are covered with a thick layer of fibrin with scanty discharge. Within 3 months after admission to the clinic, pulmonary tuberculosis was treated with good clinical effect. 6 months after the irradiation, a phased surgical treatment was initiated. However, necrotization of transplanted autografts and infection of the ulcerative surface were almost constantly noted. Despite the ongoing supportive, detoxification and antibacterial therapy, multiple organ failure developed, which led to the death of the patient.

Conclusions: With extensive and deep radiation lesions accompanied by severe damage to underlying bone structures and vital internal organs localized in anatomical areas that are not subject to amputation, in the presence of severe concomitant somatic pathology in the patient, surgical closure of the skin defect with a full-layer flap with axial blood supply capable of restoring trophicity of the affected tissues becomes an almost unsolvable problem. Covering with patient's tissues is impossible, first of all, due to the complexity of the necessary size flap extraction. The remaining open skin defect is the gateway to infection with its further generalization and death of the patient. It is possible that the solution in this case may be the use of various collagen films or artificial skin, which will mechanically close the defect, however, the inability to restore trophicity in the area of affected tissues still makes the prognosis extremely unfavorable.

Keywords: *local radiation injury, bone marrow syndrome, fibrosis, skin atrophy*

For citation: Galstian IA, Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Nugis VYu, Torubarov FS, Shcherbatykh OV, Yunanova LA., Soloviev VYu. Clinical Observation of Local Radiation Injury of Severe and Extremely Severe Degree Over a Large Area with Unfavorable Course of the Wound Process. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:45-50. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-45-50

Введение

Местные лучевые поражения (МЛП) как результат локального облучения при радиационных авариях в производственных условиях или при несчастных случаях с источниками ионизирующих излучений, встречаются в клинике радиационной патологии человека значительно чаще, чем острая лучевая болезнь от общего облучения. Под МЛП принято понимать радиационное поражение кожи и подлежащих тканей, включая иногда и внутренние органы в зоне поражения при воздействии глубоко проникающего излучения (гамма-, гамма-нейтронное и др.) [1].

Лечение МЛП в каждом случае должно быть индивидуализировано. При выборе тактики необходимо учитывать ряд факторов, таких, как локализация поражения, степень его тяжести, вид ионизирующего излучения, возможность развития отдаленных последствий, наличие тяжелых соматических заболеваний и др.

Характерной особенностью острых МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени является большая опасность поздних осложнений - изменений, которые наблюдаются спустя 6 и более месяцев или тех, что развиваются после периода видимого восстановления. Наиболее тяжелыми отдаленными последствиями, приводящими к инвалидизации больного и нередко требующими повторных оперативных вмешательств, являются поздние лучевые язвы, лучевой фиброз, контрактуры, остеопороз, остеонекроз [1, 2].

Наиболее трудную задачу представляет лечение МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени, особенно в случае локализации вне крупных мышечных массивов (кисть, стопа, лицо). До 90-х годов решение этого вопроса в отношении МЛП, локализующихся на конечностях, как правило, ограничивалось ампутацией конечности или ее сегмента. После 90-х годов решением проблемы стало применение пластических операций с использованием микрохирургической техники, позволяющей сохранить конечность или ее сегмент с дальнейшим постепенным восстановлением ее функции. Локализация пораже-

ний в области с большим объемом мягких тканей позволяет проводить пластические операции, однако при большой глубине поражения и вовлечении внутренних органов прогноз для жизни больного может оставаться неблагоприятным.

Ярким примером неблагоприятного течения МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени области спины является следующее клиническое наблюдение.

Больной Д., 46 лет, сельский житель, по профессии каменотёс, поступил в клинику ГНЦ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на 81 сутки после радиационного инцидента, в котором он участвовал с двумя другими жителями населенного пункта Лиа 02.12.2001 г. Пострадавшие имели контакт с радиационным источником электрического тока РИТ-90 активностью 30 кКи. Больной нёс источник, закрепленный на длинной проволоке к палке, которая лежала у него на левом плече. Источник перемещался, приближаясь периодически к спине, так что пострадавший чувствовал исходящее от него тепло через кожаную куртку и свитер. Не меняя плеча, больной держал палку то правой, то левой рукой, что обусловило два эпицентра острого лучевого поражения тканей левой половины спины в виде восьмёрки с расстоянием между зонами максимумов около 27 см. Соответствующая фотография начинающегося некроза приведена на рис. 1.

Источник излучения – радиоизотопный термо-электрический генератор РИТ-90 содержал две радиоизотопные топливные таблетки, каждая из которых была запрессована в стакан из жаропрочной стали. Оба стакана помещены в стальную цилиндрическую капсулу. Внешние размеры капсулы: высота – 10,5 см, радиус – 5,5 см. Материалом топливных таблеток являлся титанат стронция-90, который находится в равновесии с дочерним изотопом иттрием-90. Оба изотопа являются β -излучателями. Максимальная энергия β -электронов – 2,28 МэВ. Толщина конструктивных материалов источника такова, что они поглощают практически все β -излучение, и за пределы оболочки проникает только тормозное рентгеновское излучение. Активность источников составляла $1,3 \times 10^{15}$ Бк (35 кКи).



Рис. 1. Начинающийся некроз на 27 сутки после облучения
Fig. 1. Beginning necrosis on day 27 after irradiation

Расчет выхода тормозного рентгеновского излучения с поверхности, исходя из конструкции источника, показал удовлетворительное согласие с паспортными данными по мощности экспозиционной дозы рентгеновского излучения в воздухе на различных расстояниях от источника.

При поступлении 21.02.02 (почти через 3 месяца после облучения) больной предъявлял жалобы на слабость, подъемы температуры по вечерам, боли в области язв на спине.

Объективно: Состояние средней тяжести. Больной бледный, пониженного питания. На фоне выраженной гиперпигментации и атрофии кожи левой и отчасти правой половины спины расположены язвенные дефекты в виде восьмёрки (диаметр – 10 и 3 см). Язвы покрыты густым слоем фибрина со скудным отделяемым. При аускультации дыхательные шумы проводятся во все отделы легких при глубоком дыхании, однако, больной дышит поверхностно из-за болевых ощущений в грудной клетке. Область сердца не изменена, тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 98 уд. в мин, АД на момент поступления – 110/70 мм. рт. ст.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует ОЛБ тяжелой степени от крайне неравномерного бета-гамма облучения (костномозговой синдром средней степени тяжести, острые МЛП задней поверхности грудной клетки крайне тяжелой степени (IV) – 5%, тяжелой и средней степени – 10% и обеих кистей легкой степени (I) – 2%).

Диагноз ОЛБ и острой первично незаживающей лучевой некротической язвы левой половины спины был установлен на основании данных анамнеза и анализа условий облучения, выраженности первичной реакции (головокружение, тошнота, рвота через 2 часа

после начала контакта с источником и длительность латентного периода для МЛП тканей спины (10 - 12 дней), динамики лейкоцитов и нейтрофилов (агранулоцитоз продолжался до 30-х суток с учётом введения нейпогена с 24 - 28 суток), анамнестических данных о гиперемии кожи ладоней с последующим сухим шелушением на 22 - 23 сутки, клинической картины кожных изменений в области спины.

В таблице приведены результаты индикации дозы облучения по клиническим данным. Для оценки доз, полученных пострадавшим по клиническим проявлениям лучевых поражений, использовались критерии, приведенные в работах [1-3].

Таблица

Предположительные дозы радиационного воздействия у больного Д. по данным клинической картины лучевых поражений
Estimated doses of radiation exposure in patient D. based on the clinical picture of radiation injuries

Клинический симптом или синдром	Предполагаемая доза воздействия (Гр)
Повторная рвота через 2 часа после контакта с источником излучения Преходящая цитопения на 3-4 неделе наблюдения	2-4 Гр – на все тело
Длительность латентного периода развития лучевого ожога – 10-12 дней	Более 20 Гр локально
Участки первичного некроза	Более 35 Гр локально
Остеопороз ребер	Более 10 Гр (при фракционированном облучении) локально
Остеонекроз ребер	15-20 Гр локально
Локальный фиброз легочной ткани	Более 20 Гр локально

При цитогенетической оценке средней дозы на всё тело по частоте дицентриков (на 100 клеток) в культуре лимфоцитов периферической крови через 86 дней после облучения она оказалась равной 2,0 Гр. При этом оценки доз по проценту клеток с дицентриками и частоте дицентриков на 1 клетку с дицентриками (доза на “облученную” часть тела, если бы радиационное воздействие было парциальным) существенно различались между собой и равнялись 1,2 и 6,2 Гр соответственно, что свидетельствует о неравномерности радиационного воздействия. По результатам цитогенетического исследования культур лимфоцитов костного мозга из грудины и задней ости подвздошной кости слева ещё через 3 дня после облучения оценки поглощенных доз составили по средней частоте дицентриков 1,6 и 2,25 Гр, а по частоте дицентриков на 1 клетку с дицентриками – 3,4 и 5,8 Гр соответственно. Судя по всему, грудь была облучена явно в меньшей степени, чем задняя ость подвздошной кости слева.

В связи с выявлением активного туберкулеза легких оперативное лечение МЛП было отложено. Одновременно с консервативным лечением некротической язвы сорбирующими, неприлипающими и антисептическими повязками наряду с внутривенным введением сосудистых препаратов, препаратов, улучшающих оксигенацию тканей, проводилось активное противотуберкулёзное лечение.

После 2,5 месяцев комплексной противотуберкулезной терапии отмечалась положительная динамика: регресс очагов в легких, уменьшение выраженности интоксикации, больной прибавил в весе, уменьшилась анемия и признаки воспаления по анализам периферической крови.

Через 3 месяца после поступления в клинику (через 6 месяцев после облучения) произведена операция: некрэктомия лучевых язв и закрытие свободным расщепленным дерматомным аутолоскутом, взятым с передней поверхности левого бедра.

Однако в постоперационном периоде лоскуты кожи не прижились, дно раны представляло частично некротизированные ткани, единичные очаги вялых грануляций. Швы в верхних и нижних углах раны разошлись, увеличилось количество отделяемого, стал высеваться патогенный стафилококк, края раны расширились до 16 - 20 см. Учитывая болезненность обработки раны и наличие выраженной наркотической зависимости у больного, решено было придерживаться тактики хирургического очищения раны под наркозом с вакуумными повязками и антибактериальными препаратами с учетом чувствительности стафилококка. Однако, пациент плохо переносил вакуумные повязки и дно раны быстро покрывалось фибрином.

Последовательно было выполнено 5 некрэктомий. К 10 месяцу после облучения в верхне-медиальном и латеральном краях раны при условии строгого режима вакуумных повязок появились живые грануляции. Были произведены повторные некрэктомии раны и пересадка аутолоскутов на участки раны с грануляциями. Рана очистилась от фибрина, уменьшилась ее глубина. Через месяц практически

произошла эпителизация около 70% поверхности, кроме центральной части и ниже-медиального края. На рисунке 2 приведена фотография поздней лучевой язвы в этот период.

Еще через месяц произведена некрэктомия неэпителизованных участков раны и пластика 2 свободными расщепленными дерматомными лоскутами, взятыми с правого бедра, центральной части раны в области угла левой лопатки и нижнего края раны.

Ввиду того, что рана в области угла лопатки не заживала, а под сухими корками в ниже-медиальных отделах левой половины спины рецидивировали эрозии, решено было растянуть кожу в области правой лопатки и левой боковой поверхности грудной клетки с целью получения кожных трансплантатов большей площади. 15.04.03 г. на правую половину спины были установлены 2 экспандера (объемом 700 мл каждый) и 3-й экспандер установлен слева на боковой поверхности грудной клетки.

Через 2,5 месяца после заживления швов постепенно увеличилась площадь подготавливаемой кожи для аутоотрансплантации.

05.06.03 г. после удаления фиброзно-рубцовых тканей, резекции надкостницы угла лопатки и 5-ого ребра была предпринята пластическая операция одновременного перемещения правого кожного лопаточного лоскута размерами 28 - 30 см и бокового кожного лоскута с левой половины грудной клетки в центральную часть очага лучевого поражения. На местах, откуда переместили кожные лоскуты, проведена аутодермопластика свободными лоскутами с боковых поверхностей обоих бедер.

На 10-е сутки после операции, несмотря на активные антибактериальную и сосудистую терапии, появился некроз в периферических отделах лоскутов. Не прижилась и большая часть свободных лоскутов, закрывающих области, откуда были передвинуты и основные лоскуты.

Гистологически в иссеченных тканях отмечались рубцовые изменения, фиброз, воспалительная инфильтрация, очагами опускающаяся в глубокие слои дермы, гнойное воспаление и некробиоз кожи и лоскутов ткани.

Через 1,5 года после облучения после отграничения и удаления некрозов, общее состояние больного ухудшилось, появились лихорадка до 38,0 - 39,0 °С, ознобы, усилились боли в области левой лопатки. При перевязке была выявлена подвижность 6, 7, 8 ребер, заподозрен остеомиелит и патологический перелом 6, 7, 8 ребер, что подтверждено рентгенологически и КТ-исследованием.

08.09.03 г. больному произведена операция по удалению части 5, 6, 7, 8 ребер и угла левой лопатки в области поражения и одновременная аутопластика свободным лоскутом с бедра части правой раневой поверхности.

Гистологическое исследование: процесс в мягких тканях и костях имеет характер фиброгистиоцитарного поражения местами с выраженным фиброзом, хроническим воспалением и фиброзно-некротическим компонентом, имеются обломки омертвевшей кости. Поражение связано с местным лучевым воздействием.



Рис. 2. Поздняя лучевая язва спустя 10 месяцев после облучения
Fig. 2. Late radiation ulcer 10 months after irradiation

Несмотря на проводимые повторные пластические операции, пересаженные лоскуты не приживались. Сократить площадь раневой поверхности не удалось (рис. 3). Повторные посевы из раны постоянно выявляли различную полирезистентную флору, особенно часто – полирезистентную синегнойную палочку с чувствительностью только к полимиксину.

Практически постоянно проводилась профилактика и лечение раневой инфекции с помощью антибиотиков под контролем посевов из раны и определения чувствительности флоры (гентамицин, линкомицин, меропенем, тиенам, ванкомицин, колистин (полимиксин Е), максоквин, рифампицин, нистатин, низорал, дифлюкан, амфотерицин и т.д.).

При выраженной интоксикации, в основном, связанной с раневыми инфекционными осложнениями, в том числе и остеомиелитом, в послеоперационном периоде проводилась дезинтоксикационная терапия, заместительная терапия (свежзамороженная плазма, альбумины, витамины и глюкоза).

Постоянно практически ежедневно проводились перевязки с непрлипающими сетками, на основе пчелиного воска, с добавлением антибиотиков, чувствительных к высеваемым из раны микроорганизмам.

При исследовании компактного вещества кости удаленных при операции части ребер и угла лопатки методом ЭПР было установлено, что поглощенная доза составила от 24 до 36 Гр, т.е. была выше, чем предполагалось ранее. Неэффективность повторных аутотрансплантаций, в том числе с помощью подвижных кровоснабжающихся лоскутов, возможно, объясняется как тяжестью радиационного поражения кожи и подлежащих тканей, обширным лучевым поражением костной ткани левой лопатки, 6 - 8 ребер, так и ее проведением на фоне формирования

патологического перелома ребра вследствие лучевого остеопороза с последующим присоединением остеомиелита. Не исключено, что дополнительными отрицательными факторами, мешающими приживлению лоскутов, были отсроченное начало хирургического лечения, очень большой объем и травматичность операции, невозможность ее выполнения в пределах необлученных тканей, а также тяжелая соматическая отягощенность больного.

Значительное ухудшение состояния наблюдалось с апреля 2004 г. В области открытой раневой поверхности отмечалось обильное гнойное отделяемое, продолжалось углубление вторичного некроза мышц, ребер, костной ткани лопаток и позвонков. В повторных посевах из раны выявлялась разнообразная полирезистентная нозокомиальная флора, особенно часто – синегнойная палочка. Посевы крови до 27.04.04 оставались стерильными. 23.04.04 состояние больного резко ухудшилось: появилась высокая лихорадка, признаки дыхательной недостаточности (тахипноэ до 80 в мин.), значительной интоксикации, артериальная гипотония. При рентгенографии легких диагностирована правосторонняя прикорневая пневмония. На фоне проводимой массивной антибиотической терапии нарастали признаки полиорганной недостаточности (дыхательной, почечно-печеночной, сердечно-сосудистой, раневого истощения) и интоксикации. 12.05.04 был отмечен подъем температуры до 39 °С с ознобом. 13.05.04 АД снизилось до 40/20 мм рт. ст. Состояние было расценено как септический шок, проводилась массивная антибактериальная и инфузионная терапия, вводились вазопрессоры. Позднее присоединились явления острой почечной недостаточности в виде олиго-анурии, резистентной к проводимой терапии.



Рис. 3. Поздняя лучевая язва через 2 года после облучения и после повторных некрэктомий и пластических операций
Fig. 3. Late radiation ulcer 2 years after irradiation and after repeated necrectomy and plastic surgery

На фоне прогрессивного ухудшения состояния 13.05.04 в 22.55 констатируется смерть больного вследствие фибрилляции желудочков, остановки сердца.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что при обширных и глубоких лучевых поражениях, сопровождающихся тяжелым поражением нижежащих костных структур и жизненно важных внутренних органов, локализованных в анатомических областях, не подлежащих ампутации, при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии у больного, хирургическое закрытие кожного дефекта полнослойным лоскутом с осевым кровоснабжением,

способным восстановить трофику пораженных тканей, становится практически нерешаемой проблемой. Укрытие собственными тканями является невозможным, прежде всего, из-за сложности забора лоскута необходимой площади. Остающийся открытым кожный дефект является воротами для инфекции с дальнейшей ее генерализацией и гибелью больного. Возможно, что решением в этом случае может быть использование различных коллагеновых пленок или искусственной кожи, которые механически закроют дефект [4], однако невозможность восстановления трофики в области пораженных тканей оставляет прогноз крайне неблагоприятным.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т. II. Радиационные поражения человека / Под общ. ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ. 2001. 418 с.
2. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. М.: Слово. 2007. 176 с.
3. Самойлов А.С., Кончаловский М.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Нугис В.Ю., Давтян А.А., Колганова Л.Р., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С. Рекомендации по диагностике и лечению острой

- лучевой болезни (костномозговая форма) // Гематология и трансфузиология. 2023. Т.68. №1. С.98-128. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>.
4. Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Байрашевская А.В. Обзор современных материалов, применяемых для покрытия раневых поверхностей. Оперативная хирургия и клиническая анатомия // Пироговский научный журнал. 2020. Т.4. №2. С.49-56. DOI: 10.17116/operhirurg2020402149.

REFERENCES

1. Radiatsionnaya Meditsina. Rukovodstvo dlya Vrachey-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Vol. 2. Radiation Injuries to Humans. Ed. Ilyin L.A. Moscow, IzdAT Publ., 2001. 418 p. (In Russ.).
2. Barabanova A.V., Baranov A.E., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K. Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka = Radiation Injuries to Humans. Moscow, Slovo Publ., 2007. 176 p. (In Russ.).
3. Samoylov A.S., Konchalovskiy M.V., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A.,

- Nugis V.Yu., Davtyan A.A., Kolganova L.R., Metlyaeva N.A., Torubarov F.S. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Bone Marrow Form of Acute Radiation Syndrome. Gematologiya i Transfuziologiya = Hematology and Transfusiology. 2023;68;1:98-128 (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>.
4. Kashtanov A.D., Vasilyev Yu.L., Bayrashevskaya A.V. Overview of Modern Materials Used to Cover Wound Surfaces. Pirogovskiy Nauchnyy Zhurnal = Pirogov Scientific Journal. 2020;4;2:49-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/operhirurg2020402149>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.09.2024. **Принята к публикации:** 11.10.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.09.2024. **Accepted for publication:** 11.10.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-51-59

А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, О.Г. Каширина, М.В. Кончаловский, В.Ю. Лизунов,
Н.А. Метляева, В.Ю. Нугис, О.В. Щербатых, Л.А. Юнанова, Соловьев В.Ю., Лашенова Т.Н.
**РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ
НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ УЧАСТНИКОВ АВАРИИ НА ЧАЭС
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Галстян Ирина Алексеевна: igoalstyan@rambler.ru

Резюме

Цель: представить материалы длительного (38 лет) наблюдения за состоянием здоровья группы больных, перенесших ОЛБ в 1986 г. в результате аварии на ЧАЭС и проживавших на территории РФ.

Материалы и методы: обобщены результаты цитогенетического динамического наблюдения 74 непосредственных участников аварии на ЧАЭС, обследовавшихся в клинике ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в период с 1986 по 2012 гг., а также результаты динамического стационарного наблюдения 10 из них, постоянно проживающих в г. Москва. Медицинское наблюдение заключалось в ежегодных плановых госпитализациях в связи с обращениями пациентов, либо в экстренных госпитализациях в связи с выявлением острого или обострения хронического заболевания. Проводилось лабораторно-инструментальное обследование органов и систем органов, критических для действия радиации, а также расширенный онкопоиск.

Результаты: Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови в отдалённые сроки после облучения продемонстрировал снижение количества дицентриков практически до контрольных показателей. При этом наблюдаемые частоты транслокаций, зарегистрированных с помощью FISH-метода, несмотря на их снижение до определённого постоянного уровня, существенно превышали контрольные значения, а их величины зависели от первоначальной оценки дозы. Анализ индивидуальных кривых показателей крови в отдалённом периоде выявил проходящие умеренные цитопении, чаще всего – тромбоцитопению. У 5 больных из всей группы перенесших ОЛБ в результате аварии на ЧАЭС выявлены онкогематологические заболевания (миелодиспластический синдром (МДС) и лейкозы), что значительно превышает ожидаемый уровень. Диагноз лучевой катаракты установлен у 11 больных. Двое пациентов подверглись хирургическому лечению. В остром периоде ОЛБ МЛП выявлены у 59 больных. К 2005 г. наблюдались 38 пациентов с последствиями МЛП (33 – Украина и 5 – Москва). Самые тяжёлые отдалённые последствия в виде выраженных рубцово-атрофических изменений, лучевого фиброза, поздних лучевых язв выявлялись у больных с МЛП III - IV степени тяжести. У 1 из 10 наблюдаемых больных развился первично-множественный метастатический рак мочевого пузыря, у 2 пациентов – рак простаты, у 1 – метастатическое поражение с невыявленной первичной опухолью, у 3 – множественные очаги базальноклеточного рака кожи. Причинами смерти у 8 из 10 больных были: сердечно-сосудистая патология, МДС и лейкозы, цирроз печени, онкологическое заболевание с невыявленной первичной локализацией опухоли, суицид у онкологического больного.

Выводы: Опыт оказания медицинской помощи пострадавшим во время аварии на ЧАЭС при острых лучевых поражениях и в дальнейшем в периоде отдалённых последствий указывает на необходимость сохранять постоянную готовность к оказанию медицинской помощи при радиационной аварии, а также адекватного информирования во время аварии и после нее, что позволит уменьшить отдалённые последствия. Больные, перенесшие ОЛБ, нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении и оказании необходимой медицинской помощи. Основными причинами постоянной инвалидизации больных, перенесших ОЛБ, являются последствия МЛП (рецидивирующие поздние лучевые язвы, лучевой фиброз, контрактуры, рубцы и др.). Лучевая катаракта является причиной временного снижения трудоспособности (до оперативного лечения). Больные, перенесшие ОЛБ, нуждаются в адекватной социальной адаптации. Выявленным эффектом воздействия относительно равномерного облучения является увеличение частоты МДС и лейкозов.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, острая лучевая болезнь, местное лучевое поражение, отдалённые последствия, лучевая катаракта, солидные опухоли, лейкозы

Для цитирования: Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Каширина О.Г., Кончаловский М.В., Лизунов В.Ю., Метляева Н.А., Нугис В.Ю., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Соловьев В.Ю., Лашенова Т.Н. Результаты длительного медицинского наблюдения непосредственных участников аварии на ЧАЭС в Российской Федерации // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 51–59. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-51-59

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-51-59

A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstian, O.G. Kashirina, M.V. Konchalovsky, V.Yu. Lisunov,
N.A. Metlyaeva, V.Yu. Nugis, O.V. Shcherbatykh, L.A. Yunanova, Soloviev V.Yu., Laschenova T.N.

**Results of Long-Term Medical Observation of Direct Participants of the Accident
at the Chernobyl Npp in the Russian Federation**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Contact person: Galstian Irina Alekseevna: igoalstyan@rambler.ru

Abstract

Purpose: to present the materials of long-term (38 years) monitoring of the health status of a group of patients who had undergone acute radiation syndrome (ARS) in 1986 as a result of the Chernobyl accident and had been living in the territory of the Russian Federation.

Materials and methods: the results of cytogenetic dynamic observation of 74 direct participants in the Chernobyl accident who had been examining at the clinic in the period from 1986 to 2012, as well as the results of dynamic inpatient observation of 10 of them permanently residing in Moscow, are summarized. Medical supervision consisted of annual planned hospitalizations in connection with patient requests, or emergency hospitalizations in connection with the detection of acute or exacerbation of a chronic disease. Laboratory and instrumental examination of organs and organ systems critical to the effects of radiation, as well as an extended cancer search, was carried out.

Results: according to cytogenetic studies for all degrees of severity of ARS, starting from the 1st degree, the frequency of translocations in blood lymphocytes significantly exceeds the spontaneous level. The initial level of translocations depends on the initial dose estimate. The time of decrease in the frequency of translocations due to the presence of part of the translocations in unstable cells, from the initial value to an established constant level, apparently occurs in the first 5-8 years. Analysis of individual blood curves revealed transient moderate cytopenia, most often thrombocytopenia. Myelodysplastic syndrome (MDS) and leukemias were detected in 5 patients (2- Moscow group, 3- Ukrainian group) from the entire group who underwent ARS as a result of the Chernobyl accident, which significantly exceeds the expected level. The diagnosis of radiation cataract was established in 11 patients. Two patients underwent surgical treatment. In the acute period ARS local radiation injuries (LRI) was detected in 59 patients. By 2005, 38 patients with the effects of LRI were observed (33 in Ukraine and 5 in Moscow). The most severe long-term consequences in the form of pronounced cicatricial atrophic changes, radiation fibrosis, and late radiation ulcers were detected in patients with grade III - IV LRI. 1 out of 10 observed patients developed primary multiple metachronous cancer of the genitourinary system, 2 patients - prostate cancer, 1 – metastatic lesion with an undetected primary tumor, 3 – multiple foci of basal cell skin cancer. The causes of death in 8 out of 10 patients were: cardiovascular pathology, MDS and leukemia, cirrhosis of the liver, oncological disease with undetected primary localization of the tumor, suicide in an oncological patient.

Conclusions: The experience of providing medical care to victims of the Chernobyl accident with acute radiation injuries and further in the period of long-term consequences indicates the need to maintain constant readiness to provide medical care in case of a radiation accident, as well as adequate information during and after the accident, which will reduce the long-term consequences. Patients who have undergone ARS need lifelong medical supervision and the provision of necessary medical care. The main causes of permanent disability of patients who have undergone ARS are the consequences of LRI (recurrent late radiation ulcers, radiation fibrosis, contractures, scars, etc.). Radiation cataract is the cause of temporary disability (before surgical treatment). Patients who have undergone ARS need adequate social adaptation. The revealed effect of exposure to relatively uniform radiation is an increase in the frequency of MDS and leukemia.

Keywords: accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, acute radiation syndrome, local radiation injury, late consequences, radiation cataract, neoplasm, leukemia

For citation: Bushmanov AYu, Galstian IA, Kashirina OG, Konchalovsky MV, Lisunov VYu, Metlyaeva NA, Nugis VYu, Shcherbatykh OV, Yunanova LA., Soloviev VYu, Laschenova TN. Results of Long-Term Medical Observation of Direct Participants of the Accident at the Chernobyl Npp in the Russian Federation. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:51-59. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-51-59

Введение

Больше 30-и лет прошло после аварии на Чернобыльской АЭС – одной из самых крупных техногенных аварий 20-го века. Три десятилетия – вполне достаточный период, чтобы суммировать результаты наблюдения за состоянием здоровья различных групп пострадавших, включая ее непосредственных участников.

Авария на Чернобыльской АЭС произошла 26 апреля 1986 г. в 1 час 24 мин по местному времени. Авария произошла во время плановой остановки реактора IV энергоблока при проведении испытаний турбогенератора.

Первоначально в ближайшие сроки после аварии были заподозрены диагнозы острой лучевой болезни (ОЛБ) у 237 пострадавших [2]. Умерли 30 пациентов. Причина смерти 2 пациентов – травмы [2]. Они умерли до развития лучевых поражений – один мгновенно, другой в ближайшие сутки после аварии. У 2/3 из 28 умерших пациентов с диагнозом ОЛБ (27 умерли в Москве, 1 на Украине) основными причинами смерти были местные лучевые поражения (МЛП). Термические ожоги – у 2-х пострадавших. Инфекционные осложнения, интоксикация, кишечный синдром и лучевой пневмонит были причинами смерти у остальных больных.

В 1991 г. диагнозы ОЛБ, первоначально установленные участникам Чернобыльской аварии,

были проанализированы представителями России и Украины. Из 237 первоначально зарегистрированных случаев ОЛБ подтверждены были 134 диагноза. Из 106 выживших после острого периода 83 пациента до 1990 г. лечились в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, остальные – в различных медицинских учреждениях Украины. После распада СССР пациенты, которые перенесли лучевые поражения, стали наблюдаться в соответствии со своим местом проживания в различных странах. Самая большая группа пострадавших постоянно жила на Украине, 10 пациентов (9 работников ЧАЭС и 1 пожарный) – в России (табл. 1) и несколько пациентов – в Беларуси.

Цель настоящей публикации – представить материалы длительного (38 лет) наблюдения за состоянием здоровья группы больных, перенесших ОЛБ в 1986 г. и проживавших затем на территории РФ.

Материалы и методы

Динамика госпитализации больных, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 1990 г. приведена в табл. 1. Характеристические данные тех же больных представлены в табл. 2.

Медицинское наблюдение заключалось в ежегодных плановых госпитализациях в связи с обращениями пациентов, либо в экстренных госпитализациях

в связи с выявлением острого или обострения хронического заболевания. Больные с последствиями МЛП в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России госпитализировались 1 - 2 раза в год для проведения курса консервативной терапии, для хирургического лечения в связи с выявлением поздней лучевой язвы или для проведения очередного этапа реконструктивной операции. Проводилось лабораторно-инструментальное обследование органов и систем органов, критических для действия радиации, а также расширенный онкопоиск.

Результаты

Цитогенетические исследования в отдаленные сроки после облучения

Материалом цитогенетических исследований в отдаленные сроки после облучения служила венозная кровь 74 человек, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и повторно поступавших в клинику для обследования. Первоначальные оценки средней поглощенной дозы по частотам дицентриков на 100 клеток у данного контингента варьировали от 0,2 до 9,8 Гр. В зависимости от полученной дозы пациенты были разделены на 3 группы:

1. 31 человек – 0,2 - 2,4 Гр (114 повторных культур с частотой взятия от 1 до 23 раз у отдельных лиц);
2. 28 человек – 2,6 - 4,4 Гр (138 повторных культур с частотой взятия от 1 до 21 раз);
3. 15 человек – 4,6 - 9,8 Гр (79 повторных культуры с частотой взятия от 2 до 18 раз).

В то же время необходимо обратить внимание на то, что в связи с распадом СССР, число обследуемых в нашей клинике лиц, пострадавших при аварии на ЧАЭС, в последние 20 лет резко снизилось, так как большинство из них в настоящее время проживает на территории Украины. Так, если в течение первых 6 лет после аварии образцы крови были взяты в общей сложности у 71 пострадавшего человека, то затем с 7-го по 12-ый годы – лишь у 19 человек, а с 13-го года по 25-ый год – только у 9 бывших пострадавших.

На рис. 1 представлены графики изменения отношений частот дицентриков, определённых в отдаленные сроки после облучения, к их начальным уровням для каждой дозовой группы лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Очевидно, что скорость элиминации дицентриков практически до контрольного уровня зависит от величины полученной дозы. Схожие связи были получены для всех нестабильных аберраций. При этом показатель Qdr, рекомендуемый для ретроспективной оценки дозы, также продемонстрировал среднюю тенденцию к уменьшению своей величины и зависимость этого процесса от начальной дозы, что ставит под сомнение реальную возможность его использования для ретроспективной оценки дозы.

В отличие от частот дицентриков и общего числа нестабильных аберраций величины средних частот атипичных хромосом (стабильный тип аберраций, не представляющий механического препятствия для нормального протекания митоза) при всей их индивидуальной вариабельности в целом на протяжении 26-летнего периода наблюдения изменялись в гораздо меньшей степени, хотя необходимо отметить определённую тенденцию к их снижению по сравнению с первоначальными частотами. При этом произошло существенное перераспределение атипичных хромосом из клеток с нестабильными аберрациями в клетки только со стабильными аберрациями. По механизму образования стабильные аберрации являются реципрокными транслокациями, инверсиями и инсерциями.

В настоящее время для ретроспективной оценки дозы наиболее адекватным считается применение FISH-методики окраски хромосом (флуоресцентная гибридизация *in situ*), которая позволяет более точно по сравнению с классическим методом учитывать реципрокные транслокации (основной тип радиационно-индуцированных стабильных перестроек хромосом).

Так, ДНК-пробы для целых хромосом 2, 3 и 8 были использованы для FISH-окрашивания метафаз 10 чернобыльских пациентов через примерно 10 - 13 лет после облучения [1]. Оказалось, что генетические выходы полных и неполных транслокаций,

Таблица 1

Количество больных, перенесших лучевые поражения разной степени тяжести и наблюдавшихся в различные временные периоды в клиническом отделе ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
The number of patients who suffered radiation injuries of varying severity and were observed at different time periods in the clinical department of the State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Радиационные поражения	100 дней после аварии	1986-1990 гг.	1991-1995 гг.	1996-2000 гг.	2001-2005 гг.	2006-2010 гг.	2011-2015 гг.	2016-2020 гг.	2021-2024 гг.
ОЛБ 1	23	26	8	1	1	1	0	0	0
ОЛБ 2	43	42	16	6	4	3	2	2	1
ОЛБ 3	14	14	5	3	3	3	2	2	2
ОЛБ 4	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Из них с МЛП	54	40	18	5	5	5	3	3	2
Умерли	27			1 – 1999 г.		1 – 2006 г. 1 – 2008 г. 1 – 2010 г.	1 – 2011 г. 1 – 2012 г.	1 – 2017 г. 1 – 2020 г.	1 – 2023 г.

Таблица 2

Характеристика больных, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 1990 г.
Characteristics of patients observed at SRC-FMBC since 1990_y

№ п / п	Ф.И.О	Возраст на момент аварии	Оценка дозы облучения	Степень ОЛБ	Степень МЛП	Дата смерти	Возраст на момент смерти	Причина смерти	Комментарии
1	Т.А.М.	25	Цитогенетическая – 9,8 Гр Динамика нейтрофилов – 8,6 Гр ЭПР эмали зуба – 2,5 Гр	4	1-2-3	19.10.2010	48	Алкогольный цирроз печени	Базалиома
2	П.П.Р.	35	Цитогенетическая – 6,3 Гр Динамика нейтрофилов – 4,6 Гр, ЭПР эмали зуба – 8,9 Гр	3	1-2-3				Рак предстательной железы
3	Г.О.И.	26	Цитогенетическая – 3,2 Гр Динамика нейтрофилов – 3,7 Гр	3	1-2-3				Множественные базалиомы
4	Р.Г.Ю.	27	Цитогенетическая – 2,1 Гр Динамика нейтрофилов – 2,8 Гр	2	1-2-3-4			Рак неустановленной локализации	
5	Д.Р.И.	36	Цитогенетическая – 4,3 Гр Динамика нейтрофилов – 3,1 Гр, ЭПР эмали зуба – 4 Гр	2		15.03.2017	67	Миелодиспластический синдром Пневмония	Рак предстательной железы, 3 базалиомы, миелодиспластический синдром
6	Ю.А.П.	24	Цитогенетическая – 4,3 Гр Динамика нейтрофилов – 4,6 Гр, ЭПР эмали зуба – 6 Гр	3	1-2-3-4	10.11.2008	46	Хронический миелолейкоз	
7	Л.М.А.	45	Цитогенетическая – 1,3 Гр	1		28.07.2006	64	Хроническая сердечная недостаточность	
8	Б.А.И.	45	Цитогенетическая – 1,2 Гр Динамика нейтрофилов – 1 Гр, ЭПР эмали зуба – 0,77 Гр	1		31.10.2012	67	ИБС; повторный острый инфаркт миокарда от 25.10.2012	
9	Б.В.С.	36	Цитогенетическая – 3,5 Гр Динамика нейтрофилов – 1,9 Гр	2	1-2	16.02.2011	61	Состояние после протезирования аортального клапана; острая пневмония, сепсис; полиорганная недостаточность	
10	С.В.Г.	38	Цитогенетическая – 1,7 Гр Динамика нейтрофилов – 1,9 Гр	2				Суицид	Билатеральный рак почек (1992 и 2017 гг.), подозрение на рак мочевого пузыря 2022 г.

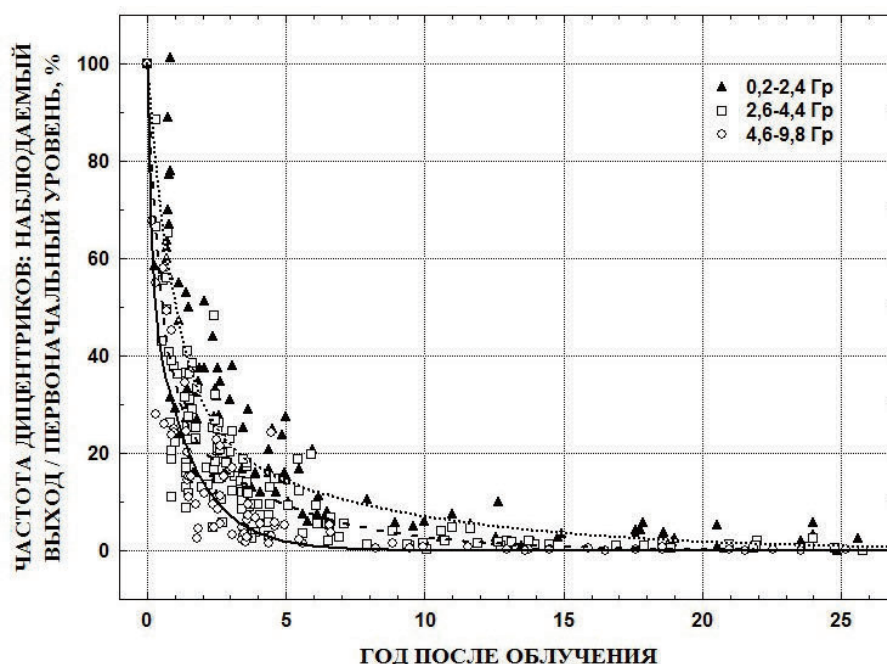


Рис.1. Зависимость от времени отношений (%) частот дицентриков на 100 клеток в отдаленные сроки после облучения к их первоначальным величинам у лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС

Fig. 1. Time dependence of the ratio (%) of dicentric frequencies per 100 cells at late stages after irradiation to their initial values in individuals affected by the Chernobyl Nuclear Power Plant accidents

наблюдаемых через длительные интервалы после облучения, были систематически ниже относительно начальных частот дицентриков, особенно для доз больше 2 Гр. Как известно, начальные радиационно-индуцированные частоты дицентриков и транслокаций равны. Возможным объяснением этого наблюдения может быть совместное нахождение нестабильных aberrаций и транслокаций в одних и тех же клетках сразу после облучения. Соответственно, их элиминация с течением времени также происходит вместе, когда эти в целом нестабильные клетки гибнут и замещаются неабerrантными или стабильными aberrантными клетками.

Совокупный анализ динамики транслокаций в промежутке от 10 до 25 лет после облучения позволил сделать следующие выводы:

1. Для всех степеней тяжести ОЛБ, начиная с 1-й, частота транслокаций в лимфоцитах крови существенно превышает спонтанный уровень;
2. В целом в этот период не обнаружена очевидная тенденция к их снижению, за исключением случаев с ОЛБ 1-й степени;
3. Регистрируемый уровень транслокаций зависит от первоначальной оценки дозы;
4. Время снижения частоты транслокаций, обусловленной нахождением части транслокаций в нестабильных клетках, от начального значения до установившегося постоянного уровня, по-видимому, происходит в первые 5 - 8 лет [2].

Кроветворение

В течение первых 1,5 - 2 лет после перенесенной ОЛБ показатели периферической крови у большинства пациентов возвратились к нормальным величинам. Однако у многих больных отмечались

умеренные преходящие цитопенические состояния (табл. 3). Гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения и лимфоцитопения наиболее часто наблюдались в первые 5 лет после облучения. В этот период их частота была максимальной. В последующие 20 лет отмечалось постепенное увеличение среднегрупповых показателей крови до нормы (табл. 4).

Анализ индивидуальных кривых показателей крови выявил преходящие умеренные цитопении, чаще всего – тромбоцитопению. Нестабильное кроветворение в отдаленном периоде – основа развития онкогематологических заболеваний [3].

Таблица 3

Частота отклонений показателей крови от нормальных значений в отдаленном периоде ОЛБ
Frequency of deviations of blood parameters from normal values in the late period of ARSFMBC since 1990y

Показатели крови	Количество больных
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	
<4,0	10 (8,7%)
>5,0	11 (8,9%)
Гемоглобин (г/л)	
<130,0	10 (8,7%)
>160,0	19 (16,6%)
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	
< 4,0	14 (12,2%)
>9,0	10 (8,7%)
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	
< 2,0	15 (13,1%)
> 5,5	8 (7,0%)
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	
< 1,2	12 (10,5%)
> 3,0	6 (5,2%)
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	
< 180,0	26 (22,7%)
> 320,0	4 (3,5%)

Таблица 4

Показатели крови в различные временные периоды у лиц, перенесших ОЛБ
Blood indices at different time periods in individuals who have suffered from ARS_y

Показатели крови	Статистические параметры	1,5-5 лет	10 лет	20 лет
Эритроциты ($10^{12}/л$)	$M \pm \sigma$ m	$4,55 \pm 0,43$ 0,015	$4,36 \pm 0,45$ 0,02	$4,45 \pm 0,50$ 0,025
Лейкоциты ($10^9/л$)	$M \pm \sigma$ m	$5,94 \pm 2,67^1$ 0,078	$6,52 \pm 3,04^1$ 0,125	$6,43 \pm 3,17$ 0,15
Палочко-ядерные нейтрофилы ($10^9/л$)	$M \pm \sigma$ m	$0,21 \pm 0,31$ 0,01	$0,28 \pm 0,36$ 0,015	$0,24 \pm 0,42$ 0,02
Сегменто-ядерные нейтрофилы ($10^9/л$)	$M \pm \sigma$ m	$3,07 \pm 1,76^2$ 0,05	$3,34 \pm 1,7^2$ 0,015	$3,26 \pm 1,75$ 0,08
Лимфоциты ($10^9/л$)	$M \pm \sigma$ m	$1,92 \pm 0,98^3$ 0,03	$2,04 \pm 0,67^3$ 0,028	$1,99 \pm 1,09$ 0,05
Тромбоциты ($10^9/л$)	$M \pm \sigma$ m	$213,59 \pm 52,15^4$ 1,52	$223,15 \pm 71,58^{4,5}$ 2,58	$253,94 \pm 101,22^5$ 4,93

*Примечание: Статистически достоверные различия при $p < 0,05$ между теми или иными группами больных обозначены цифровыми индексами от 1 до 5

Таблица 5

Общая характеристика больных, перенесших ОЛБ, с развившимися в отдаленном периоде онкогематологическими заболеваниями
General characteristics of patients who have had ARS and developed oncohematological diseases in the late period

ФИО	В каком учреждении наблюдался	Возраст в момент облучения	Доза (Гр)	Степень ОЛБ	Осложнения в остром периоде ОЛБ	Диагноз	Год постановки диагноза	Год смерти
Ш.В.К.	УНЦРМ	46	3,0	II	—	Острый миеломонобластный лейкоз	1998	1998
Б.Г.В.	УНЦРМ	45	4,6	III	Сывороточный гепатит, МЛП II	МДС – рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	1993	1993
Д.А.С.	УНЦРМ	55	6,3	III	Сывороточный гепатит, МЛП II	МДС	1995	1995
Ю.А.П.	ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна	25	4,3	III	МЛП I-II – 25% III-IV – 10%	ХМЛ	2007	2007
Д.Р.И.	ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна	36	4,3	II	—	МДС, трансформация в ОМЛ	2015	2017

Онкогематологические заболевания в периоде отдаленных последствий ОЛБ

В группе из 106 человек, которые выжили после ОЛБ в результате Чернобыльской аварии, обнаружены следующие онкогематологические заболевания (табл. 5):

1 – острый миеломонобластный лейкоз (ОЛБ II) (Украина);

1 – хронический миелолейкоз (ОЛБ III) (Москва);

3 – МДС (ОЛБ II, 2 – ОЛБ III) (2 – Украина, 1 – Москва).

Возраст во время облучения составлял 17 - 52 года. Латентный период составлял 7 -21 год. Доза внешнего облучения составила 3,0 - 6,3 Гр.

Лейкоз – редкое заболевание. Его обычная частота – 6 - 10 случаев на 100000 населения в России в 1 год. Для группы из 106 перенесших ОЛБ в течение 30 лет наблюдения мы могли ожидать

только 1 случай лейкоза. Но выявленная частота МДС и лейкозов в этой группе в 5 раз больше.

Лучевые поражения глаз

Группа пациентов, динамически наблюдавшаяся с первых дней после воздействия облучения и в течение последующих лет, состояла из 11 мужчин. Два человека перенесли ОЛБ II степени, 8 человек – ОЛБ III степени и 1 – ОЛБ IV степени тяжести. Возрастной состав группы: 8 человек в возрасте от 20 до 36 лет, 3 человека в возрасте от 43 до 55 лет на момент аварии.

Диапазон доз внешнего гамма-излучения, определенный на основе цитогенетических исследований, составил 3,2 - 9,8 Гр.

Лучевая катаракта I стадии была выявлена у больного, перенесшего ОЛБ IV степени тяжести ОЛБ (доза, определенная цитогенетическим

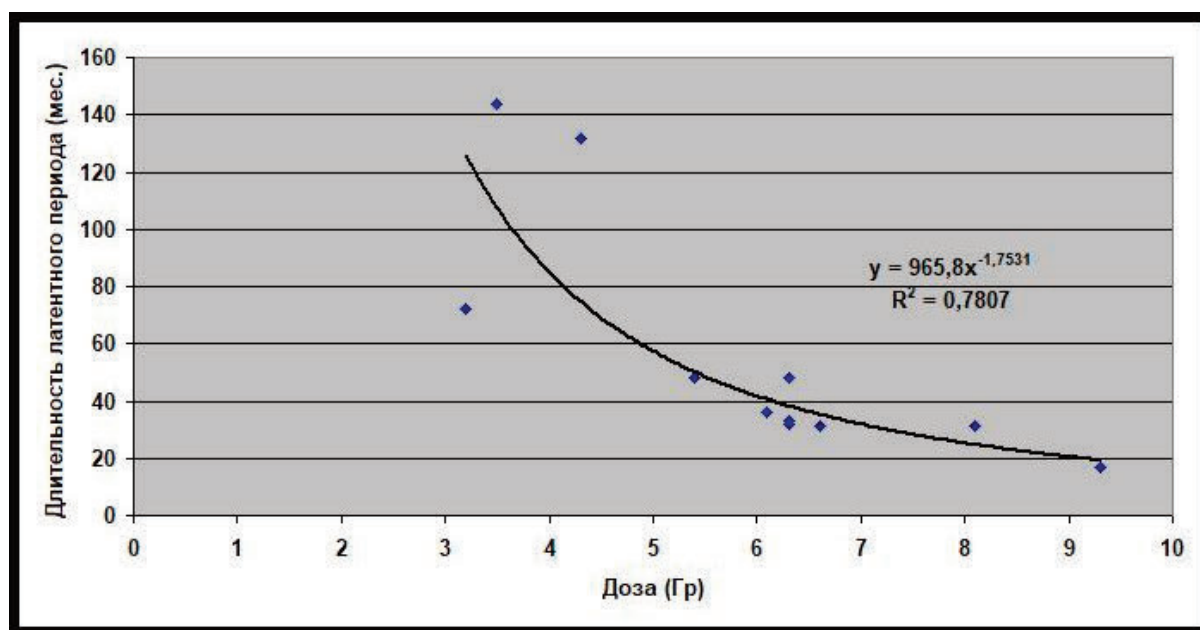


Рис. 2. Зависимость длительности латентного периода развития катаракты от величины дозы облучения

Fig. 2. Dependence of the duration of the latent period of cataract development on the magnitude of the radiation dose

методом, – 9,8 Гр) через 1,5 года после лучевого воздействия; у больного, перенесшего ОЛБ III степени тяжести (8,1 Гр), через 2,5 года после воздействия. В обоих случаях катаракты быстро прогрессировали и достигли IV стадии на обоих глазах через 2 года 8 месяцев и 3 года, соответственно.

Острота зрения была значительно снижена до 0,02 - 0,06. Пациенты были прооперированы (с имплантацией ИОЛ) через 4 - 4 лет (правый/левый глаз) и 5 - 6 лет (правый/левый глаз) с момента облучения, соответственно. Острота зрения после операции – 1.0/1.0 и 0.8/0.9, соответственно.

У остальных пациентов с дозами облучения в диапазоне 6,3 - 3,2 Гр наблюдалось развитие лучевой катаракты (появление первых признаков) в сроки от 2,8 до 12 лет с момента облучения. Наиболее длительный латентный период развития лучевой катаракты был у больных с дозами облучения 4,3 и 3,2 Гр – 11 и 12 лет соответственно. Однако у этих больных не выявлялись бета-ожоги кожи век в остром периоде облучения. У всех пациентов этой группы наблюдался процесс стабилизации катаракты на I-II стадии без ухудшения остроты зрения. Хирургическое лечение по поводу лучевой катаракты у больных этой подгруппы не проводилось.

Согласно данным офтальмологов ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна диагноз радиационной катаракты не был установлен у больных с дозами облучения меньше, чем 3 Гр, при гамма- и бета- воздействии во время Чернобыльской аварии. Продолжительность скрытого периода лучевой катаракты зависит от величины дозы облучения (рис. 2).

Щитовидная железа.

Согласно результатам радиометрии щитовидной железы, выполненной у 81 пациента в остром периоде ОЛБ, только один пострадавший, который пе-

ренес ОЛБ III, получил дозу на щитовидную железу 11,0 Зв. У остальных больных дозы на щитовидную железу были значительно ниже пороговых для развития лучевого гипотиреоза.

По данным клинического наблюдения у 15 пациентов, которые перенесли ОЛБ, в 1986 г. выявлялись лабораторные признаки гипотиреоза. В 1987 г. у большинства из них нормализовались показатели ТЗ, Т4, ТСГ, но у 3 пациентов в последующем сохранялись умеренно выраженные преходящие лабораторные и клинические симптомы гипотиреоза.

Частота узлового зоба, постепенно увеличивалась со временем (от 1 случая за первые 5 лет к 4 в 2001 - 2007). Среди пациентов, наблюдаемых в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, один больной был прооперирован по поводу мультиузловатого зоба.

Местные лучевые поражения

В остром периоде ОЛБ МЛП выявлены у 59 больных. К 2005 г. 38 пациентов с последствиями МЛП (33 – Украина и 5 – Москва) наблюдались по этому поводу. Ампутации в течение ближайших сроков после облучения были выполнены у 3 пациентов: у 1 пациента – голень (наблюдается в Киеве), у 2 пациентов, находящихся под наблюдением ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна – малые сегменты конечностей (фаланга пальца, палец). Тяжесть и выраженность отдаленных последствий МЛП определяется тяжестью раневого процесса в остром периоде. Самые тяжелые отдаленные последствия в виде выраженных рубцово-атрофических изменений, лучевого фиброза, поздних лучевых язв выявлялись у больных с МЛП III - IV степени тяжести [4, 5, 6, 7].

Последствия МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени остаются причиной постоянной инвалидизации больных. Введение кожной аутопластики с использованием микрохирургических методов в

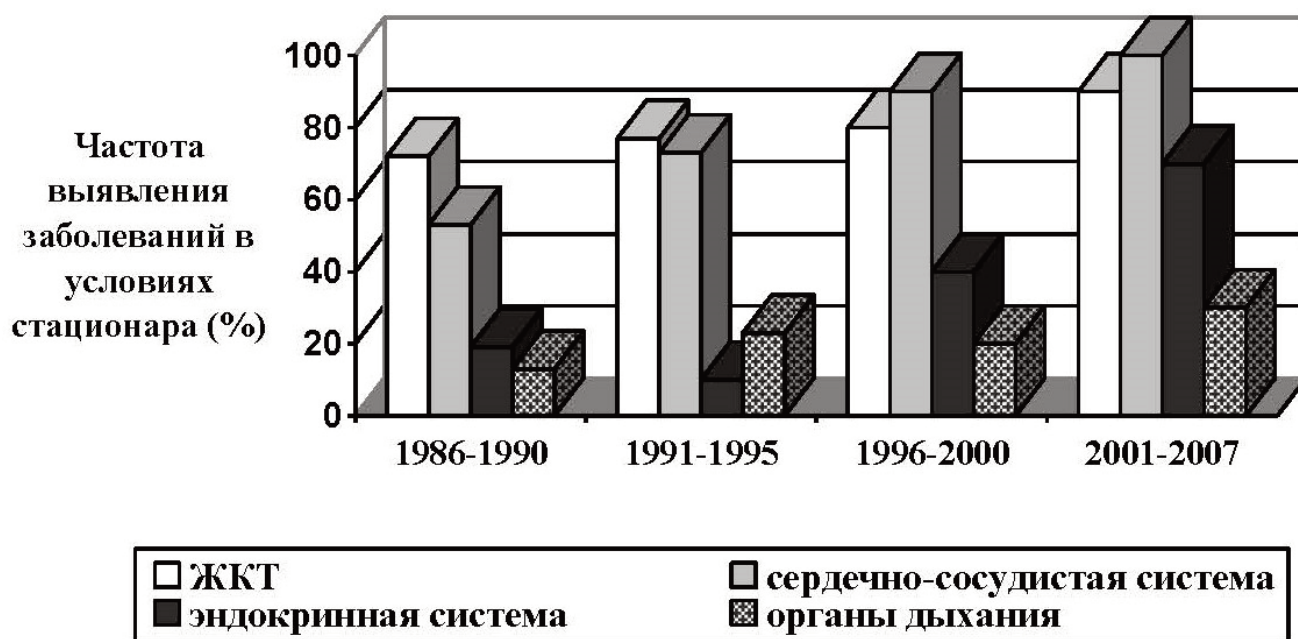


Рис.3. Динамика заболеваемости (по данным стационара) болезнями ЖКТ, органов дыхания, сердечно-сосудистой, эндокринной систем в отдаленном периоде после перенесенной ОЛБ

Fig. 3. Dynamics of morbidity (according to hospital data) of diseases of the gastrointestinal tract, respiratory organs, cardiovascular, endocrine systems in the late period after AR

практическую деятельность в 90-е годы позволило решить проблему лечения рецидивирующих поздних радиационных язв, по крайней мере, у 5 пациентов с последствиями МЛП, наблюдаемых в нашем Центре. Не было никаких повторных операций по поводу рецидивов поздних лучевых язв одной и той же локализации.

Соматические заболевания

Результаты анализа частоты различных соматических заболеваний, выявляемых при обследовании в стационаре, представлены на рис. 3. Выявление этих заболеваний было результатом углубленного лабораторно-функционального обследования, они не вызывали значительного ухудшения самочувствия и появления активно предъявляемых жалоб. В первые 5 лет после перенесенной ОЛБ в результате обследования в условиях стационара было диагностировано значительное количество различных соматических заболеваний: от 13,3 % больных с заболеваниями органов дыхания до 72,2 % больных с заболеваниями ЖКТ. Спустя 10 - 15 лет наблюдения выявляемость новых заболеваний закономерно снизилась, а затем в периоде 15 - 20 лет достигла максимума (в относительных величинах) по основным группам заболеваний: у 30 % больных – болезни органов дыхания, у 90 % больных – ЖКТ, у 100 % больных – болезни сердечно-сосудистой системы (рис. 3). Выявление новых заболеваний закономерно связано с увеличением среднего возраста наблюдаемой в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России группы.

Данные на диаграмме представлены до 2007 г. В дальнейшем количество наблюдаемых больных резко уменьшилось.

Солидные опухоли

У 10 больных выявлены солидные опухоли и базальноклеточные раки кожи.

В 1992 г. и 2017 г. больной, перенесший ОЛБ II, оперирован по поводу двустороннего рака почек, в 2022 г. подозревался рак мочевого пузыря.

В 2012 г. – больной, перенесший ОЛБ III, оперирован по поводу рака простаты.

В 2014 г. у больного, перенесшего ОЛБ II, был выявлен рак простаты, по поводу которого он перенес хирургическую операцию и лучевую терапию в дозе 35 Гр. У этого же больного в 2012, 2014, 2015 гг. был обнаружен базальноклеточный рак кожи и проведено соответствующее лечение. В 2016 г. у этого же больного был диагностирован МДС с дальнейшей трансформацией в ОМЛ.

У 1 больного выявлено метастатическое поражение органов с невыявленной первичной опухолью.

Базальноклеточный рак кожи был обнаружен у 2 пациентов (ОЛБ III, ОЛБ IV) в области рубцово-атрофических изменений кожи (последствия МЛП).

Один пациент, перенесший ОЛБ III и постоянно проживающий на Украине, был разово обследован в ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2011 г. Он обратился по поводу отдаленных последствий МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени. Больной перенес операцию по поводу гангрены I пальца стопы и

длительно существующей поздней радиационной язвы на передней поверхности бедра. Гистологическое исследование удаленных тканей выявило малигнизацию поздней лучевой язвы (плоскоклеточный рак) [8]. В настоящее время мы не располагаем сведениями о состоянии здоровья этого пациента.

Причины смерти больных, перенесших ОЛБ в отдаленные сроки

8 из 10 больных умерло в течение периода наблюдения. Наблюдались следующие причины смерти:

3 больных (ОЛБ 1 - 2, ОЛБ 2 - 1) – сердечно-сосудистая патология;

2 больных (ОЛБ 3, ОЛБ 2) – лейкозы;

1 больной (ОЛБ 4) – цирроз печени;

1 больной (ОЛБ 2) – онкологическое заболевание с невыявленной первичной локализацией опухоли;

1 больной (ОЛБ 2) – суицид у больного с первично-множественным метакронным раком мочеполовой системы.

Состояние здоровья оставшихся в живых двух пациентов

У обоих больных имеются отдаленные последствия МЛП тяжелой и крайне тяжелой степени (рецидивирующие поздние лучевые язвы, лучевой фиброз). Эти пациенты часто подвергались различным оперативным вмешательствам по поводу последствий МЛП.

Один из этих пациентов оперирован по поводу рака простаты. Второй – по поводу множественных очагов базалиомы кожи.

Заключение

Опыт оказания медицинской помощи пострадавшим во время аварии на ЧАЭС при острых лучевых поражениях и в дальнейшем в периоде отдаленных последствий указывает на необходимость сохранять постоянную готовность к оказанию медицинской помощи после радиационной аварии, необходимость адекватного информирования во время аварии и после нее, что позволит уменьшить отдаленные последствия.

Больные, перенесшие ОЛБ, нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении и оказании необходимой медицинской помощи. Основными причинами постоянной инвалидизации больных, перенесших ОЛБ, являются последствия МЛП (рецидивирующие поздние лучевые язвы, лучевой фиброз, контрактуры, рубцы и др.). Лучевая катаракта только у отдельных больных является причиной временного снижения трудоспособности (до оперативного лечения). Больные, перенесшие ОЛБ, нуждаются в адекватной социальной адаптации.

Выявленным отдаленным эффектом воздействия относительно равномерного облучения на здоровье больных, перенесших ОЛБ, является увеличение частоты миелодиспластического синдрома и лейкозов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Mikhailova G.F., et al., Novel Data Set for Retrospective Biodosimetry Using Both Conventional and FISH Chromosome Analysis after High Accidental Overexposure // Applied Radiation and Isotopes. 2000. No.52. P.1149-1152. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00062-2.
2. Нугис В.Ю., Севаньяев А.В., Хвостунов И.К., Голуб Е.В. Надежина Н.М., Галстян И.А., Дудочкина Н.Е., Козлова М.Г. Результаты 25-летнего цитогенетического обследования лиц, подвергшихся облучению в различных дозах при аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. №1. С.81-90.
3. Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю. Онкогематологические заболевания у перенесших острую лучевую болезнь // Мед. радиология и рад. безопасность. 2008. Т.53. №5. С.26-34.

4. Гуськова А.К., Баранов А.Е. Гематологические эффекты у подвергшихся облучению при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. 1991. Т.36. №8. С.31-37.
5. UNSCEAR. Health Effects due to Radiation from the Chernobyl Accident. Vienna, UN, 3 June 2008. 257 p.
6. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения Т. II. Радиационные поражения человека / Под общ. ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2001. 418 с.
7. Надежина Н.М., Барабанова А.В., Филин С.В. Местные лучевые поражения: Атлас. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012. 76 с.
8. Галстян И.А., Надежина Н.М., Левадная М.Г., Аксененко А.В. Язва-рак в исходе местного лучевого поражения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.60. №1. С.26-32.

REFERENCES

1. Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Mikhailova G.F., et al. Novel data Set for Retrospective Biodosimetry Using Both Conventional and Fish Chromosome Analysis after High Accidental Overexposure. Applied Radiation and Isotopes. 2000;52:1149-1152. DOI: 10.1016/S0969-8043(00)00062-2.
2. Nugis V.Yu., Sevankayev A.V., Khvostunov I.K., Golub E.V., Nadezhda N.M., Galstyan I.A., Dudochkina N.E., Kozlova M.G. The Results of 25 Years of Cytogenetic Investigation of Survivors who were Exposed to Different Doses of Irradiation During the Chernobyl Accident. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2011;56:537-545 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006350911030195>.
3. Suvorova L.A., Galstyan I.A., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu. Hematological Malignancies of Acute Radiation Syndrome Survivors. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety. 2008;53;5:26-34 (In Russ.).
4. Guskova A.K., Baranov A.E. Hematological Effects in People Exposed

to Radiation Resulted from Chernobyl Accident. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety. 1991;36;8:31-37 (In Russ.).

5. UNSCEAR. Health Effects Due to Radiation from the CHERNOBYL Accident. Vienna, UN, 3 June 2008. 257 p.
6. Radiatsionnaya Meditsina. Rukovodstvo dlya Vrachey-Issledovateley i Organizatorov Zdravookhraneniya T. II. Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Vol. 2. Radiation Injuries to Humans. Ed. Ilyin L.A. Moscow, IzdAT Publ., 2001. 418 p. (In Russ.).
7. Nadezhina N.M., Barabanova A.V., Filin S.V. Mestnyye Luchevyye Porazheniya. Atlas = Local Radiation Injuries. Atlas. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana Publ., 2012. 76 p. (In Russ.).
8. Galstyan I.A., Nadezhina N.M., Levadnaya M.G., Akseenko A.V. Ulcer-Cancer of the Skin as an Outcome of Local Radiation Injury. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60;1:26-32 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.09.2024. **Принята к публикации:** 14.10.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.09.2024. **Accepted for publication:** 14.10.2024

И.Н. Посохов

ПРИЁМ ФОРМИРОВАНИЯ У ОБУЧАЮЩИХСЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ КОМПЕТЕНЦИИ В ПРОСТРАНСТВЕННОМ РАСПРОСТРАНЕНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ В СЕРДЦЕ И В ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Посохов Игорь Николаевич: igor@posohov.ru

Резюме

В настоящем сообщении предлагается к обсуждению авторский приём обучения электрокардиографии с формированием компетенций в пространственном трехмерном представлении об явлениях, происходящих в сердце. Метод апробирован при обучении ординаторов по специальности «функциональная диагностика» в университете инноваций и непрерывного образования государственного научного центра «ФМБЦ им. Бурназяна» и может быть использован при обучении студентов, ординаторов, врачей, проходящих переподготовку или тематическое усовершенствование по терапии, кардиологии, функциональной диагностике и другим специальностям.

Ключевые слова: ЭКГ, электрокардиография, медицинское образование

Для цитирования: Посохов И.Н. Приём формирования у обучающихся электрокардиографии компетенции в пространственном распространении электрических явлений в сердце и в локализации поражений миокарда // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 60–63. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-60-63

I.N. Posokhov

Method of Training for the Development of Competencies in the Spatial Distribution of Electrical Phenomena in the Heart and Localization of Myocardial Lesions

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Posokhov Igor Nicolaevich: igor@posohov.ru

Abstract

This report proposes for discussion the author's method of teaching electrocardiography with the formation of competencies in a spatial three-dimensional representation of the phenomena occurring in the heart. The method was tested in the training of residents in the specialty of clinical physiology at the University of Innovations and Continuous Education of the State Scientific Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center and can be used in the training of students, residents, post-graduate doctors in therapy, cardiology, clinical physiology and other specialties.

Keywords: ECG, electrocardiogram, medical education

For citation: Posokhov IN. Method of Training for the Development of Competencies in the Spatial Distribution of Electrical Phenomena in the Heart and Localization of Myocardial Lesions. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:60-63. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-60-63

Введение

Одной из важнейших проблем обучения врачебной специальности является качественное и по возможности быстрое формирование у обучающихся компетенций, позволяющих им дальнейшую самостоятельную работу [1]. В наше время бурного развития технологий ряд положений в традиционном изложении материала по электрокардиографии может быть усовершенствован. Если ранее представление идей, доносимых до обучающихся, было несколько ограничено в их реализации не высокими возможностями художественного оформления, технологиями полиграфии или демонстрации во время лекций [2, 3], то сейчас в распоряжении авторов лекционных курсов и учебников имеются как программы для моделирования, в том числе трёхмерного, так и средства получения и демонстрации изображений ультравысокой чёткости, передающих множество деталей. В связи с этим, целью настоящего сообщения является обсуждение воз-

можного приёма в обучении электрокардиографии, ставшего новым благодаря таким техническим возможностям.

Описание приёма

Предлагаемый приём заключается в сравнении проекции суммарных векторов, образуемых зубцами ЭКГ на оси отведений при 12-канальной записи с фотографией сердца, сделанной с нескольких точек зрения, а электрокардиограмма сравнивается с фотоальбомом, в котором вклеены данные снимки. Однако, для начала обучающимся демонстрируется изображение аналогичного «альбома», в котором с разных точек зрения изображён знакомый им в повседневной жизни объект – человек. Для изображения используется компьютерная 3D модель человека, 6 изображений получают при вращении модели во фронтальной плоскости (изображения помещаются на места I, II, III, aVR, aVL, aVF) и 6 изображений – в горизонтальной (V1 – V6).

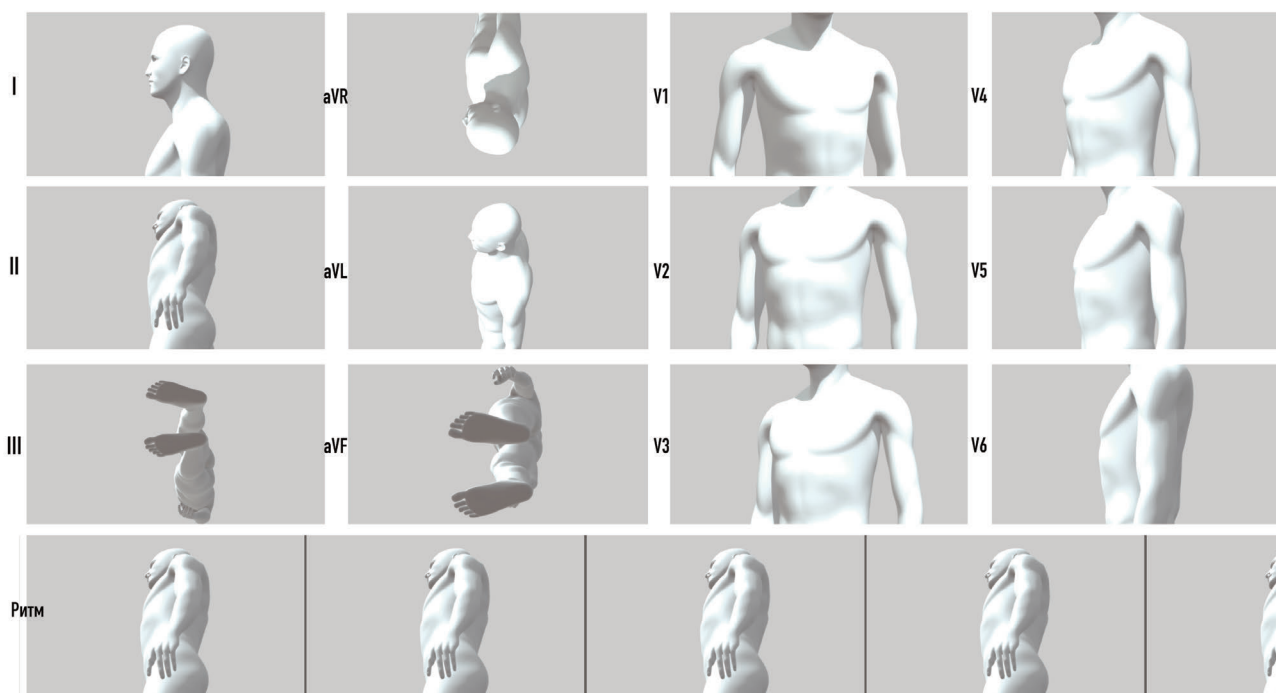


Рис. 1. Образное представление точек зрения на объект, соответствующих отведениям 12-канальной ЭКГ в стандартном отчёте.
Fig. 1. A figurative representation of points of view on an object corresponding to the leads of a 12-channel ECG in a standard report.

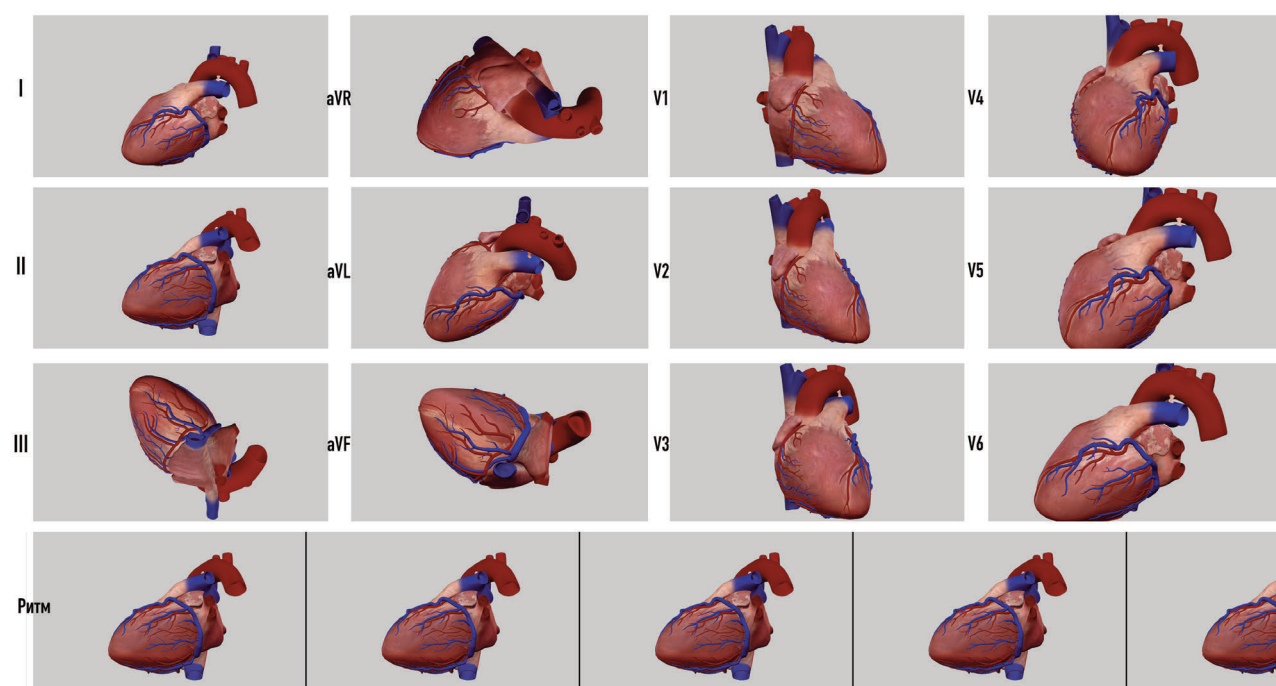


Рис. 2. Образное представление точек зрения на сердце, соответствующих отведениям 12-канальной ЭКГ в стандартном отчёте.
Fig. 2. A figurative representation of the points of view on the heart corresponding to the leads of the 12-channel ECG in the standard report.

«Фотографии» расположены в такой же последовательности, как и в большинстве стандартных отчётов, выдаваемых современными аппаратами (рис. 1). Обучающимся предлагается рассмотреть каждую фотографию и убедиться, что объект на ней, как и применяемая точка зрения, легко узнаваемы и понятны. После этого иллюстрация заме-

няется на изображения сердца, выполненные с максимально близкой к реальности детализацией, включая расположение коронарных артерий. Для получения изображений 3D модель сердца также вращают во фронтальной и горизонтальной плоскостях и помещают на соответствующие места «альбома» (рис. 2). Обучающимся предлагается

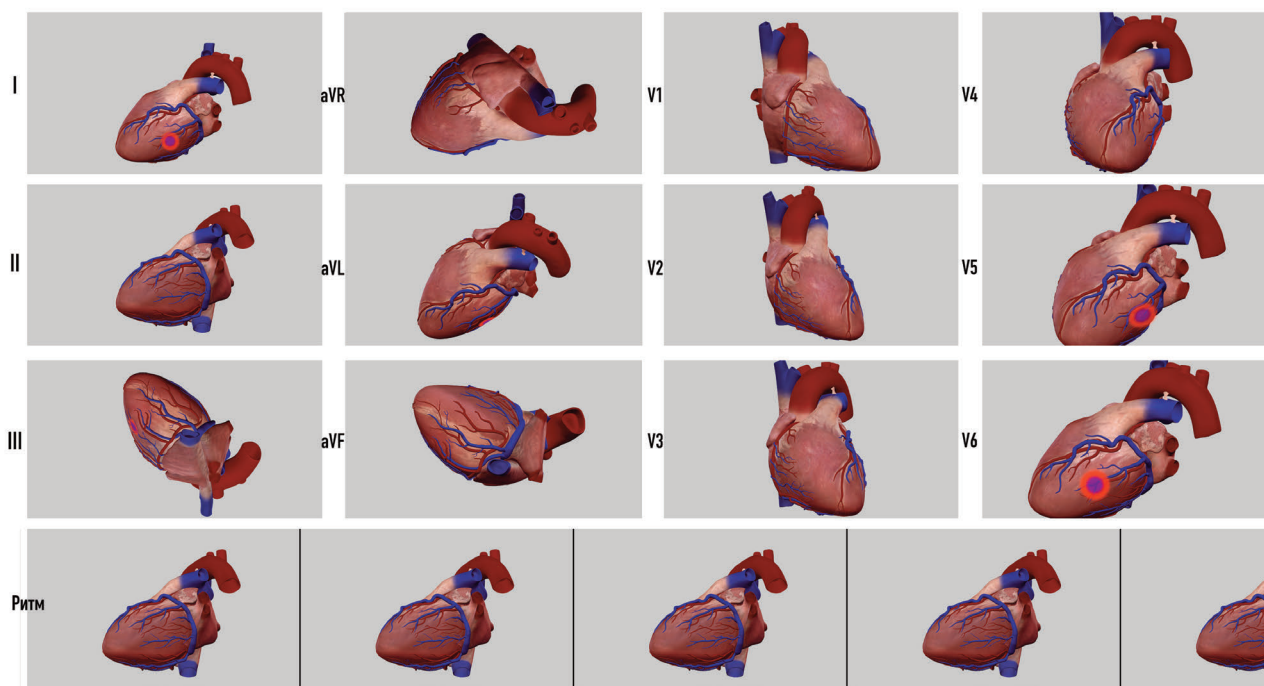


Рис. 3. Образное представление точек зрения на сердце с боковым инфарктом миокарда, соответствующих отведениям 12-канальной ЭКГ в стандартном отчёте.

Fig. 3. Figurative representation of viewpoints on the heart with lateral myocardial infarction corresponding to the leads of the 12-channel ECG in the standard report.

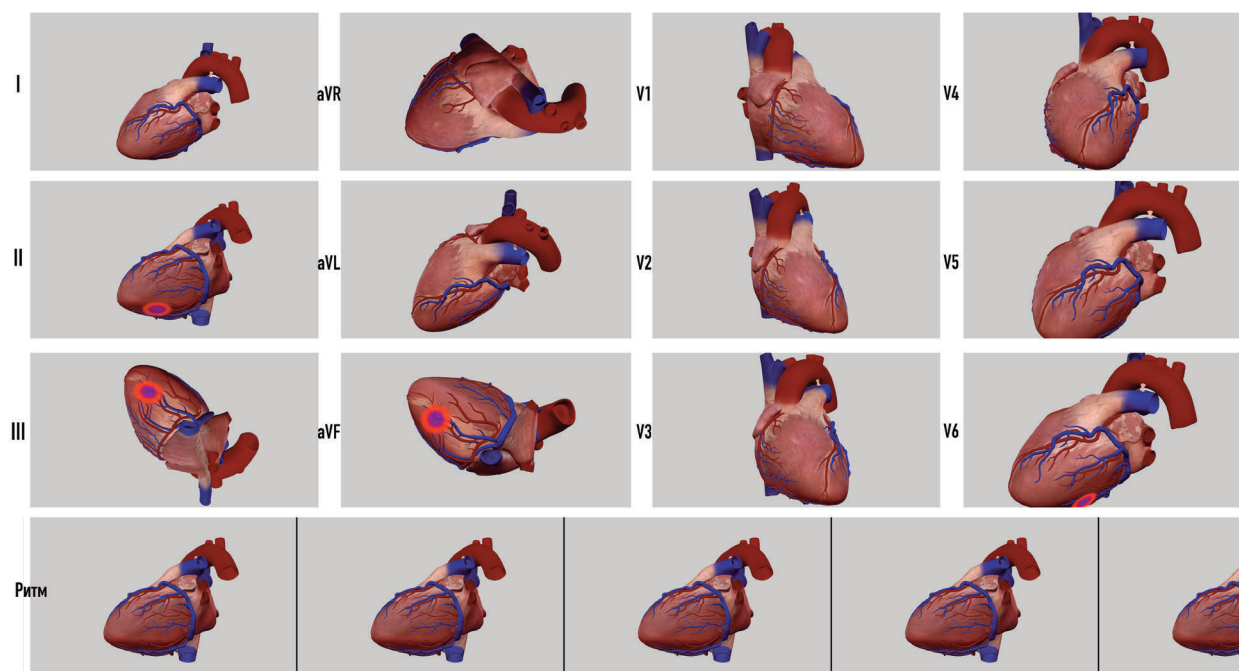


Рис. 4. Образное представление точек зрения на сердце с нижним инфарктом миокарда, соответствующих отведениям 12-канальной ЭКГ в стандартном отчёте.

Fig. 4. Figurative representation of viewpoints on the heart with inferior myocardial infarction corresponding to the leads of the 12-channel ECG in the standard report.

рассмотреть иллюстрации, обращая внимание на ход аорты, верхней и нижних полых вен, а также основных коронарных артерий и вен, которые изображены на иллюстрации красным и синим цветом. Иллюстрации в полиграфическом исполнении предлагается сопоставлять друг с другом.

Для закрепления полученных представлений, иллюстрации, включая «альбом» с моделью человека, повторяются несколько раз, с разными модификациями, например, при объяснении отклонений электрической оси сердца или при разборе поражений миокарда разных локализаций (рис. 3, 4).

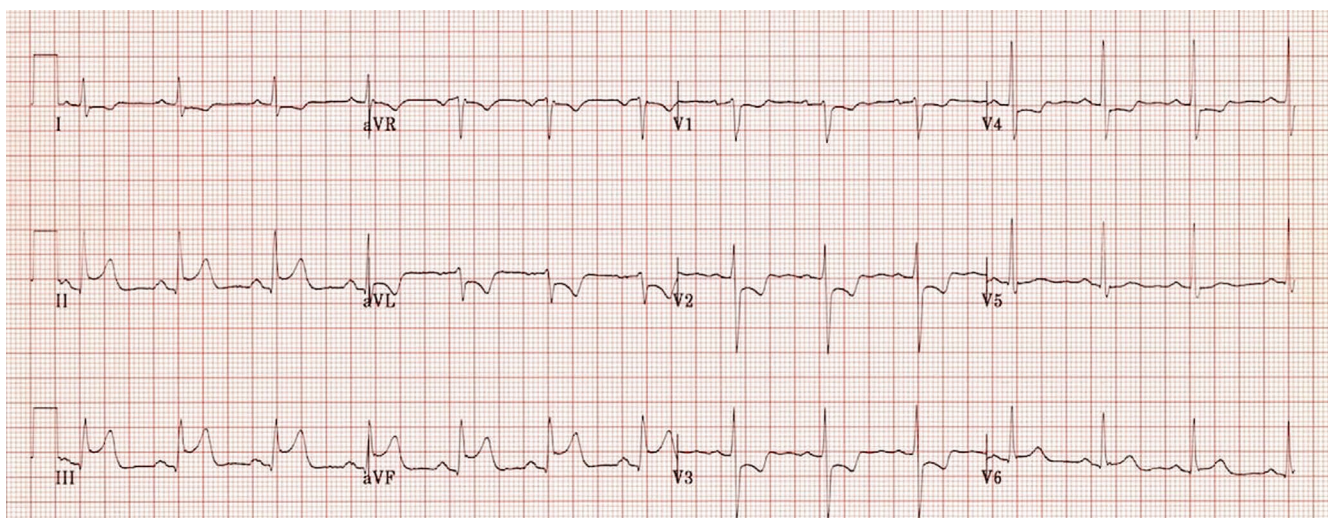


Рис. 5. ЭКГ при нижнем инфаркте миокарда, к рисунку 4.
Fig. 5. Inferior myocardial infarction, ECG to Fig. 4.

При сопоставлении реальных кардиограмм при инфаркте миокарда (рисунок 5), с иллюстрациями «точек зрения» (рисунки 4 и 1) появляется также возможность наглядно демонстрировать реципрокные изменения.

Заключение

Настоящий приём в формировании компетенции пространственного представления об ЭКГ апробирован в ходе чтения лекций ординаторам, проходящим обучение по специальности «функциональная диагностика» на кафедре терапии университета инноваций и непрерывного образования федерального научного центра «ФМБЦ им. Бурназяна» ФМБА России, а полученный опыт свиде-

тельствует о том, что данный приём может быть использован в учебном процессе для студентов, ординаторов, врачей, проходящих переподготовку или тематическое усовершенствование по терапии, кардиологии, функциональной диагностике и другим специальностям.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность всем разработчикам свободно распространяемого программного обеспечения с открытым исходным кодом Blender 4.2 LTS, с помощью которого созданы рисунки 1 – 4, а также слушателям лекций, откликнувшихся на испытываемый приём обучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Рустамова Ф.Е. и др. Использование интерактивных методов при обучении студентов электрокардиографии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. Т.5. №1. С. 103-106.
2. Орлов В.Н., Орлов М.В. Руководство по электрокардиографии. М.: МИА, 2023. 760 с.
3. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 360 с.

REFERENCES

1. Almukhambetova R.K., Zhangelova Sh.B., Rustamova F.E., et al. Using Interactive Methods in Teaching Students Electrocardiography. Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016;5;1:103-106 (In Russ.).
2. Orlov V.N., Orlov M.V. Rukovodstvo po Elektrokardiografii = Guide to Electrocardiography. Moscow, MIA Publ., 2023. 760 p. (In Russ.).
3. Murashko V.V., Strutynskiy A.V. Elektrokardiografiya = Electrocardiography. Textbook. Manual. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2021. 360 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.08.2024. **Принята к публикации:** 11.09.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.08.2024. **Accepted for publication:** 11.09.2024

А.И. Абдуллаева, В.Н. Олесова, Д.Ю. Акопов, С.А. Абдуллаев

КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ МЕТРОГИЛ И АИКАР В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАРОДОНТИТА

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Абдуллаева Альбина Исуповна: albi.95@mail.ru

Резюме

Обоснование: известно, что митохондриальная дисфункция участвует в патогенезе и прогрессировании пародонтита, влияя на окислительный стресс и регулируя воспалительные реакции. Поэтому в последнее время стремительно растут исследования, посвященные митохондриально-направленному терапевтическому подходу заболеваний тканей пародонта.

Цель исследования: оценить влияние препаратов Метрогил и Аикар на структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта экспериментальной модели пародонтита у лабораторных крыс.

Материалы и методы: в работе использовались самцы белых крыс линии Wistar массой 221 ± 7.5 г в возрасте 4 месяцев. Животные были разделены методом простой рандомизации на четыре группы, по 10 животных в каждой: 1-я группа – интактная (контрольная группа); 2-я группа – крысы с моделированным пародонтитом; 3-я группа – крысы с моделированным пародонтитом и применением препарата Метрогил; 4-я группа – крысы с моделированным пародонтитом и комбинированным применением препаратов Метрогил и Аикар; Экспериментальный пародонтит (ЭП) у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. В качестве оценочных молекулярно-генетических и биохимических параметров использовались: повреждение ядерной ДНК (ядДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК), копийности мтДНК и степени ее гетероплазмии, а также уровни малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ГЛТ).

Результаты: в работе показано, что у животных на 14 день после наложения лигатуры в ткани пародонта регистрируются повышенный уровень повреждений и гетероплазмии мтДНК, по сравнению с контрольной группой. У этих же животных наблюдалось снижение уровня ГЛТ, в то время как уровень МДА являлся повышенным, по сравнению с контрольными животными. В других группах крыс с ЭП оценивалось модуляция этих повреждений с использованием препарата Метрогил, а также комбинированным применением препаратов Метрогил и Аикар. Показано, что по всем исследуемым параметрам комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар, приводило к более эффективному снижению митохондриальных нарушений в ткани пародонта крыс с ЭП, по сравнению с группой животных, которым применялся только Метрогил.

Заключение: комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар оказало более эффективное действие на снижение митохондриальной дисфункции в ткани пародонта у крыс с ЭП, в отличие от группы животных, которым применялся только Метрогил. Таким образом, применение традиционных препаратов в сочетании с митохондриально-направленными соединениями, снижающими окислительный стресс, может служить новым терапевтическим подходом к различным заболеваниям тканей пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, митохондриальная дисфункция, Метрогил, Аикар, повреждения митохондриальной ДНК, малоновый диальдегид, восстановленный глутатион, крысы

Для цитирования: Абдуллаева А.И., Олесова В.Н., Акопов Д.Ю., Абдуллаев С.А. Коррекция митохондриальной дисфункции при комбинированном применении препаратов метрогил и аикар в экспериментальной модели пародонтита // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 64–70. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-64-70

A.I. Abdullaeva, V.N. Olesova, D.Yu. Akopov, S.A. Abdullaev

Correction of Mitochondrial Dysfunction with Combined Use of the Drugs Metrogyl and Aicar in an Experimental Model of Periodontitis

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Abdullaeva Albina Isupovna: albi.95@mail.ru

Abstract

Background: It is known that mitochondrial dysfunction is involved in the pathogenesis and progression of periodontitis, affecting oxidative stress and regulating inflammatory reactions. Therefore, in recent years, research on mitochondria-directed therapeutic approach to periodontal tissue diseases has been rapidly growing.

AIM: Evaluate the effect of the drugs Metrogyl and Aicar on structural and functional disorders in the mitochondria of periodontal tissues in an experimental model of periodontitis in laboratory rats.

Materials and methods: Male white Wistar rats weighing 221 ± 7.5 g at the age of 4 months were used in this work. The animals were divided by simple randomization into four groups, 10 animals in each: Group 1 - intact (control group); Group 2 - rats with modeled periodontitis; Group 3 - rats with modeled periodontitis and the use of Metrogyl; Group 4 - rats with modeled periodontitis and combined use of Metrogyl and Aicar. Experimental periodontitis (EP) in rats was modeled by the ligature method by suturing a polyfilament non-absorbable thread into the gum in the area of the lower incisors. The following molecular genetic and biochemical parameters were used: damage to nuclear DNA (nDNA) and mitochondrial DNA

(mtDNA), mtDNA copy number and the level of heteroplasmy, as well as the levels of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH).

Results: The data from this study showed that on the 14th day after ligation, animals in the periodontal tissue have an increased level of damage and mtDNA heteroplasmy, compared to the control group. The same animals showed a decrease in the GSH level, while the MDA level was increased compared to the control animals. In other groups of rats with EP, the modulation of these damages was assessed using Metrogyl, as well as the combined use of Metrogyl and Aicar. It was shown that for all the parameters studied, the combined use of Metrogyl and Aicar led to a more effective reduction in mitochondrial disorders, compared to the group of rats that received only Metrogyl.

Conclusions: The combined use of Metrogyl and Aicar drugs had a more effective effect on reducing mitochondrial dysfunction in periodontal tissue in rats with EP, in contrast to the group in which only Metrogyl was used. Thus, the use of traditional drugs in combination with mitochondria-targeted compounds that reduce oxidative stress may serve as a new therapeutic approach to various periodontal tissue diseases.

Keywords: *periodontitis, mitochondrial dysfunction, Metrogyl, Aicar, mitochondrial DNA damage, malondialdehyde, reduced glutathione, rats*

For citation: Abdullaeva AI, Olesova VN, Akopov DYU, Abdullaev SA. Correction of Mitochondrial Dysfunction with Combined Use of the Drugs Metrogyl and Aicar in an Experimental Model of Periodontitis A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:64-70. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-64-70

Обоснование

Существующие достижения в понимании патологического процесса, общепринятые методы лечения пародонтита, включая базисное лечение, пародонтальную хирургию и адьювантное назначение лекарств, по-прежнему не обеспечивают достаточное восстановление тканей пародонта [1].

В последнее время появляются все больше исследований, указывающих на то, что возникновению пародонтита и повышению риска связанных с ним системных заболеваний может способствовать митохондриальная дисфункция [2-5]. Митохондрии являются важнейшими органеллами для многих клеточных процессов. Нарушения функций митохондрий не только влияют на клеточный метаболизм, но также косвенно влияют на здоровье и продолжительность жизни людей. Митохондриальная дисфункция вовлечена во многие распространенные полигенные заболевания, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

В последнее десятилетие, благодаря успехам в области изучения митохондриального генома и применению новых методов, накоплены новые данные, которые позволяют понять механизмы нарушений митохондриальных функций и их роли в развитии заболеваний полости рта. В настоящее время мтДНК и сами митохондрии рассматриваются как чувствительные мишени для экзогенных и эндогенных повреждающих агентов [6, 7]. Поэтому избирательное воздействие на эти структуры, может являться одним из подходов к повышению эффективности терапии заболеваний тканей пародонта.

Существует множество соединений митохондриально-направленного действия, способных восстанавливать митохондриальные функции в тканях, а также инициировать защитные клеточные механизмы от повреждающих агентов [8-10]. Среди них значительный интерес представляет 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза (Аикар), природный аналог аденозинмонофосфата (АМФ), который транспортируется в клетки и широко используется в экспериментах. Несмотря на то, что молекулярные

механизмы действия Аикара остаются не до конца изучены, известно, что это соединение обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиканцерогенными свойствами [11, 12].

Цель

Оценить влияние препаратов Метрогил и Аикар на структурно-функциональные нарушения в митохондриях тканей пародонта экспериментальной модели пародонтита у лабораторных крыс.

Материал и методы

В исследовании использовали 20 самцов крыс *Wistar* в возрасте 4 месяца (масса 221 ± 7.5 г), полученных из питомника филиала Института биохимической химии РАН (Пушино, Московская обл.). При работе с экспериментальными животными руководствовались соблюдением положений Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных методом простой рандомизации на 4 группы, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа – животные с интактной десной + NaCl.

2. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + NaCl.

3. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + Метрогил в течение 7 дней.

4. Опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом + Метрогил-Аикар в течение семи дней.

За 10-15 минут до проведения хирургических манипуляций (моделирование экспериментального пародонтита) всех животных наркотизировали с помощью препаратов «Телазол» («ZoetisInc», Испания)

из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела [13].

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти, как описано в работе [14]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась, затем проводили лечение препаратами ежедневно в течение 7 дней. В соответствии с группами, вводили 0,9% раствора NaCl или местное нанесение геля Метрогил в области резцов нижней челюсти 3 раза в день. Препарат АИКАР (5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза; Merck, Darmstadt, Германия) вводили животным перорально по 160 мг/кг массы тела 1 раз в день [15]. У животных фрагменты нижней челюсти отделяли скальпелем на льду сразу после обезглавливания, замораживали и хранили их при -80°C для выполнения последующих анализов.

Выделения ДНК проводили специальными наборами «ДНК-Экстран-2» в соответствии с инструкциями производителя (Синтол, Москва). Определения повреждения и репарации яДНК и мтДНК

проводили методом количественной ПЦР на протяженных фрагментах ДНК (ПЦР-ПФ) с помощью наборов KAPA Long Range Hot Start Kit (KAPA Biosystems, США), как указано в работах [6, 8, 9]. Содержание общего количества копий мтДНК и мутантного количества фрагментов мтДНК (гетероплазмии) определяли методами, использованными в работах [7]. Анализы экспрессии генов мтДНК проводили с помощью ПЦР в реальном времени, согласно работе [6]. Уровни малонового диальдегида (МДА) и восстановленного глутатиона (ГЛТ) выполняли как указано в работах [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные различия данных от разных групп животных оценивали с использованием *t*-теста Стьюдента и при $p < 0.05$ разницу считали статистически значимой.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены результаты ПЦР-ПФ по оценке наличия повреждений и их репарации в яДНК (8.7 kb) и мтДНК (10.9 kb) в ткани пародонта

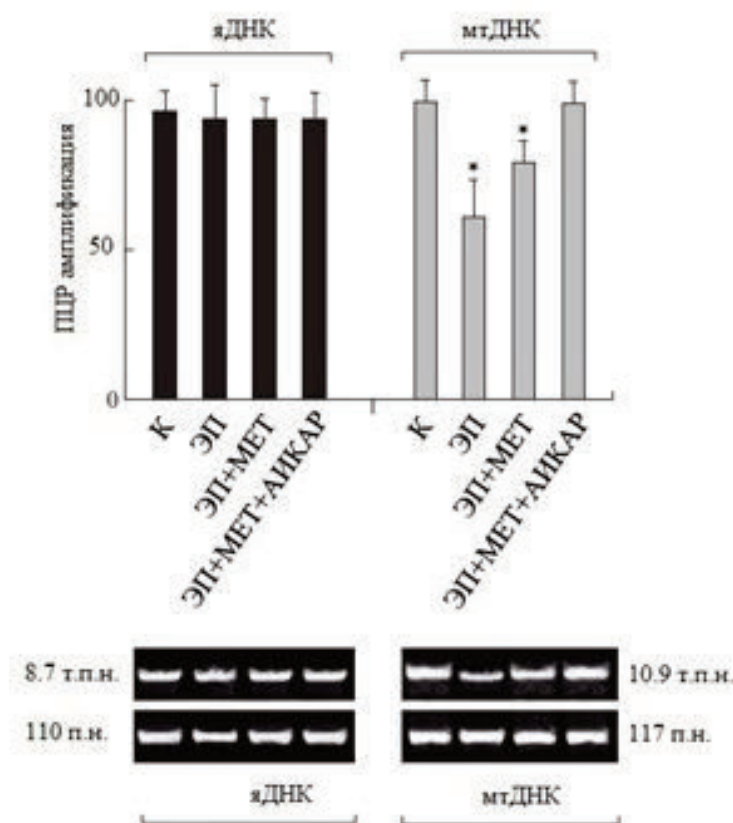


Рис. 1. Результаты анализов повреждения и репарации ядерной (яДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК). Были амплифицированы длинные фрагменты яДНК (8.7 kb) и мтДНК (10.9 kb) посредством ПЦР-ПФ. Результаты были нормализованы по измеренным уровням коротких фрагментов яДНК (110 п. н.) и мтДНК (117 п. н.), полученных на тех же образцах ДНК. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне $*p < 0.05$

Fig. 1. Analysis of nuclear (nDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA) damage and repair analyses. Long fragments of nDNA (8.7 kb) and mtDNA (10.9 kb) were amplified by LA-QPCR. These data were normalized by the measured levels of the short fragment of nDNA (110 bp) and mtDNA (117 bp), obtained using the same DNA sample. ЭП – experimental periodontitis; МЕТ – treatment with Metrogil; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at $*p < 0.05$.

у животных с индуцированным пародонтитом, а также типичные электрофореграммы продуктов амплификации контрольных коротких фрагментов яДНК (110 bp) и мтДНК (117 bp). Продукты амплификации длинных участков яДНК и мтДНК из тканей пародонта контрольных крыс приняты за 100%. Из данного рисунка видно, что уровень синтезированных продуктов ПЦР-ПФ яДНК в группе животных с экспериментальным пародонтитом (ЭП) не отличается по сравнению с данными контрольной группой. Однако уровень амплификации мтДНК в группе животных с ЭП значительно ниже по сравнению с контролем. Такой пониженный уровень продуктов ПЦР-ПФ указывает на то, что мтДНК содержит повреждения, способные блокировать ДНК-полимеразу быстрого запуска ПЦР KAPA Long Range (KAPA Biosystems).

Согласно полученным данным, результаты показывают также, что количество амплифицируемых продуктов ПЦР-ПФ мтДНК возрастает в группе крыс с ЭП, которым применялся препарат Метрогил, что указывает на снижение уровня повреждений мтДНК. В тоже время в случае применения препарата Метрогил в комбинации с Аикар наблюдается более выраженное восстановление продуктов ПЦР-ПФ.

Известно, что митохондриальные функции связаны с количеством молекул мтДНК и их целостностью. Нами были получены результаты определения общего количества копий мтДНК (рис. 2).

Результаты исследований, полученные методом ПЦР в реальном времени, показывают, что количество копий мтДНК (по гену *tRNA*) увеличивается в 2,3 раза в тканях пародонта крыс с ЭП относительно значений контрольной группы. Увеличение количе-

ства копий мтДНК можно рассматривать как результат компенсаторной реакции поврежденных клеток на возникновение повышенных энергетических потребностей и активацию биогенеза митохондрий для восстановления энергетического гомеостаза. Однако в случае комбинированного применения препаратов Метрогил и Аикар количество копий мтДНК в ткани пародонта у крыс с ЭП снижалось практически до контрольных значений (рис. 2).

При инициации репликативного синтеза с вовлечением поврежденных мтДНК посредством ДНК-полимеразы у регистрировалось появление новых копий мтДНК с мутациями у крыс с ЭП (рис. 3). Доля мутантных копий мтДНК (по гену *tRNA* – 507 п.н.) составляла 23% от общего количества копий мтДНК. Эти результаты показывают также, что в группе животных с ЭП применение препарата Метрогил в сочетании с Аикар приводило к более эффективному снижению количества мутантных копий мтДНК, по сравнению с группой крыс, которым применялся только Метрогил.

Таким образом, применение Метрогила в сочетании с препаратом Аикар способствовало к более эффективному восстановлению мтДНК у крыс в ткани пародонта с ЭП. статическая значимость была установлена на уровне $*p < 0.05$.

На рис. 4 представлены результаты исследования окислительного стресса в мягких тканях пародонта крыс с ЭП по уровню продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА), а также восстановленного глутатиона (ГЛТ).

Из полученных данных можно видеть, что у крыс в тканях пародонта с ЭП наблюдается повышенный уровень МДА относительно контрольной группы

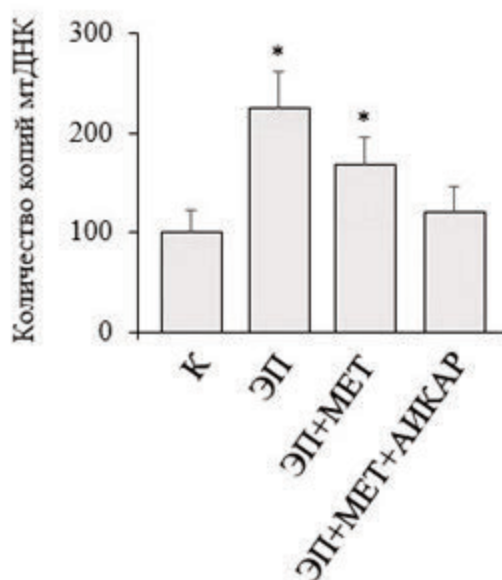


Рис. 2. Анализ общего количества копий мтДНК в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне $*p < 0.05$

Fig. 2. Analysis of the total number of mtDNA copies in periodontal tissue. ЭП – experimental periodontitis; МЕТ – treatment with Metronidazole; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at $*p < 0.05$

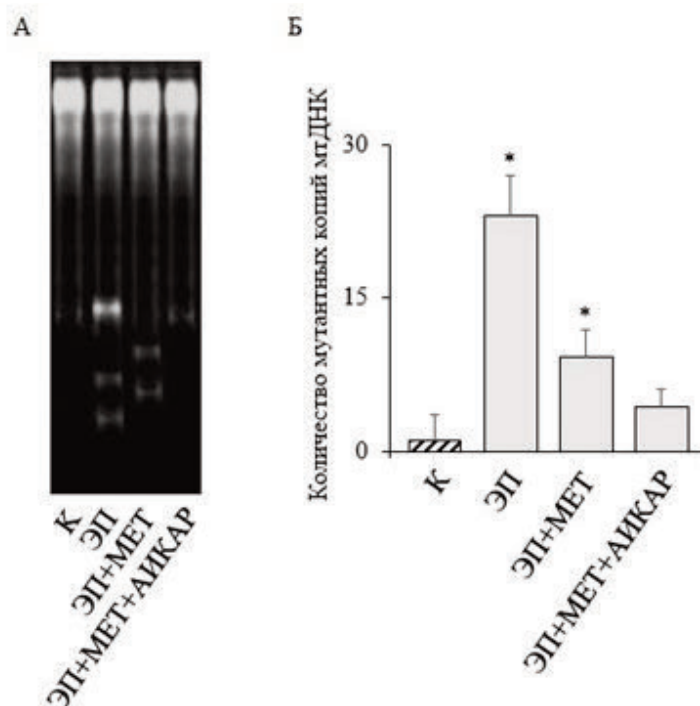


Рис. 3. Анализы мутантного количества копий мтДНК в ткани пародонта. (А) – Электрофорез гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК. (Б) – Процент гетеродуплексов ПЦР-ампликонов мтДНК, расщепленных нуклеазой Surveyor. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Данные представлены в % относительно контрольной группы крыс (К). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0.03$

Fig. 3. Analysis of mutant mtDNA copy number in periodontal tissue. (A) – Electrophoresis of cleavage products obtained by Surveyor nuclease digestion of heteroduplexes of mtDNA PCR amplicons. (B) – Percentage of Surveyor nuclease cleaved heteroduplexes of PCR amplicons of mtDNA. ЭП – experimental periodontitis; МЕТ – treatment with Metrogyl; АИКАР – treatment with Aicar. The data are presented in % relative to the control group of rats (K). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

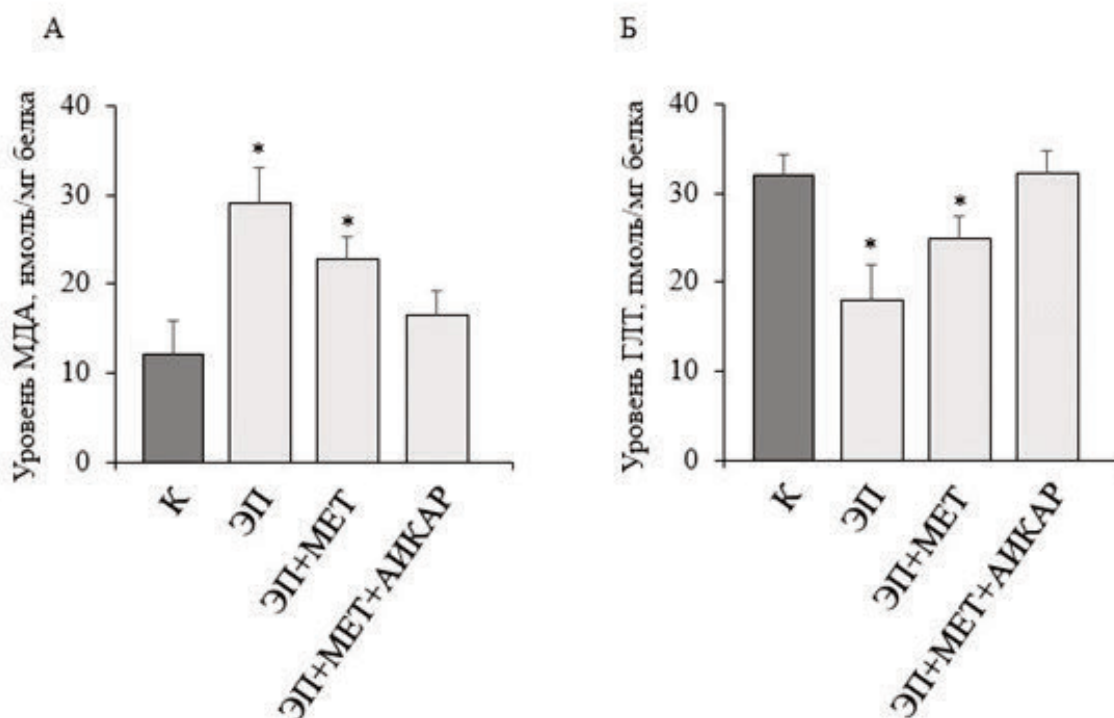


Рис. 4. Изменение содержания МДА (А) и ГЛТ (Б) в ткани пародонта. ЭП – экспериментальный пародонтит; МЕТ – лечение с препаратом Метрогил; АИКАР – лечение с препаратом Аикар. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0.05$

крыс (рис. 4 А). Вместе с тем, в тканях пародонта у животных с ЭП регистрировался пониженный уровень ГЛТ (рис.4 Б). Следовательно, поврежденные митохондрии в пародонтальных тканях в условиях ЭП становятся индукторами окислительного стресса. В тоже время антиоксидантная активность в тканях пародонта в условиях ЭП может резко снижаться. Согласно полученным данным, видно также, что применение препаратов Метрогил и Аикар в комбинации, как и в предыдущих анализах, приводило к более эффективному восстановлению уровня МДА и ГЛТ.

Недавно было показано, что Аикар способен снижать окислительный стресс, подавляя продукцию активный форм кислорода (АФК), а также уровень воспалительных цитокинов в клетках [16]. Известно также, что Аикар способствует выживанию нейронов и сохранению зрительной функции, стабилизируя уровни АТФ [17].

В настоящее время известно, что Аикар не только блокирует повышенную генерацию АФК в поврежденных митохондриях, но и способствует активации 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) [18, 19]. Важнейшей причиной активации АМФК в условиях окислительного стресса может являться увеличение содержания АМФ и уменьшение пула молекул АТФ в результате ее расхода и нарушения ее синтеза в митохондриях [20]. Можно предполагать, что Аикар, активируя АМФК, стимулирует биогенез митохондрий посредством ко-активаторов PGC-1 α [21], сопровождаемый удалением посредством митофагии поврежденных или нефункциональных органелл, для восстановления здоровой популяции митохондрий в клетках [22].

Таким образом, препарат Аикар в условиях ЭП у крыс, по всей видимости, действует аналогично митохондриально-направленным соединениям, подавляющим окислительный стресс, уровень повреждения мтДНК, а также способствует восстановлению функциональной активности митохондрий.

Заключение

Поскольку мутации мтДНК приводят к нарушению цепи переноса электронов и усилению генерации АФК/А, которые индуцируют дополнительные повреждения и последующие мутации мтДНК, можно предполагать, что эти события могут приводить к возникновению так называемых “порочных кругов” [23], которые будут способствовать длительному сохранению повышенного окислительного стресса в тканях пародонта при воспалительных заболеваниях полости рта. Эти изменения могут привести к митохондриальной дисфункции с выраженным окислительным стрессом и быть сопряженными с развитием хронического воспаления тканей пародонта.

Результаты наших исследований показали, что комбинированное применение препаратов Метрогил и Аикар оказало более эффективное действие на снижение митохондриальной дисфункции в ткани пародонта у крыс с ЭП, в отличие с группой, в которой применялся только Метрогил.

Таким образом, применение традиционных препаратов в сочетании с митохондриально-направленными соединениями, снижающими окислительный стресс в клетках, может служить новым терапевтическим подходом к различным заболеваниям пародонта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Coll P.P., Lindsay A., Meng J., et al. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68;2:411-416. doi: 10.1111/jgs.16154.
2. Graziani F., Karapetsa D., Alonso B., Herrera D. Nonsurgical and Surgical Treatment of Periodontitis: How Many Options for One Disease? *Periodontol* 2000. 2017;75;1:152-188. doi: 10.1111/prd.12201.
3. Dong Z., Wu L., Hong H. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24;15483. <https://doi.org/10.3390/ijms242015483>.
4. Jiang W., Wang Y., Cao Z., et al. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis: From Mechanisms to Therapeutic Strategy. *J Periodontol Res.* 2023;58;5:853-863. doi: 10.1111/jre.13152.
5. Deng Y., Xiao J., Ma L., et al. Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases: Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25;2:1024. doi: 10.3390/ijms25021024.
6. Abdullaev S., Gubina N., Bulanova T., Gaziev A. Assessment of Nuclear and Mitochondrial DNA, Expression of Mitochondria-Related Genes in Different Brain Regions in Rats after Whole-Body X-ray Irradiation. *Int J Mol Sci.* 2020;21;4:1196. doi: 10.3390/ijms21041196.
7. Abdullaev S., Bulanova T., Timoshenko G., Gaziev A.I. Increase of mtDNA Number and its Mutant Copies in Rat Brain after Exposure to 150 MeV Protons. *Mol Biol Rep.* 2020;47;6:4815-4820. doi: 10.1007/s11033-020-05491-7.
8. Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Radioprotective and Radiomitigative Effects of Melatonin in Tissues with Different Proliferative Activity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10;12:1885. doi: 10.3390/antiox10121885.
9. Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Melatonin Reduces Radiation Damage to the Spleen and Increases Survival when Administered before and After the Exposure of Mice to X-ray Radiation. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2023;50;3:3069-3076. <https://doi.org/10.1134/S1062359023110018>.
10. Abdullaev S., Minkabirova G., Karmanova E., et al. Metformin Prolongs Survival Rate in Mice and Causes Increased Excretion of Cell-Free DNA in the Urine of X-Irradiated Rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2018;831:13-18. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2018.05.006.
11. Tripathi V., Jaiswal P., Assaiya A., et al. Anti-Cancer Effects of 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide-1-Beta-d-Ribofuranoside (Aicar) on Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells: Mitochondrial Modulation as an Underlying Mechanism. *Curr Cancer Drug Targets.* 2022;22;3:245-256. doi: 10.2174/1568009622666220207101212.
12. Wu Y., Duan X., Gao Z., et al. Aicar Attenuates Postoperative Abdominal Adhesion Formation by Inhibiting Oxidative Stress and Promoting Mesothelial Cell Repair. *PLoS One.* 2022;17;9:e0272928. doi: 10.1371/journal.pone.0272928.
13. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т.2. №3. С. 78–85 [Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., et al. Effects of the Gel Containing Microcapsules with Silver Nanoparticles Loaded with Metronidazole on the State of the Gingival Microcirculation in Animals with Experimental Periodontitis. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2023;22;3:78–85 (In Russ.)]. doi:10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.
14. Ionel A., Lucaci O., Moga M., et al. Periodontal Disease Induced in Wistar Rats – Experimental Study. *HVM Bioflux.* 2015;7;2:90-95.
15. Zhu H., Chai Y., Dong D., et al. Aicar-Induced AMPK Activation

- Inhibits the Noncanonical Nf-kB Pathway to Attenuate Liver Injury and Fibrosis in BDL Rats. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:6181432. doi: 10.1155/2018/6181432.
16. Fu L.Y., Yang Y., Tian H., et al. Central Administration of AICAR Attenuates Hypertension Via AMPK/Nrf2 Pathway in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Hypertensive Rats. *Eur J Pharmacol*. 2024;974:176373. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176373.
17. Kawashima H., Ozawa Y., Toda E., et al. Neuroprotective and Vision-Protective Effect of Preserving ATP Levels by AMPK Activator. *FASEB J*. 2020;34:4:5016-5026. doi:10.1096/fj.201902387RR.
18. Pyla R., Hartney T.J., Segar L. AICAR Promotes Endothelium-Independent Vasorelaxation by Activating AMP-Activated Protein Kinase Via Increased ZMP and Decreased ATP/ADP Ratio in Aortic Smooth Muscle. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol*. 2022;33;6:759-768. doi:10.1515/jbcpp-2021-0308.
19. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Beyond Metabolism: a Novel Genomic Stress Sensor Participating in the DNA Damage Response Pathway. *Cancer Biol. Ther*. 2014;15;2:156-169. doi: 10.4161/cbt.26726.
20. Hinkle J.S., Rivera C.N., Vaughan R.A. AICAR Stimulates Mitochondrial Biogenesis and BCAA Catabolic Enzyme Expression in C2C12 Myotubes. *Biochimie*. 2022;195:77-85. doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.004.
21. Dombi E., Mortiboys H., Poulton J. Modulating Mitophagy in Mitochondrial Disease. *Curr. Med. Chem*. 2018;25;40:5597-5612. doi: 10.2174/0929867324666170616101741.
22. Yamano K., Matsuda N., Tanaka K. The Ubiquitin Signal and Autophagy: an Orchestrated Dance Leading to Mitochondrial Degradation. *EMBO Rep*. 2016;17;3:300-316. doi: 10.15252/embr.201541486.
23. Ryytty S., Modi S.R., Naumenko N., et al. Varied Responses to a High m.3243a>g Mutation Load and Respiratory Chain Dysfunction in Patient-Derived Cardiomyocytes. *Cells*. 2022;19;11:2593. doi: 10.3390/cells11162593.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.09.2024. **Принята к публикации:** 11.10.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.09.2024. **Accepted for publication:** 11.10.2024

А.И. Бурназян — последователь Н.А. Семашко (к 150-летию Н.А. Семашко)

Окончание.

Начало см. на странице 2 обложки.



и по прибытии в освобождённые районы противоэпидемических сил и средств армии и фронта заболеваемость сыпным тифом быстро ликвидировали. Массовая вакцинация и иммунизация бойцов проводилась на протяжении всего военного времени, поэтому в Красной Армии в ходе войны не было эпидемий.

В послевоенные годы Аветик Игнатьевич, наряду с И.В. Курчатовым, Ю.Б. Харитоновым, А.П. Александровым, Е.П. Славским, внёс огромный вклад в создание «ядерного щита» России. Являясь, начальником Медико-санитарного отдела I Главного Управления, затем III Главного Управления (ныне — ФМБА России), заместителем министра здравоохранения, А.И. Бурназян создавал и курировал систему медико-санитарного обслуживания всей атомной отрасли страны. Яркий талант организатора, высокий профессионализм, масштабность мышления, необычайное чувство ответственности за сохранение здоровья работников, активная гражданская позиция А.И. Бурназяна позволили создать в кратчайшие сроки единую систему медико-санитарного обеспечения персонала атомной отрасли. В основу ее работы им был заложен принципы Н.А. Семашко: бесплатность, доступность и квалифицированность. Программно-целевое планирование обеспечило единое функционирование центрального аппарата управления и подчиненных ему специализированных научно-исследовательских организаций, лечебных учреждений, службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

Понимая всю опасность радиации для человека, А.И. Бурназян особое внимание уделял созданию и развитию радиационной медицины, подготовке квалифицированных врачей-радиологов и профпатологов. При III Главном управлении МЗ СССР по его указанию создали учебный центр, после окончания которого специалистов в области радиационной медицины и гигиены направляли в лечебно-профилактические и научные учреждения Главка. Впоследствии при Главке была создана кафедра ЦИУ, а затем образован Институт повышения квалификации.

А.И. Бурназян поддерживал создание и развитие новых научных дисциплин, без которых невозможно было бы обеспечить защиту людей от радиационной опасности. Это радиобиология, радиационная медицина, радиационная гигиена. Исследования по этим научным направлениям проводились в радиационной лаборатории, затем в Институте биофизики, созданном в 1946 году при непосредственном участии А.И. Бурназяна. Таким образом, идея Н.А. Семашко о необходимости объединения науки и медицины, претворилась и в «системе А.И. Бурназяна».

В «атомных городах», научно-исследовательских радиационных центрах открывались медсанчасти для обслуживания работников и населения, находящихся рядом с радиационно-опасными объектами, строились специализированные поликлиники и больницы, санатории и дома отдыха. В системе управления организуются научно-исследовательские институты, медико-санитарные части и органы государственного санэпиднадзора.

«ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ 2025»

Москва, 3–4 февраля 2025 года

Уважаемые молодые ученые!

Мы рады пригласить вас на Международный научно-практический форум молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения 2025», который состоится 3-4 февраля 2025 года.

Международный научно-практический форум «Ильинские чтения» посвящен мультидисциплинарным аспектам радиационной медицины, радиобиологии и смежных медицинских специальностей в память о герое социалистического труда, академике РАН, д.м.н., профессоре Леонида Андреевича Ильина.

Леонид Андреевич Ильин посвятил свою жизнь служению Отечеству, медицине и науке. Своим самоотверженным трудом внёс весомый вклад в укрепление российской государственности и верховенство радиобиологической медицины, которая сегодня является олицетворением мирового стандарта безопасности.

На «Ильинских чтениях» молодые ученые из России и стран ЕАЭС представят современные разработки в области обеспечения радиационной безопасности и гигиены, радиационной медицины, биотехнологий, оказания медицинской и дозиметрической помощи, радиофармацевтики, а также в области нанобиомед-технологий, компьютерного моделирования и информационных технологий в биологии.

Мы приглашаем вас принять участие в работе форума и надеемся, что традиции, заложенные Леонидом Андреевичем Ильиным, позволят открыть перед участниками новые горизонты профессионального развития и укрепят успехи российской научной школы.

До скорой встречи 3 февраля!

С уважением, научно-организационный комитет

