

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 4 / 2023



Modern
LABORATORY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ЛАБОРАТОРИЯ (1)



- Фундаментальные основы лабораторной медицины
- Разработка, производство, технологии
- Лабораторное оборудование
- Реагенты
- Новые методы
- Практика
- Экспресс-диагностика
- Организация лабораторной службы
- Конгрессы и конференции



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Сеница

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Современная лаборатория»
Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 36 номеров в год.

Подписано в печать 15.03.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Отличительные особенности многомерных связей гиперкальциемии, ассоциированной с динамикой маркеров костного обмена
А. В. Соломенников, С. Л. Богданова, А. И. Тюкавин, Н. А. Арсениев
- 13 Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i
Л. А. Горгидзе, С. Ю. Мамлеева, М. С. Пименов, А. В. Смирнова, А. В. Булгаков, Г. М. Галстян
- 18 Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте *in vivo*
Н. А. Верлов, Л. С. Гулина, В. С. Бурдаков, И. С. Кулаков, С. Б. Ланда, А. А. Богданов, А. В. Яковлева, В. Л. Эмануэль
- 23 Гомоцистеин при хронической болезни почек: клинико-диагностические аспекты
И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин, Ж. А. Муркамилова, И. О. Кудайбергенова, Ф. А. Юсупов, З. А. Айдаров
- 30 Алгоритм отбора образцов для гено- и субтипирования вируса гепатита В с помощью панели моноклональных антител в иммуноферментном анализе
Л. В. Безуглова, А. А. Потапова, И. Г. Нетесова
- 34 Гормональные предикторы болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС
Л. Б. Дрыгина
- 39 Артериальная жесткость как терапевтическая мишень для курильщиков с коморбидностью
А. И. Гордеев, Л. Д. Хидирова, С. А. Каленова, З. М. Осмиева, А. А. Василенко
- 46 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки);
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки);
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки);
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки);
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки);
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки);
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки);
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки);
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки);
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки);
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки);
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Пименов М. С., Васильев А. В., Садовников П. С., Ляшенко О. В., Севрук З. В., Копеева А. Б., Скибо И. И., Вавилова Т. В. Определение порогового значения (cut-off) нормализованного отношения для определения волчаночного антикоагулянта на нормальной плазме доноров – здоровых добровольцев (результат исследования крупной сетевой лаборатории). Медицинский алфавит. 2020; (5): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-34-37>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Modern Laboratory' Project Manager

Tatyana Chikmaryova
medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included
into the list of scientific peer-
reviewed periodicals recommended
by the Higher Attestation Commission
of the Ministry of Education and
Science of Russia for publishing scientific
results of dissertations for the degree
of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily
reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights
on materials printed belong
to the Editorial Office from the time
of their receipt. Any reproduction
of materials is allowed with a reference
to the Medical Alphabet after
a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible
for the content of ads.

Only articles prepared
in accordance with the Editorial
Office's rules are accepted
for publication. Authors are
responsible for the accuracy
of information, the correctness
of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles
are available at elibrary.ru.
DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service
for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection
of Cultural Heritage. Registration
ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 March 20223.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers**
A. V. Solomennikov, S. L. Bogdanova, A. I. Tyukavin, N. A. Arseniyev
- 13 **Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer**
L. A. Gorgidze, S. Yu. Mamleeva, M. S. Pimenov, A. V. Smirnova, A. V. Bulgakov, G. M. Galstyan
- 18 **Research of dynamics of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in *in vivo* experiment**
N. A. Verlov, L. S. Gulina, V. S. Burdakov, I. S. Kulakov, S. B. Landa, A. A. Bogdanov, A. V. Yakovleva, V. L. Emanuel
- 23 **Homocysteine in chronic kidney disease: Clinical diagnostic aspects**
I. T. Murkamilo, K. A. Aitbaev, V. V. Fomin, Zh. A. Murkamilova, I. O. Kudaibergenova, F. A. Yusupov, Z. A. Aidarov
- 30 **Sampling algorithm for geno- and subtyping of hepatitis B virus using panel of monoclonal antibodies in enzyme immunoassay**
L. V. Bezuglova, A. A. Potapova, I. G. Netesova
- 34 **Hormonal predictors of circulatory diseases in liquidators of Chernobyl accident consequences**
L. B. Drygina
- 39 **Arterial stiffness as therapeutic target for smokers with comorbidity**
A. I. Gordeev, L. D. Khidirova, S. A. Kalenova, Z. M. Osmieva, A. A. Vasilenko
- 46 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences);
- 14.03.09 Clinical Immunology, Allergy (Medical sciences);
- 14.01.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences);
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences);
- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences);
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences);
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences);
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences);
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences);
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences);
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences);
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences);
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences);
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences);
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences);
- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences);

- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences);
- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences);
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences);
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences);
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences);
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences);
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Pimenov M. S., Vasilyev A. V., Sadovnikov P. S., Lyashenko O. V., Sevrak Z. V., Kopaeva L. B., Skibo I. I., Vavilova T. V. Determination of cut-off threshold of normalized ratio for determining lupus anticoagulant in normal plasma of donors – healthy volunteers (large network laboratory study results). *Medical alphabet*. 2020; (5): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-34-37>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПОВ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная лаборатория»

Главный редактор серии «Современная лаборатория»

Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф., гл. ученый секретарь ассоциации «Федерация лабораторной медицины», зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф., гл. внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, зав. кафедрой биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., врач высшей категории, президент ассоциации «Федерация лабораторной медицины», рук. отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва

Долгих Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., секретарь профильной комиссии по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Омск

Косырев Александр Борисович, к.м.н., доцент кафедры биохимии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», ген. директор ООО ТПО «Медиолаб», Москва

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института, г. Стокгольм (Швеция)

Первушин Юрий Владиславович, к.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь

Рысулы Мустафа Рысулович, д.м.н., проф., президент Казахской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы (Казахстан)

Терёхина Наталья Александровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Шипулин Герман Александрович, к.м.н., зам. директора ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» ФМБА России, Москва

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., директор Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Editor-in-Chief

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), prof., vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. I. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), prof., RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DMSci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Laboratory' series

Editor-in-Chief of 'Modern Laboratory' series

Shcherbo S. N., DMSci (habil.), prof., chief scientific secretary of the Association 'Federation of Laboratory Medicine', head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

Vavilova T. V., DMSci (habil.), prof., chief freelance specialist in clinical laboratory diagnostics of the Ministry of Health of Russia, head of Dept of Laboratory Medicine and Genetics of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Gilmanov A. Zh., DMSci (habil.), prof., vice-president of the Russian Association for Medical Laboratory Diagnostics, head of Dept of Biochemistry and Laboratory Diagnostics Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Godkov M. A., DMSci (habil.), MD of the highest category, president of the Association 'Federation of Laboratory Medicine', head of Dept of Laboratory Diagnostics of Research Institute of Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Dolgikh T. I., DMSci (habil.), prof., secretary of the Profile Commission for Clinical Laboratory Diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

Kosyrev A. B., PhD Med, associate prof. at Dept of Biochemistry of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, CEO of Mediolab Co., Moscow, Russia

Padyukov L. N., prof. at Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Pervushin Yu. N., PhD Med, prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of bacteriology of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Rysuly M. R., DMSci (habil.), prof., president of the Kazakh Medical Laboratory Diagnostics Association, prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Terekhina N. A., DMSci (habil.), prof., head of Biochemistry Dept of Perm State Medical Academy n.a. acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

Shipulin G. A., PhD Med, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, FMBA of Russia, Moscow, Russia

Emanuel V. L., DMSci (habil.), prof., director of the Scientific and Methodological Centre for Molecular Medicine of the Ministry of Health of Russia, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of molecular medicine of First State Medical University of St. Peterburg n.a. I. P. Pavlov, St. Peterburg, Russia

Отличительные особенности многомерных связей гиперкальциемии, ассоциированной с динамикой маркеров костного обмена

А. В. Соломенников¹, С. Л. Богданова², А. И. Тюкавин¹, Н. А. Арсениев¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Используя авторскую методику определения многомерных связей ионизированного кальция в персональных наблюдениях у 82 пациентов на основе анализа панели соотношений показателей водно-электролитного обмена, установлено, что гиперкальциемия в структуре этих соотношений может включать в себя показатели обмена костной ткани, при этом отличаясь по своим характеристикам. В обсуждении авторы приводят современные литературные источники, обосновывающие установленные отличия в структуре комплексов многомерных связей. Также полученные результаты указывают на возможность проявления признаков изменений баланса B-cross Laps и TPIN с высокой силой в комплексе с влиянием кальция при сохранении абсолютных значений последнего в пределах референсных значений нормы. Авторы полагают, что в этих случаях имеются признаки высокого функционального напряжения механизмов, способствующих поддержанию значений аналита в пределах нормы. Обобщая результаты анализа выделенных наблюдений, авторы полагают, что механизмы, участвующие в регуляции костного обмена, можно условно разделить на два уровня: местные и межсистемные (в частности, с участием субпопуляций лейкоцитов). Если первый уровень (прежде всего ремоделирование) слабо коррелировал с влиянием на этот процесс субпопуляций лейкоцитов, то второй, отличавшийся существенными сдвигами баланса остеосинтеза и остеолитического, включал в себя признаки избирательной активации отдельных субпопуляций лейкоцитов. В заключение авторы приходят к выводу, что использование предложенного метода визуализации многомерных связей позволяет определять патогенетические особенности формирования гиперкальциемии в индивидуальных случаях. Одновременно с этим, при наличии большой базы данных на электронных носителях, методика визуализации многомерных связей может быть предложена в качестве, по крайней мере, «экспресс-метода («опознавания») отличающихся «образов» по структуре панели соотношения электролитов без фактического определения остеомаркеров и других сложных и дорогостоящих методик определения аналитов, отражающих остеобмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия, остеобмен, экспертный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers

A. V. Solomennikov¹, S. L. Bogdanova², A. I. Tyukavin¹, N. A. Arseniyev¹

¹Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

²National Medical Research Centre for Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G.I. Turner, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Using the author's method for determining the multidimensional relationships of ionized calcium in personal observations in 82 patients based on the analysis of the panel of ratios of indicators of water and electrolyte metabolism, it was found that hypercalcemia in the structure of these ratios can include indicators of bone tissue metabolism, while differing in their characteristics. In the discussion, the authors cite modern literary sources that substantiate the established differences in the structure of complexes of multidimensional bonds. Also, the obtained results indicate the possibility of manifestation of signs of changes in the balance of B-cross Laps and TPIN with a high strength in combination with the influence of calcium, while maintaining the absolute values of the latter within the reference values of the norm. The authors believe that in these cases there are signs of a high functional stress of the mechanisms that contribute to maintaining analyte values within the normal range. Summarizing the results of the analysis of the selected observations, the authors believe that the mechanisms involved in the regulation of bone metabolism can be divided into two levels: local and intersystem (in particular, with the participation of leukocyte subpopulations). If the first level (primarily remodeling) weakly correlated with the influence of leukocyte subpopulations on this process, then the second, which was distinguished by significant shifts in the balance of osteosynthesis and osteolysis, included signs of activation of individual leukocyte subpopulations. In conclusion, the authors come to the conclusion that the use of the proposed method of visualizing multidimensional relationships makes it possible to determine the pathogenetic features of the formation of hypercalcemia in individual cases. At the same time, in the presence of a large database on electronic media, the technique for visualizing multidimensional relationships can be proposed as, at least, as an 'express' method for 'recognizing' different 'images' in the structure of the electrolyte ratio panel without actually determining osteomarkers and other complex and expensive methods for the determination of analytes that reflect osteoexchange.

KEYWORDS: hypercalcemia, osteogenesis, expert analysis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Уровень кальция (Ca) в сыворотке крови является одной из наиболее постоянных величин гомеостаза. Однако гиперкальциемия часто встречается в общей практике. Повышение уровня Ca само по себе, вне зависимости от вызвавшей его причины, может грубо нарушать работу жизненно важных органов и систем. В то же время проявления гиперкальциемии неспецифичны и могут возникать и реализовываться различными патогенетическими путями [1].

Это обосновывает необходимость поиска методов дифференцированного подхода к оценке связей гиперкальциемии с другими лабораторными показателями в каждом индивидуальном случае, что, в свою очередь, позволит строить обоснованную парадигму формирования патологических расстройств в персонифицированных случаях и осуществлять таргетную терапию.

Целью настоящей работы являлась апробация возможности использования экспертно-аналитического подхода в выявлении многомерных связей в наблюдениях, отличающихся абсолютной и относительной гиперкальциемией, ассоциированной с изменениями накопления маркеров обмена костной ткани.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании использованы результаты определения показателей электролитного состава плазмы 82 пациентов (№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г. И. Турнера. Сбор информации осуществлялся по архивным данным на основе случайной выборки (2017–2018 годы). Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. Значения показателей гемограммы были взяты из результатов их определения на аппарате Sysmex XN 1000, электролиты определяли с использованием анализатора AVL9180, для определения биохимических показателей использовали аппарат Beckman Coulter AU 480. ПТГ (паратиреоидный гормон), TP1NP (маркер остеосинтеза), B-cross Laps (маркер остеолитического) и VitD (витамин D) определяли на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostic) с использованием реактивов производителя.

Обработка полученных материалов

Алгоритм математического метода, использованного в обработке и анализе индивидуальных лабораторных данных, предполагает возможность установления значения влияния определявшихся показателей на «интегральную» (конечную, обобщающую, межсистемную) структуру панели выбранных соотношений, что демонстрировало силу их участия в формировании межсистемных связей. Одновременно с этим использованный метод позволял сопоставлять особенности влияния на панель соотношения электролитов (ПСЭ) других определявшихся показателей и сопоставлять особенности ее (ПСЭ) деформации под влиянием этих факторов в индивидуальных наблюдениях. Предполагалось, что высокая степень совпадения структурных особенностей «деформации» выбранной панели (совпадение по структуре; ККр) на фоне роста выбранных

показателей соответствует их участию в едином механизме возникающих расстройств, то есть визуализирует ведущий комплекс среди многомерных связей определявшихся аналитов [2, 3].

В настоящей работе использовали панель соотношения электролитов второго уровня. Для построения ПСЭ использовали показатели НСТ, МНС, Na, K, CaO (Ca общего), F (фосфаты), Cl (хлориды), Kг (креатинин), Ur (мочевина) плазмы.

В представляемой работе было применено построение двухслойной «нейронной сети» соотношений показателей, что давало в конечном счете 630 «опорных точек» в ПСЭ [3].

По М. Б. Славину (1989), для подтверждения знака коэффициента корреляции при $n > 350$ (число опорных точек в ПСЭ второго слоя) достоверным значением ККр для $p < 0,01$ значение ККр должно превышать [0,14]. Однако учитывая тот факт, что все физиологические и патологические процессы в едином организме в той или иной степени взаимосвязаны и значения ККр $> [0,14]$ могут встречаться достаточно часто, нами в качестве значимых рассматривались значения ККр $> [0,5]$, а значения ККр $> [0,7]$ (коэффициент сопряженности $r [r = \text{ККр}^2 \cdot 100\%]$ между сравниваемыми ПСЭ превышают 50%) – степень совпадения высокой силы. Помимо ККр по ПСЭ, нами также определялось совпадение отличительных особенностей структуры распределения значений ККр по биохимическим и гематологическим показателям (РЗБиГП) между индивидуальными данными выделенных пациентов с целью определения их соответствия между собой. Число показателей в ряду РЗБиГП достигало $n = 33$. При $n = 33$ значение $p < 0,01$ фиксируется начиная со значения ККр $> [0,5]$. Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

После предварительного анализа полученных результатов в соответствии с целью настоящего исследования из общего массива были выделены и проанализированы наблюдения, в которых высокие абсолютные значения Ca_i ($> M + G$) в общем массиве ($M = 1,203$; $G = 0,056$ ммоль/л; $M + G > 1,260$ ммоль/л; $n = 11$) сочетались с высокими значениями ККр по ПСЭ Ca_i / B-cross Laps и (или) Ca_i / TP1NP ($n = 3$) (ККр $> [0,7]$). То есть в этих наблюдениях ($n = 3$) фиксировали значимые совпадения особенностей формирования структуры ПСЭ на фоне роста Ca_i и динамики остеомаркеров, что могло свидетельствовать об их связи в «едином» механизме количественного роста плазменного иона в этих случаях. В дополнение к этому были выделены и проанализированы наблюдения, в которых, несмотря на абсолютные значения Ca_i , не превышавшие $M + G$, положительное значение влияния элемента (Ca_i ; ККр) в «интегральной» ПСЭ проявлялось с высокой силой (ККр $> +0,7$), одновременно с этим выделяя из них наблюдения, в которых также определялось значимое сочетание с особенностями влияния на ПСЭ Ca_i / B-cross Laps и Ca_i / TP1NP ($n = 10$). Эти наблюдения могли свидетельствовать о высокой избирательной чувствительности тканей мишеней к влиянию Ca_i , несмотря на «нормальные» абсолютные значения последнего.

Инд. №	№ 20	№ 71	№ 82	№ 17	№ 36	№ 46	№ 16	№ 27	№ 28	№ 30	№ 66	№ 14	№ 65
Cai, ммоль/л	1,27	1,18	1,28	1,25	1,24	1,27	1,25	1,17	1,20	1,11	1,20	1,17	1,21
	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ	Cai ККр по ПСЭ
Интегр.	0,96	0,79	0,97	0,81	0,80	0,77	0,92	0,91	0,93	0,90	0,96	0,91	0,88
Cai	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
CaO	0,82	0,82	0,94	-0,26	-0,15	0,03	-0,24	0,91	0,94	0,94	0,65	0,91	0,91
Cai%	0,98	0,87	0,96	0,82	0,90	0,74	0,95	-0,84	-0,92	-0,89	-0,87	-0,84	0,99
F	0,65	0,84	0,69	-0,34	-0,43	-0,31	-0,33	-0,84	-0,83	-0,82	-0,82	-0,84	0,77
B-cross Laps	0,82	0,89	0,78	0,50	0,58	0,53	0,35	-0,91	-0,95	-0,95	-0,92	-0,91	-0,96
TP1NP	-0,85	0,30	-0,98	0,23	0,54	0,52	0,66	0,93	0,91	0,87	0,90	0,93	-0,92
VitD	0,82	0,63	0,89	-0,36	-0,14	-0,17	0,08	0,92	0,91	0,93	0,92	0,92	-0,95
ПТГ	-0,87	-0,95	-0,93	-0,13	-0,08	0,41	-0,65	-0,96	-0,93	-0,91	-0,95	-0,96	0,94
pH мочи	-0,83	-0,91	-0,88	0,50	0,79	0,44	0,93	0,90	0,94	0,93	0,93	0,90	-0,22
CaM	0,91	0,95	0,98	0,37	0,26	-0,02	0,19	-0,91	-0,94	-0,96	-0,92	-0,91	-0,93
WBC	-0,91	0,57	-0,94	-0,29	-0,10	-0,10	0,31	0,94	0,96	0,95	0,94	0,94	0,89
NEUT%	0,92	0,77	0,96	0,65	0,58	0,44	0,33	-0,93	-0,96	-0,97	-0,92	-0,93	0,95
NEUT	0,91	0,91	0,90	0,25	0,20	0,06	0,49	0,87	0,96	0,95	0,94	0,87	0,90
LYMPH%	-0,92	-0,80	-0,97	-0,56	-0,40	-0,50	0,01	-0,86	-0,92	-0,91	-0,91	-0,86	-0,95
LYMPH	-0,91	-0,41	-0,94	-0,55	-0,21	-0,18	0,21	-0,90	-0,88	-0,89	-0,90	-0,90	0,91
MONO%	-0,89	-0,68	-0,90	-0,73	-0,41	0,68	-0,63	-0,92	-0,94	-0,95	-0,91	-0,92	-0,94
MONO	-0,89	-0,48	-0,94	-0,76	-0,34	0,14	-0,16	-0,93	-0,92	-0,92	-0,90	-0,93	-0,95
EO%	-0,92	-0,60	-0,90	-0,85	-0,86	-0,21	-0,65	0,91	0,96	0,96	0,97	0,91	-0,97
EO	-0,92	-0,45	-0,94	-0,75	-0,67	-0,11	-0,23	0,91	0,98	0,96	0,97	0,91	-0,98
BASO%	-0,92	-0,18	-0,94	-0,74	-0,36	0,07	-0,13	0,94	0,93	0,94	0,90	0,94	-0,98
BASO	-0,91	-0,10	-0,97	-0,59	-0,22	-0,04	0,05	0,93	0,95	0,93	0,90	0,93	-0,71

Примечание: выделены значения ККр > [0,70]; коэффициент детерминации выше 50%.

Таким образом, и в этих наблюдениях ($n = 10$) достигнутое на момент обследования пациента абсолютное значение Cai определялось в том числе высокой степенью интенсивности и особенностями процессов костного обмена.

Для последующего анализа все ($n = 13$) выделенные наблюдения были разделены на подгруппы:

- с высоким положительным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps, то есть с преобладанием процессов остеолизиса (№№ 20, 71 и 82);
- с высоким положительным совпадением по ПСЭ Cai / TP1NP, то есть с преобладанием процессов остеосинтеза (№№ 14, 27, 28, 30 и 66);
- с высоким отрицательным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps и Cai / TP1NP – общее торможение ремоделирования (№ 65);
- со значимым положительным совпадением по ПСЭ Cai / B-cross Laps и Cai / TP1NP – высокая активность ремоделирования (№№ 17, 36, 46 и 16).

Так, наблюдения №№ 20, 71 и 82 отличались по структуре ПСЭ высокой корреляцией с влиянием на ПСЭ Cai и B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: +0,82, +0,89 и +0,78), слабо выраженной или значимо отрицательной связью с Cai TP1NP (ККр Cai / TP1NP: -0,85, +0,30 и -0,98) на фоне усиления потерь Са с мочой (ККр: +0,91, +0,95 и +0,98 соответственно). Также эти наблюдения демонстрировали высокую связь по ПСЭ роста Cai с CaO / Cai% (ККр: +0,82 и +0,98, +0,89 и +0,87, +0,94 и +0,96), Cai / F (ККр: +0,65, +0,84, +0,69). Эти изменения поддерживались совпадением влияния Cai

по ПСЭ с ростом влияния VitD (ККр Cai/VitD: +0,82, +0,63 и +0,89) и усилением лизиса костного матрикса на фоне торможения функциональной активности ПТГ (ККр Cai / ПТГ: -0,87, -0,95 и -0,93) (см. табл.).

Таким образом, комплекс Cai-ассоциированных связей наблюдений №№ 20, 71 и 82 можно было охарактеризовать как накопление Cai за счет высокой активности VitD (всасывание в кишечнике Cai и F) и лизиса костной массы при прогрессирующем снижении активности ПТГ, обусловленном как ростом влияния Cai, так и подавлением активной формой VitD по принципу обратной связи на фоне преобладания лизиса костного матрикса [4]. Отметим, что в этих случаях (№№ 20, 71 и 82) зафиксировано включение в комплекс Cai-ассоциированных связей в ПСЭ признаков роста потерь Са с мочой. Этот эффект сопровождали признаки снижения по ПСЭ влияния pH мочи. Это могло свидетельствовать о торможении чувствительности Са-зависимых рецепторов канальцев почек на фоне снижения pH мочи [5].

В этих наблюдениях лизис матрикса поддерживался избирательной активностью нейтрофилов (NEUT) NEUT% и NEUT (ККр: NEUT% / B-cross Laps и NEUT / B-cross Laps: +0,91 и +0,95, +0,72 и +0,88, +0,86 и +0,89) при отрицательной связи с другими субпопуляциями лейкоцитов (см. табл.).

Исследования показывают, что NEUT человека могут вызывать значительное снижение количества внеклеточного матрикса, который синтезируется СККМ (стволовые клетки костного мозга) *in vitro*. Предполагается, что нейтрофилы удерживают СККМ в «режиме ожидания», подавляя их пролиферацию и дифференцировку [6].

Сопоставление структуры РЗБиГП между этими наблюдениями (№№ 20, 71 и 82) демонстрировало ККр $> +0,78$, то есть высокую степень совпадения, что подтверждало общий механизм ее (РЗБиГ) формирования в этих случаях.

Следующими были рассмотрены наблюдения №№ 14, 27, 28, 30 и 66. В этих случаях зафиксирована высокая связь по ПСЭ влияния Cai / TP1N (ККр: $+0,93, +0,93, +0,91, +0,87$ и $+0,90$) и противоположным влиянием Cai / B-cross Laps (ККр: $-0,91, -0,91, -0,95, -0,95$ и $-0,92$), тем самым демонстрируя преобладание процессов остеосинтеза (см. табл.). Рост влияния Cai на ПСЭ в этих наблюдениях сочетался со снижением влияния Cai% (ККр Cai / Cai%: $-0,84, -0,84, -0,92, -0,89$ и $-0,87$) и F (ККр Cai/F: $-0,84, -0,84, -0,83, -0,82$ и $-0,82$) на фоне роста влияния CaO (Cai / CaO ККр: $+0,91, +0,91, +0,94, +0,94, +0,63$ соответственно), что могло соответствовать увеличению интенсивности связывания Cai белками крови на фоне признаков высокой активности VitD (Cai / VitD ККр: $+0,92, +0,92, +0,91, +0,93$ и $+0,92$), снижения влияния ПТГ (Cai / ПТГ ККр: $-0,96, -0,96, -0,93, -0,91$ и $-0,95$).

Полагаем, что в этих наблюдениях высокие отрицательные значения Cai% (ККр TP1N / Cai%: $-0,87, -0,87, -0,86, -0,87$ и $-0,87$) и F (ККр TP1N / F: $-0,77, -0,77, -0,65, -0,87$ и $-0,87$ соответственно) могли свидетельствовать об интенсивном их потреблении при образовании гидроксиапатитов в костной ткани без потерь общего Са за счет высокой активности VitD и снижения потерь иона с мочой Cai (ККр Cai / CaM: $-0,91, -0,91, -0,94, -0,96$ и $-0,92$ соответственно) (см. табл.).

Среди субпопуляций лейкоцитов в этих наблюдениях (№№ 14, 27, 28, 30 и 66) Cai-ассоциированный комплекс включал в себя высокозначимые положительные связи с влиянием эозинофилов (ЕО) ЕО% (ККр Cai / ЕО%: $+0,91, +0,96, +0,96, +0,97$ и $+0,91$), ЕО (ККр Cai / ЕО: $+0,91, +0,98, +0,96, +0,97$ и $+0,91$), базофилов (BASO) BASO% (ККр Cai / BASO%: $+0,94, +0,93, +0,94, +0,90$ и $+0,94$), BASO (ККр Cai / BASO: $+0,93, +0,95, +0,93, +0,90$ и $+0,93$ соответственно).

Возможности участия ЕО в процессах неоостеогенеза имеют гистопатологические и рентгенологические доказательства, однако остаются до конца неизученными [7].

Более изученными в отношении обмена костной ткани являются BASO. Показано, что потенциально BASO могут действовать остеопротекторным образом, стимулируя остеобласты (например, трансформирующий фактор роста- β [TGF- β] или снижая остеокластогенез (например, ИЛ-12, интерферон- γ) [8].

Обращала на себя внимание в этих наблюдениях «диссоциация» NEUT% и NEUT (ККр Cai / NEUT%: $-0,93, -0,93, -0,96, -0,97$ и $-0,92$; ККр Cai / NEUT: $+0,87, +0,87, +0,96, +0,95$ и $+0,94$ соответственно). Это, по нашему мнению, могло соответствовать росту остеосинтетической активности NEUT (ККр TP1N / NEUT: $+0,89, +0,89, +0,91, +0,94$ и $+0,85$) на фоне опережающей активности ЕО% и BASO%.

В последние годы все больше исследований свидетельствуют о функциональной гетерогенности NEUT. В том числе для отдельных фракций NEUT установлены ранозаживляющие свойства. Авторы полагают, что отличительные функциональные свойства NEUT могут

определяться в ходе их созревания в кровеносном русле под влиянием локальных сигналов либо микроокружением в месте накопления [9].

Таким образом, приведенный выше комплекс Cai-ассоциированных связей (№№ 14, 27, 28, 30 и 66) соответствовал выраженным признакам преобладания формирования костного матрикса *de novo*, включавшим в себя остеосинтетическую активность ЕО, BASO и NEUT, сопровождавшуюся высокой активностью VitD и реабсорбцией Са в почках.

ККр при сопоставлении РЗБиГП между этими наблюдениями достигал $+1,0$, то есть выявляемый комплекс Cai-ассоциированных связей был практически идентичным и соответствовал единым механизмам его формирования во всех этих случаях.

Особое место заняли результаты расчетов по предлагаемой методике данных наблюдений № 65. В этом случае рост влияния на ПСЭ Cai совпадал с отрицательными значениями по ПСЭ динамики влияния Cai и B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: $-0,96$) и TP1N (ККр Cai / TP1N: $-0,92$). При этом фиксировали ассоциацию влияния по ПСЭ Cai с ростом CaO (ККр: $+0,91$) и Cai% (ККр: $+0,99$), F (ККр: $+0,77$) и CaM (ККр Cai / CaM: $-0,93$), VitD (ККр Cai / VitD: $-0,95$).

Также в этом наблюдении отмечалась положительная корреляция Cai по ПСЭ с ростом влияния ПТГ (ККр: $+0,94$) (см. табл.).

Оценивая многомерные связи влияния Cai по ПСЭ наблюдения № 65, можно прийти к выводу, что в этом случае накопление Са в плазме обусловлено в первую очередь задержкой иона в почках на фоне торможения ремоделирования костной ткани и низкой активности VitD. Рост влияния ПТГ в «интегральной» ПСЭ на этом фоне, сопровождавшийся снижением влияния B-cross Laps (ККр: $-0,90$) и МОНО (ККр: $-0,91$), мог свидетельствовать о накоплении в плазме низко активной формы гормона [10].

Вместе с тем основным фактором накопления Cai и в этом случае являлась связь его (Cai) с ростом влияния NEUT и лимфоцитов (LYMPH) LYMPH (ККр Cai / NEUT: $+0,90$; ККр Cai / LYMPH: $+0,91$) без признаков разрушения матрикса кости (ККр B-cross Laps / NEUT: $-0,84$). В настоящем исследовании мы затрудняемся дать обобщенную характеристику этому наблюдению. Как известно, отдельные субпопуляции лимфоцитов могут оказывать выраженное отличающееся влияние на костный обмен [11]. Отсутствие данных в материалах представляемой работы по распределению LYMPH (CD) ограничивают возможности подробного анализа влияния LYMPH на костный обмен.

Отдельную группу составили наблюдения №№ 17, 36, 46 и 16, в которых Cai-ассоциированный комплекс также проявлялся в интегральной ПСЭ с высокой силой (ККр: $+0,81, +0,80, +0,77$ и $+0,92$ соответственно). При этом активность Cai в этих случаях сочеталась со значимым одновременным ростом влияния как B-cross Laps (ККр Cai / B-cross Laps: $+0,50, +0,58, +0,53$ и $+0,35$), так и TP1N (ККр Cai / TP1N: $+0,23, +0,54, +0,52$ и $+0,66$ соответственно), что могло свидетельствовать о преобладании процессов ремоделирования костной ткани.

Отличительной чертой этих наблюдений являлось отсутствие связи Ca_i и CaO (ККр Ca_i / CaO : $-0,26, -0,15, +0,03, -0,24$) при высокой степени совпадения влияния на ПСЭ $\text{Ca}_i / \text{Ca}_i\%$ (ККр: $+0,82, +0,90, +0,74$ и $+0,95$ соответственно), что соответствовало интенсивному освождению Ca_i из своего депо.

В целом в этих наблюдениях, в отличие от представленных выше, была слабой или являлась отрицательной связь роста Ca_i как с другими показателями остеобластов, так и субпопуляциями лейкоцитов.

Так, ККр по ПСЭ $\text{Ca}_i / \text{VitD}$ составляли $-0,36, -0,14, -0,17$ и $+0,08$, а $\text{Ca}_i / \text{ПТГ}$: $-0,13, -0,08, +0,41$ и $-0,65$ соответственно. Одновременно с этим не зафиксирована значимая связь по ПСЭ Ca_i / CaM (ККр: $+0,37, +0,26, -0,02$ и $+0,19$) (см. табл.). Положительная связь влияния Ca_i и влияния субпопуляций лейкоцитов по ПСЭ не превышала ККр $+0,49$ (см. табл.).

Таким образом, по нашему мнению, эти наблюдения могли соответствовать образу преобладания активности местных участников процессов ремоделирования в рамках системы RANK/RANKL/OPG [12] без вовлечения в процесс межсистемных связей.

При сопоставлении РЗБиГП между этими наблюдениями зафиксированы положительные ККр в диапазоне $0,53-0,89$, что свидетельствовало о наличии определенных отличий между ними. Но если использовать в качестве основного образа РЗБиГП № 36, то ККр с ним других наблюдений (№№ 17, 46 и 16) превышал $+0,79$, то есть наиболее полно отражал выявленные общие признаки.

Заключение

Гиперкальциемия в структуре соотношений показателей водно-электролитного обмена может проявляться в составе различных Ca_i -ассоциированных комплексов. В частности, в эти комплексы могут включаться показатели обмена костной ткани. При этом гиперкальциемия может сочетаться по своему влиянию на панель соотношения электролитов в различных комбинациях с такими показателями, как B-cross Laps (маркер лизиса костной ткани) и TRiN (маркер синтеза костной ткани). Одновременно с этим полученные результаты указывают, что в выделенных наблюдениях могут проявляться признаки изменений баланса B-cross Laps и TRiN с высокой силой в комплексе с влиянием Ca_i при сохранении абсолютных значений последнего в пределах нормы. Полагаем, что в этих случаях имеет место выраженное функциональное значение участия Ca_i в комплексе факторов, определяющих изменения структуры лабораторных показателей без значительного количественного роста аналита. Это могло свидетельствовать о росте функционального напряжения адаптивно-приспособительных механизмов, направленных на поддержания физиологического уровня Ca_i , тем самым отнести эти наблюдения к наблюдениям с доклиническими признаками формирующейся патологии и дифференцировать отличающиеся особенности патогенеза возникающих расстройств.

Также, обобщая результаты анализа выделенных наблюдений, можно условно разделить механизмы, участвующие в регуляции костного обмена, на два уровня: местные (на-

пример, RANK / RANKL / OPG) и межсистемные (в частности, с участием субпопуляций лейкоцитов). Если первый уровень (в наших исследованиях рост влияния ремоделирования) слабо коррелировал с влиянием субпопуляций лейкоцитов на этот процесс, то второй, отличавшийся существенными сдвигами баланса остеосинтеза и остеолитизиса, включал в себя признаки активации отдельных субпопуляций лейкоцитов. Причем экспертный анализ позволял оценивать особенности их (лейкоцитов) функциональной активности в персональных наблюдениях. Полагаем, что преобладание процессов ремоделирования больше характерно для местных физиологических процессов обмена костной ткани, в то время как высокозначимое участие межсистемных связей реализуется в условиях возникновения патологических расстройств на организменном уровне (например, травмы, воспаления, нарушения Са и других обменов и др.).

Таким образом, использование предложенного метода визуализации многомерных связей позволяет определять патогенетические особенности кальциевого обмена в индивидуальных случаях, что может способствовать целевому подбору индивидуальной терапии и оценке ее эффективности.

Также выяснение механизмов формирования гиперкальциемии с использованием метода визуализации многомерных связей может способствовать разработке методов лечения и новых фармакологических средств, которые способны будут усиливать регенерацию кости или предотвращать нарушение заживления переломов на фоне различных патологических процессов.

Одновременно с этим, при наличии большой базы данных на электронных носителях, методика визуализации многомерных связей может быть предложена в качестве, по крайней мере, экспресс-метода опознавания отличающихся образов по ПСЭ (РЗБиГП) без определения остеомаркеров и других сложных и дорогостоящих методик определения аналитов, отражающих обмен (B-cross Laps и TRiN, ПТГ, VitD и др.).

Список литературы / References

1. Беляева А. В., Рожинская Л. Я. Гиперкальциемия и гиперкальциемический криз. Справочник поликлинического врача. 2008, № 7, с. 4–7 1. Belyaeva A. V., Rozhinskaya L. Ya. Hypercalcemia and hypercalcemic crisis. Directory of a polyclinic doctor. 2008, No. 7, p. 4–7 (in Russ.).
2. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. Medical Advice. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168> (in Russ.).
3. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных. Медицинский алфавит. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data. Medical Alphabet. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40> (in Russ.).
4. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 2016 Mar 15; 6 (2): 561–601. DOI: 10.1002/cphy.c140071.
5. R. Todd Alexander Emmanuelle Cordat, Régine Chambrey, Henrik Dimke, and Dominique Eladari. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders. J Am Soc Nephrol. 2016 Dec; 27 (12): 3511–3520. Published online 2016 Jul 28. DOI: 10.1681/ASN.2016030305.
6. Okan W, Bastian, Michiel Croes, Jacqueline Alblas, Leo Koenderman, Luke P. H. Leenen and Taco J. Blokhuis. Neutrophils Inhibit Synthesis of Mineralized Extracellular Matrix by Human Bone Marrow-Derived Stromal Cells In Vitro. Front. Immunol., 01 May 2018 Sec. Inflammation <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00945>

7. Roza Khalmuratova, Mingyu Lee, Jong-Wan Park, and Hyun-Woo Shin. Evaluation of Neo-Osteogenesis in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Using a Nasal Polyp Murine Model. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 Mar; 12 (2): 306–321. Published online 2019 Dec 23. DOI: 10.4168/aaair.2020.12.2.306.
8. Deniz Ragipoglu, Anne Dudeck, Melanie Haffner-Luntzer, Martin Voss, Jochen Kroner, Anita Ignatius and Verena Fischer. The Role of Mast Cells in Bone Metabolism and Bone Disorders. *Front. Immunol.*, 07 February 2020 Sec. Molecular Innate Immunity <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00163>
9. Carmen Sánchez-González et al. Higher Proportion of Non-1–84 PTH Fragments in Peritoneal Dialysis Patients Compared to Hemodialysis Patients Using Solutions Containing 1.75 mmol/l Calcium/*Front. Physiol.*, 20 November 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01643>
10. Emma Nolan, Ilaria Malanchi. Connecting the dots: Neutrophils at the interface of tissue regeneration and cancer Seminars in Immunology Volume 57, October 2021, 101598. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101598>
11. Thaqif El Khassawna, Alessandro Serra, Christian H. Bucher, Ansgar Petersen, Claudia Schlundt, Ireen Könnicke, Deeksha Mailhan, Sebastian Wendler, Hanna

Schell, Hans-Dieter Volk, Katharina Schmidt-Bleek and Georg N. Duda. T Lymphocytes Influence the Mineralization Process of Bone. *Front. Immunol.*, 24 May 2017 Sec. T Cell Biology <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00562>

12. Герштейн Е. С., Тимофеев Ю. С., Зуев А. А., Кушлинский Н. Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2 (3): 51–59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59>

Gershtein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinskii N. E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms [literature analysis and own data]. *Advances in Molecular Oncology.* 2015; 2 (3): 5–59 (in Russ.).

Статья поступила / Received 23.12.22
Получена после рецензирования / Revised 12.01.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф. кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-код: 2255–5204

Богданова Светлана Леонидовна, зав. клинической лабораторией². E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru

Тюкавин Александр Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии¹. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com. Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии¹. E-mail: ars_nik@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соломенников Александр Васильевич. E-mail: solomen33@mail.ru

Для цитирования: Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Отличительные особенности многомерных связей гиперкальциемии, ассоциированной с динамикой маркеров костного обмена. *Медицинский алфавит.* 2023; (4): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-7-12>.

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN: 2255–5204

Bogdanova Svetlana L., head of Clinical Laboratory². E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru

Tyukavin Alexander I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com. Scopus: 6603645369. WOS: 6699–2017

Arseniyev Nikolai A., PhD Med, associate professor at Dept of Physiology and Pathology¹. E-mail: ars_nik@mail.ru

¹Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

²National Medical Research Centre for Pediatric Traumatology and Orthopedics n.a. G. I. Turner, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solomennikov Alexander V. E-mail: solomen33@mail.ru

For citation: Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniyev N. A. Distinctive features of multidimensional relationships of hypercalcemia associated with dynamics of bone metabolism markers. *Medical alphabet.* 2023; (4): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-7-12>.



Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i

Л. А. Горгидзе¹, С. Ю. Мамлеева¹, М. С. Пименов², А. В. Смирнова², А. В. Булгаков¹, Г. М. Галстян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва
²ООО «Sysmex Rus», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье определены референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания согласно существующим стандартам на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i.

Цель исследования. Определить референсные интервалы для рутинных и специфических параметров системы гемостаза, которые могут варьировать в зависимости от типа аналитической системы и используемых для диагностики реагентов.

Материалы и методы. После получения добровольного информированного согласия от доноров на медицинское обследование и донацию крови образцы крови были получены от 100 здоровых доноров обоих полов: 64 (64%) мужчин и 36 (36%) женщин. В работе использовали анализатор гемостаза Sysmex CS-2000i (Sysmex, Япония) и реагенты компании Siemens (Siemens Healthcare, Германия).

Результаты. Полученные данные были сопоставлены с литературными данными и данными, представленными в инструкциях к используемым реагентам. Полученные результаты для активированного частичного тромбопластинового времени (23,59–35,69 с), фибриногена (1,67–3,59 г/л) и антитромбина (67,65–114,89%) сопоставимы с имеющимися данными, данных по другим исследуемым параметрам гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и используемых в работе реагентов нет. Полученные референсные интервалы согласуются с рекомендациями компании-производителя.

Выводы. Референсные интервалы значительно различаются в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального выведения или валидации референсных интервалов для каждой конкретной лаборатории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референсные интервалы, параметры гемостаза, коагулометр Sysmex CS-2000i.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Л. А. Горгидзе, С. Ю. Мамлеева, А. В. Булгаков и Г. М. Галстян заявляют об отсутствии конфликта интересов. М. С. Пименов и А. В. Смирнова являются штатными сотрудниками российского подразделения компании Sysmex.

Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer

L. A. Gorgidze¹, S. Yu. Mamleeva¹, M. S. Pimenov², A. V. Smirnova², A. V. Bulgakov¹, G. M. Galstyan¹

¹National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russia

²Sysmex Rus Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The article defines reference values for activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors, according to existing standards on the automated Sysmex CS-2000i analyzer.

The aim of the study. To determine reference values for routine and specific parameters of the hemostasis, which may vary depending on the type of analyzer and utilized reagents.

Materials and methods. After receiving informed consent from donors for medical survey and blood donation, blood samples were obtained from 100 healthy donors: 64 (64%) males and 36 (36%) females. We established reference values with the Sysmex CS-2000i (Sysmex, Japan) hemostasis analyzer and reagents from Siemens (Siemens Healthcare, Germany).

Results. The data obtained were compared with the literature data and the data presented in the instructions for the reagents used. The results obtained for activated partial thromboplastin time (23.59–35.69 sec), fibrinogen (1.67–3.59 g/l) and antithrombin (67.65–114.89%) are comparable to the available data. There are no data on other studied parameters of hemostasis for the Sysmex CS-2000i analyzer and the reagents used in the work. The obtained reference intervals are consistent with the recommendations of the manufacturer.

Conclusions. Reference values vary significantly depending on the analytical systems and reagent kits used, which confirms the need for local derivation or validation of reference intervals for each specific analytical system and in each laboratory.

KEYWORDS: reference intervals, hemostasis parameters, Sysmex CS-2000i analyzer.

CONFLICT OF INTEREST. L. A. Gorgidze, S. Yu. Mamleeva, A. V. Bulgakov and G. M. Galstyan declare no conflict of interest. M. S. Pimenov and A. V. Smirnova are full-time employees of the Russian division of Sysmex.

Введение

Стандартные лабораторные коагуляционные тесты, к которым относят активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику (ПК), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Фб) и антитромбин (АТ), используют в качестве скрининговых тестов первой линии при обследовании пациентов со склонностью к кровотечениям и для мониторинга антикоагулянтной терапии [1–5]. Эти тесты позволяют оценить коагуляционные процессы, которые приводят к образованию фибринового сгустка. Особо большое значение имеет мониторинг гемостаза у онкогематологических пациентов, у пациентов реанимационных отделений [6–8], у пациентов с гемофилией, которые благодаря современной заместительной терапии не только доживают до преклонного возраста, но и у них возникает риск тромботических осложнений даже выше, чем в общей популяции [9], больных с редкими коагулопатиями [10–15]. В этих случаях важно постоянное мониторирование активности факторов свертывания крови и ингибиторов факторов свертывания, в том числе в случае приобретенных гемофилий на фоне проводимой терапии [16]. Отдельная роль гемостаза отводится в настоящее время для пациентов с новой коронавирусной инфекцией, приводящей к гиперкоагуляции в дебюте заболевания и коагулопатии потребления и ДВС-синдрому на более поздних стадиях [17–20].

Лечащий врач, получая результаты лабораторных исследований, сравнивает их с референсными интервалами (РИ), предоставляемыми лабораторией. Алгоритм проверки РИ дан в ГОСТ Р 53022–3–2008. РИ – это информация, необходимая врачу для правильной интерпретации результата лабораторного исследования. Верхняя и нижняя границы РИ служат границами раздела между нормой и патологией лабораторных показателей [21]. Однако использование РИ, указанных в инструкциях к коммерческим реагентам, без соответствующей валидации в лаборатории может привести к неправильной интерпретации результатов исследования и в конечном итоге к неправильному диагнозу. В связи с этим в середине 1990-х годов Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) опубликовал рекомендации по самостоятельному определению РИ в каждой лаборатории для каждого теста, используемого для диагностических целей населения, которое она обслуживает. Использование полученных «собственных» РИ позволит уменьшить частоту ложноположительных результатов и повысит раннее обнаружение патологии у обследуемых лиц [22–24]. В литературе [25, 26] описаны следующие способы установления РИ. 1 – локальное установление: а) классический подход, подразумевающий набор показателей у здоровых доноров, с применением строгих критериев включения и исключения в исследование, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход – использование для расчета РИ данных результатов ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени; 2 – установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий); 3 – перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования.

Увеличивающееся количество используемых скрининговых тестов привело к значительному повышению эффективности автоматизированного тестирования в коагулологии и появлению нового поколения высокопроизводительных анализаторов, обеспечивающих аккуратность и точность в исследованиях и снижающих влияние человеческого фактора [27]. В связи с этим стандарт ISO 15189 от 2003 года рекомендует обновление создания новых РИ [28].

Цель исследования

Установление РИ для АЧТВ, ПИ, МНО, ТВ, Фб, АТ и факторов свертывания (F): F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI и F XII.

Материалы и методы

Пациенты

В работе использовано локальное установление РИ – классический (рекомендованный) подход с применением строгих критериев включения и исключения в исследование здоровых доноров, обратившихся в отделение переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, обследование и расчет РИ [25, 26]. Все участники исследования подписали добровольное информационное согласие на медицинское обследование и донацию крови.

Критериями включения в исследование являлись: возраст донора от 18 до 60 лет; дееспособность; отсутствие в анамнезе эпизодов тромбоза, кровотечений и других нарушений системы гемостаза; проживание на законных основаниях на территории РФ более года; добровольное желание сдавать кровь.

Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний в Единой информационной базе по реализации мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и ее компонентов; отсутствие добровольного согласия на обработку персональных данных; прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Стандартизация преаналитического этапа исследования была обеспечена:

- 1) инструкцией для пациента по подготовке к анализу системы гемостаза;
- 2) инструкцией для среднего медицинского персонала по проведению процедуры взятия крови;
- 3) инструкциями и стандартными операционными процедурами по хранению и транспортировке пробирок со станции переливания крови в экспресс-лабораторию;
- 4) оценкой поступающего биологического материала (цельной крови) в лабораторию до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования на наличие гемолиза.

Образцы крови были получены от 100 здоровых доноров обоих полов: 64 (64%) мужчин и 36 (36%) женщин. Анализировали следующие параметры: АЧТВ, ПК, МНО, ТВ, Фб, АТ, F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI и F XII.

Образцы цельной крови для исследования собирали путем пункции срединной локтевой вены после наложения жгута в положении пациента лежа с помощью одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2%-ным цитратом на-

Таблица 1
Тесты, методы и реагенты, используемые в исследовании

Тест	Метод	Реагент
АЧТВ (с)	Клоттинговый	Патромптин SL (OQGS 29)
ПК (%), МНО	Клоттинговый	Тромборель S (OJHP49)
ФБ, метод по Клауссу, (г/л)	Клоттинговый	Дэйд-тромбин реагент (B 4233–27)
ТВ (с)	Клоттинговый	Тест-тромбин реагент (OWHM13)
АТ, ас (%)	Хромогенный	Берихром Антитромбин III (OWWR 17)
F VIII, ас, (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору VIII (OTXW17)
F IX, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору IX (OTXX17)
F XI, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору XI (OSDF13)
F XII, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору XII (OSDG13)
F II, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору II (OSGR13)
F V, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору V (ORMS19)
F VII, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма дефицитная по фактору VII (OTXV13)
F X, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору X (OTXY13)

Примечание: ас – активность (%).

трия (Sarstedt, Германия), первую порцию крови отливали в пробирку без наполнителя. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 20–30 минут после забора крови, центрифугировали в течение 15 минут при 2500 g и анализировали в течение 10–15 минут с момента центрифугирования.

Оборудование и реагенты

Для проведения исследования в экспресс-лаборатории отдела реанимации и интенсивной терапии использовали автоматический анализатор плазменного и тромбоцитарного гемостаза CS 2000i (Sysmex, Япония). Используемые реактивы для проведения исследований перечислены в таблице 1, производителем данных реагентов является компания Siemens Healthcare (Германия). Анализатор Sysmex CS-2000i подключен к лабораторной информационной системе для прямой передачи результатов.

Учитывая круглосуточный режим работы экспресс-лаборатории, аналитическая стандартизация обеспечивалась постановкой внутренних контролей качества ежедневно утром, днем и вечером с использованием аттестованных контрольных материалов фирмы Siemens Healthcare (Германия) в нормальном и патологическом диапазонах: Control plasma N и Control plasma P. Внешняя оценка качества работы аналитической системы контролировалась российской (Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, ФСВОК) и международной (External Quality Assurance Services, EQAS) организациями.

Определение всех исследуемых тестов проводили согласно инструкциям фирмы-производителя реагентов. Принцип измерения на анализаторе Sysmex CS-2000i основан: для коагуляционных методов – на турбидиметрическом обнаружении образования сгустка; для хромогенных методов – на измерении поглощения света анализируемым раствором. В таблице 1 представлены данные по тестам, методам и реагентам, используемым в данном исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения MedCalc 19.1 (MedCalc Software, Бельгия). Для устранения маскирующего влияния аномальных значений был использован Метод Тьюки [29]. Таким образом, из исследования были исключены 29 (2,07%)

результатов из 1400, которые соответствовали критериям статистического выброса. РИ параметров коагуляции вычисляли процедурой непараметрического бутстрэпа, используемой для небольших ($n < 120$) выборок. В качестве РИ принимали 90%-ный доверительный интервал в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [22], данные представлены в виде медианы и 2,5–97,5% процентилей распределения.

Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа представлены в таблице 2.

Результаты показателей гемостаза, полученные в различных лабораториях, различаются не только от типов анализаторов, но и от комбинации реагентов, используемых при диагностике, что затрудняет сравнение межлабораторных результатов и введение глобальной стандартизации [30]. В литературе имеются единичные данные об использовании такой же аналитической системы – реагент и анализатор, как и в настоящей работе, наборов реагентов на анализаторах Sysmex-систем CS [31, 32] или CA [30, 33]. В таблице 3

Таблица 2
РИ показателей гемостаза, полученные с помощью метода непараметрического бутстрэпа для 100 коагулограмм

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
МНО	0,84 [0,83–0,86] – 1,08 [1,06–1,10]
ПК (%)	76,74 [72,73–82,53] – 137,52 [133,17–141,27]
ТВ (с)	19,29 [19,03–19,54] – 23,73 [23,35–24,12]
АЧТВ (с)	23,59 [22,71–24,50] – 35,69 [34,59–36,72]
ФБ (г/л)	1,67 [1,53–1,79] – 3,59 [3,43–3,74]
АТ (%)	67,65 [64,33–63,78] – 114,89 [111,34–118,05]
F II, ас (%)	67,56 [62,30–71,88] – 141,17 [124,87–147,25]
F V, ас%	63,30 [58,33–70,11] – 140,79 [135,31–145,54]
F VII, ас (%)	54,37 [47,40–61,38] – 168,27 [141,06–155,17]
F X, ас (%)	54,06 [48,49–59,92] – 144,90 [137,71–150,80]
F VIII, ас (%)	57,41 [51,77–63,35] – 137,17 [131,28–142,65]
F IX, ас (%)	50,20 [44,15–56,54] – 142,55 [133,88–150,26]
F XI, ас (%)	55,59 [49,16–62,06] – 165,34 [155,32–173,57]
F XII, ас (%)	59,15 [53,27–65,22] – 146,86 [139,70–153,13]

Примечание: ас – активность фактора, в квадратных скобках – данные, полученные для 90%-ного доверительного интервала.

Таблица 3

Сравнение РИ, полученных в исследовании, с РИ, полученными разными авторами на анализаторах компании Sysmex

Параметр	Референсные интервалы, полученные в исследовании	Референсные интервалы показателей, полученных на разных анализаторах компании Sysmex (по данным опубликованных исследований)	Авторы, год, вид анализатора, количество пациентов (лабораторий) в выборке
МНО	0,84–1,08	Нет данных	Нет данных
ПК (%)	76,74–137,52		
ТВ (с)	19,29–23,73		
АЧТВ (с)	23,59–35,69	22,1–33,0	A. Bronic [29], 2021; Sysmex CA-660. 1 лаборатория
Фб (г/л)	1,67–3,59	2,0–3,9	I.M. Appel [32], 2012; Sysmex CA-1500. 24 пациента
АТ (%)	67,65–114,89	98–131	I.M. Appel [32], 2012; Sysmex CA-1500. 52 пациента
F II, ac (%)	67,56–141,17	Нет данных	Нет данных
F V, ac (%)	63,30–140,76		
F VII, ac (%)	54,37–168,27		
F X, ac (%)	54,06–144,90		
F VIII, ac (%)	54,71–137,17		
F IX, ac (%)	50,20–142,55		
F XI, ac (%)	55,59–165,34		
F XII, ac (%)	59,15–146,86		

Таблица 4

Сравнение РИ, полученных в исследовании, с РИ, рекомендуемыми компанией-производителем реагентов компании Siemens

Параметр	Референсные интервалы, полученные в исследовании	Референсные интервалы, рекомендуемые компанией-производителем реагентов Siemens
МНО	0,84–1,08	Нет данных
ПИ (%)	76,74–137,52	70–130
ТВ (с)	19,29–23,73	14–21
АЧТВ (с)	23,59–35,69	26–36
Фб (г/л)	1,67–3,59	1,80–3,50
АТ (%)	67,65–114,89	79–112
F II, ac (%)	67,56–141,17	70–120
F V, ac (%)	63,30–140,79	70–120
F VII, ac (%)	54,37–168,27	70–120
F X, ac (%)	54,06–144,90	70–120
F VIII, ac (%)	57,41–137,17	70–150
F IX, ac (%)	50,20–142,55	70–120
F XI, ac (%)	55,59–165,34	70–120
F XII, ac (%)	59,15–146,86	70–150

представлены результаты по РИ, полученные в настоящем исследовании, и опубликованные данные других авторов, использующих в своей работе анализаторы фирмы Sysmex.

Как видно из таблицы, данные, полученные в настоящем исследовании по РИ для АЧТВ и Фб по Клауссу, оказались приближены к данным, полученным при проведении исследований на анализаторах Sysmex серий CA-660 и CA-1500 [30, 33] с аналогичными реагентами. Наибольшие различия наблюдаются для антитромбина, особенно для нижней границы РИ. Полученные различия в этом случае связаны, вероятнее всего, с разными критериями отбора, численностью и характеристиками референсной группы, а также с используемыми анализаторами – I.M. Appel и соавт. [33] использовали в своей работе анализатор Sysmex CA-1500. В литературе отсутствуют данные по РИ для таких параметров, как ПИ, МНО, тромбиновое время и факторы

свертывания II, V, VII, X, VIII, IX, XI и XII, полученных при исследовании на коагулометрах фирмы Sysmex с аналогичными наборами реагентов.

В таблице 4 приведены РИ исследуемых параметров коагуляции, полученные в работе, и РИ, рекомендуемые фирмой-производителем реагентов Siemens Healthcare (Германия).

Во всех инструкциях, сопровождающих каждый используемый для диагностики гемостаза реагент компании Siemens, присутствуют рекомендуемые РИ. Исключение составляет МНО, которое в каждом конкретном случае зависит от МИЧ (международного индекса чувствительности) тромбопластина. Как видно из таблицы 4, полученные результаты согласуются с рекомендациями компании-производителя. Исключения составляют активности F VII, F X, F IX и F XI, для которых РИ оказались значительно шире. Полученные результаты доказывают необходимость локальной валидации или получения собственных РИ для коагулологических параметров.

Выводы

Определены РИ для взрослой популяции на рутинные и специфические параметры системы гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и конкретно определенного набора реагентов производства Siemens Healthcare (Германия). Выведенные результаты нормальных значений параметров системы гемостаза имеют решающее значения для точной диагностики при нарушениях свертываемости крови. И как показал анализ полученных данных, РИ могут значительно различаться в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального выведения или валидацию РИ для каждой аналитической системы в каждой конкретной лаборатории.

Список литературы / References

1. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006. с. 208. ISBN: 5-98147-010-0. ID: 19050155
2. Momot A.P. Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics. St. Petersburg: Format, 2006. p. 208. ISBN: 5-98147-010-0. ID: 19050155
3. Castellone DD. Establishing reference intervals in the coagulation laboratory. Int J Lab Hematol. 2017 May; 39. Suppl 1: 121–127. DOI: 10.1111/ijlh.12661.

3. Long B, Long D.A, Koyfman A. Emergency medicine misconceptions: Utility of routine coagulation panels in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(6): 1226–1232. doi: 10.1016/j.ajem.2020.01.057.
4. Hayward C.P.M., Moffat K.A., Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 742–752. DOI: 10.1055/s-0032-1326780.
5. Lippi G., Favaloro E.J., Franchini M. Dangers in the Practice of Defensive Medicine in Hemostasis Testing for Investigation of Bleeding or Thrombosis: Part I – Routine Coagulation Testing. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 812–824. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394108.
6. Макарова П.М., Галстян Г.М. Протокол лечения септического шока. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. Москва, 2018. С. 1191–1201. ID: 32828517
Makarov P. M., Galstyan G. M. Protocol for the treatment of septic shock. In: *Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system.* In 2 v. Moscow, 2018. 1191–1201. ID: 32828517
7. Pène F., Percheron S., Lemiale V., Viallon V., Claessens Y.-E., Marqué S., Charpentier J., Angus D. C., Cariou A., Chiche J.-D., Mira J.-P. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36 (3): 690–6. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318165314b.
8. Zuber B., Tran T.-C., Aegefer P., Grimaldi D., Charpentier J., Guidet B., Mira J.-P., Pène F., CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med.* 2012; 40 (1): 55–62. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d74ba.
9. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев М.С., Бирюкова Л.С., Гордизе Л.А., Савченко В.Г. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (07): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh20178976-84.
Galstyan G. M., Polevodova O. A., Gavish A. Yu., Polyanskaya T. Yu., Zorenko V. Yu., Sampiev M. S., Biryukova L. S., Gordizhe L. A., Savchenko V. G. Thrombotic complications in patients with hemophilia. *Therapeutic archive.* 2017; 89 (07): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh20178976-84.
10. Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Гордизе Л.А., Суринов В.Л., Пшенничникова О.С., Полеводова О.А., Спирин М.В., Галстян Г.М., Зозуля Н.И. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V: клинические наблюдения. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64 (4): 489–503. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-489-503.
Yakovleva E. V., Konyashina N. I., Gordizhe L. A., Surin V. L., Pshenichnikova O. S., Polevodova O. A., Spirin M. V., Galstyan G. M., Zozulya N. I. Hereditary deficiency of blood clotting factor V: clinical observations. *Hematology and transfusiology.* 2019; 64 (4): 489–503. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-489-503.
11. Яковлева Е.В., Суринов В.Л., Селиванова Д.С., Сергеева А.М., Гончарова М.В., Демидова Е.Ю., Соболева Н.П., Махкина С.А., Деженкова А.В., Лихачева Е.А., Зозуля Н.И. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения. *Тер Архив.* 2016; 88 (12): 120–125. DOI: 10.17116/terarkh20168812120-125.
Yakovleva E. V., Surin V. L., Selivanova D. S., Sergeeva A. M., Goncharova M. V., Demidova E. Yu., Soboleva N. P., Makhinya S. A., Dezhenkova A. V., Likhacheva E. A., Zozulya N. I. Hereditary afibrinogenemia: literature review and clinical observations. *Therapeutic archive.* 2016; 88 (12): 120–125. DOI: 10.17116/terarkh20168812120-125.
12. Яковлева Е.В., Ефимов И.В., Костин А.И., Гасанов А.М., Азимов М.Х., Орел Е.Б., Лаврова П.С., Коняшина Н.И., Суринов В.Л., Пшенничникова О.С., Сац Н.В., Зозуля Н.И. Диагностика и выбор тактики гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больной с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66 (1): 79–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87.
Yakovleva E. V., Efimov I. V., Kostin A. I., Gasanov A. M., Azimov M. Kh., Orel E. B., Lavrova P. S., Konyashina N. I., Surin V. L., Pshenichnikova O. S., Sats N. V., Zozulya N. I. Diagnosis and choice of hemostatic therapy tactics during surgical interventions in a patient with a combined deficiency of blood clotting factors V and VIII. *Hematology and transfusiology.* 2021; 66 (1): 79–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87.
13. Колосова И.В., Галстян Г.М., Орел Е.Б., Васильев С.А., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Городецкий В.М. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамина К-зависимых факторов свертывания крови (анализ клинической практики). *Гематол. и трансфузиол.* 2012; 57 (2): 22–30. ID: 18043462.
Kolossova I. V., Galstyan G. M., Orel E. B., Vasiliev S. A., Ryzhko V. V., Varlamova E. Yu., Gorodetskiy V. M. Therapy of hemorrhagic syndrome caused by deficiency of vitamin K-dependent blood clotting factors (analysis of clinical practice). *Hematology and transfusiology.* 2012; 57 (2): 22–30. ID: 18043462.
14. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Галстян Г.М., Карпов Е.Е., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Костина И.Е., Кудлай Д.А. Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. *Гематология и трансфузиология.* 2018; Т. 63. № 3. 258–265. DOI: 10.25837/hat.2019.15.30.005.
Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Sadykova N. V., Galstyan G. M., Karpov E. E., Sampiev M. S., Mishin G. V., Golobokov A. V., Kostina I. E., Kudlay D. A. A case of surgical treatment of giant pseudotumors of multiple localization in patients with an inhibitory form of hemophilia A. *Hematology and transfusiology.* 2018; 63 (3): 258–265. DOI: 10.25837/hat.2019.15.30.005.
15. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузьяк В.С., Лихачева Е.А., Плющ О.П., Рудакова В.Е., Рязанова И.Б., Сахибов Я.Д., Тогонидзе Д.К., Хоробрых Л.С. Тромбоз эмболии легочной артерии при болезни Виллебранда. *Тер Архив.* 2005; 77 (12): 33–39. PMID: 16514817.
Galstyan G. M., Vasiliev S. A., Galuziyak V. S., Likhacheva Ye. A., Plyushch O. P., Rudakova V. Ye., Ryzanova I. B., Sakhibov Ya. D., Tognidze D. K., Khorobrykh L. S. Pulmonary embolism in Willebrand's disease. *Therapeutic archive.* 2005; 77 (12): 33–39. PMID: 16514817.
16. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Орел Е.Б., Грибкова И.В., Алексанян М.Ж. Опыт применения препарата Коагил-В7 при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011; 10 (3): 35–40. ID: 16971218.
Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Galstyan G. M., Sampiev M. S., Severova T. V., Konyashina N. I., Orel E. B., Gribova I. V., Aleksanyan M. Zh. Experience of using the drug Coagil-VII in orthopedic operations in patients with inhibitory hemophilia A. 2011; 10 (3): 35–40. ID: 16971218.
17. Meaghan E Colling and Yogendra Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020; 25 (5): 471–478. DOI: 10.1177/1358863X20932640.
18. Gao Y., Li T., Han M., Xiuyong Li, Wu D., Xu Y., Zhu Y., Yan Liu, Wang X., Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
19. Яковлева Е.В., Димитриева О.С., Зозуля Н.И. Коронавирусная инфекция у больных с наследственными коагулопатиями. В сборнике: Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. Сборник материалов. Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. 2020; С. 131.
Yakovleva E. V., Dimitrieva O. S., Zozulya N. I. Coronavirus infection in patients with hereditary coagulopathies. In the collection: *The Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the 10th (anniversary) Conference on Clinical Hemostatology and Hemoreology.* Collection of materials. National Association for Thrombosis and Hemostasis. 2020; 131.
20. Галстян Г.М. Коагулопатия при Covid-19. *Пульмонология.* 2020. Т. 30. № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
Galstyan G. M. Coagulopathy in Covid-19. *Pulmonology.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
21. ГОСТ Р 53022–3–2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. М., 2008.
GOST R53022–3–2008. Laboratory and clinical technologies. Requirements for the quality of laboratory tests. Rules for evaluating the clinical effectiveness of laboratory tests. M., 2008.
22. Block B. J., Dolan C. T., Miller G. C., Fitter W. F., Harstall B. D., Crowson A. N., Sheehan W. W., Williams J. D. The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 120: 662–670. DOI: 10.1309/W8J8-S4G4-WD66-JGJ9.
23. Jones G. R. D., Berker A., Tate J., Lim C. F., Robertson K. The case for common reference intervals. *Clin. Biochem. Rev.* 2004; 25: 99–104. PMID: PMC1904413.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline. 3rd ed. CLSI document. 2008: 28–33.
25. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008; 28 (3). Document C28-A3.
26. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Official J. Eur. Commun.* 1998; L331: 1–37.
27. Qari M. H. High throughput coagulation analyzers review. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2005; 8 (4): 353–60. DOI: 10.2174/13862070504020796.
28. Malati T. Whether western normative laboratory values used for clinical diagnosis are applicable to Indian population? An overview on reference interval. *Indian J Clin Biochem.* 2009; 24 (2): 111–22. DOI: 10.1007/s12291-009-0022-1.
29. Hom P. S., Feng L., Li Y., Pesce A. J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 2137–2145. PMID: 11719478.
30. Brnić A., Margetić S., Coen D., Milčić M., Krešić B., Biljak V. R., Biljak I. L. Reporting of activated partial thromboplastin time (aPTT): Could we achieve better comparability of the results? *Biochem. Med.* 2021; 31 (2): 020708. doi.org/10.11613/BM.2021.020708
31. Martin-Toutain I., Jobic L., Mancic T., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex® CS-2100i (Siemens). *Ann Biol Clin.* 2011; 69 (6): 699–704. DOI: 10.1684/abc.2011.0624.
32. Martin-Toutain I., Jobic L., Mancic T., Brissard A., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex® CS-S100 (Siemens). *Ann Biol Clin.* 2015; 73 (4): 413–9. DOI: 10.1684/abc.2015.1054.
33. Appel I. M., Grimminck B., Geerts J., Stigter R., Cnossen M. H., Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (11): 2254–63. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x.

Статья поступила / Received 21.02.23
Получена после рецензирования / Revised 28.02.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Гордизе Лана Анзоровна, к.б.н., с.н.с. отдела реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356

Мамлеева Светлана Юрьевна, врач КЛД, зав. экспресс-лабораторией¹. E-mail: E-mail: maml.s-yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735

Пименов Максим Сергеевич, руководитель направления «Гемостаз»². E-mail: pimenov.maksim@sysmex-europe.com

Смирнова Александра Валерьевна, специалист по продукции по направлению «Гемостаз»². E-mail: smirnova.alexandra@sysmex-europe.com

Булгаков Артур Викторович, врач-трансфузиолог зав. отделением переливания крови¹. E-mail: bulgakov.a@blood.ru. Author ID: 716841

Галстян Геннадий Мартинвич, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. отделом реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: gengalst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва
²ООО «Sysmex Rus», Москва

Автор для переписки: Гордизе Лана Анзоровна. E-mail: lana380@mail.ru

Для цитирования: Гордизе Л.А., Мамлеева С.Ю., Пименов М.С., Смирнова А.В., Булгаков А.В., Галстян Г.М. Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Кавику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антифibrинотина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i. *Медицинский алфавит.* 2023; (4): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.

About authors

Gordizhe Lana A., PhD Bio, senior researcher at Dept of Intensive and Critical care¹. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356

Mamleeva Svetlana Yu., doctor of clinical and laboratory diagnostics, head of express-laboratory¹. E-mail: E-mail: maml.s-yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735

Pimenov Maksim S., business unit manager of haemostasis². E-mail: pimenov.maksim@sysmex-europe.com

Smirnova Alexandra V., hemostasis product specialist². E-mail: smirnova.alexandra@sysmex-europe.com

Bulgakov Artur V., transfusionist, head of Blood Transfusion Dept¹. E-mail: bulgakov.a@blood.ru. Author ID: 716841

Galstyan Gennadiy M., DM Sci, anesthesiologist-resuscitator, head of Dept of Intensive and Critical Care¹. E-mail: gengalst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

¹National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russia

²Sysmex Rus Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Gordizhe Lana A. E-mail: lana380@mail.ru

For citation: Gordizhe L.A., Mamleeva S. Yu., Pimenov M. S., Smirnova A. V., Bulgakov A. V., Galstyan G. M. Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antifibrinogen and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer. *Medical alphabet.* 2023; (4): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.

Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте *in vivo*

Н. А. Верлов¹, Л. С. Гулина², В. С. Бурдаков¹, И. С. Кулаков¹, С. Б. Ланда^{1,4}, А. А. Богданов³,
А. В. Яковлева⁴, В. Л. Эмануэль⁴

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл.

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. Одной из наиболее перспективных и удобных для применения в практике моделей оксалатного уролитиаза на грызунах является модель с внутрибрюшинным введением оксалата натрия (NaOx).

Цель исследования. Описание процесса формирования уролитиаза у экспериментальных животных в контексте изменений ионного баланса на различных этапах формирования патологии.

Материалы и методы. Моделирование нефролитиаза проводили на самцах аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1) посредством внутрибрюшинного введения раствора оксалата натрия (NaOx). Методом капиллярного электрофореза определяли ионный состав мочи и сыворотки крови мышей из контрольной и экспериментальной группы. Тяжесть патологии оценивали по наличию кристаллов оксалатов в осадке мочи, и по гистологическим данным.

Результаты и выводы. Через 4 часа и 24 часа после введения NaOx наблюдали увеличение содержания ионов Na и Ca на фоне снижения уровня ионов K, NH₄, Mg, что можно расценивать как депрессию канальцевой реабсорбции и секреции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: уролитиаз, мыши, натрия оксалат, капиллярный электрофорез.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Research of dynamics of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in *in vivo* experiment

N. A. Verlov^{1,3}, L. S. Gulina², V. S. Burdakov^{1,3}, I. S. Kulakov¹, S. B. Landa^{1,4}, A. A. Bogdanov³,
A. V. Yakovleva⁴, V. L. Emanuel⁴

¹Petersburg Institute for Nuclear Physics n.a. B.P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Leningrad region, Russia

²State Research Institute for Highly Pure Biological Products, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Experimental model of intraperitoneal injection of sodium oxalate is one of the most promising and practical models of oxalate urolithiasis in rodents.

Purpose of the study. To describe the urolithiasis progression in experimental animals with regard to the changes in the ion balance at various stages of pathology formation.

Materials and methods. We treated male ICR (CD-1) outbred laboratory mice with a single injection of sodium oxalate (NaOx) to perform nephrolithiasis modeling. The ionic composition of urine and blood serum in the control and experimental groups was examined by capillary electrophoresis. The presence of oxalate crystals in the urine sediment and histological data can assess the severity of the pathology.

Results and conclusions. Increase of the level of Na and Ca ions and decrease of the level of K, NH₄, Mg ions was observed in 4 hours and 24 hours after intraperitoneal injection of sodium oxalate, that can be regarded as a depression of tubular reabsorption and secretion.

KEYWORDS: urolithiasis, mice, sodium oxalate, capillary electrophoresis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Многие виды животных страдают мочекаменной болезнью, более того, есть все основания считать, что механизмы ее формирования аналогичны таковым у человека.

С 1991 года можно встретить описания различных моделей уролитиаза на разных видах животных, однако наиболее часто в экспериментах используются крысы. Хотя собаки, кошки и свиньи в большей мере подвержены уролитиазу,

чем грызуны, эти модели сохраняют свою актуальность для понимания патогенеза мочекаменной болезни у человека и поиска методов лечения. Наиболее распространенными литогенными агентами, применяемыми в исследованиях на животных, являются этиленгликоль, оксалат натрия и 1-гидроксипролин. Нами использована модель оксалатного уролитиаза, индуцированного интраперитонеальным введением оксалата натрия (NaOx) самцам аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1). Кристаллы образуются внутри просвета в проксимальных канальцах коры почек [2]. Доза и концентрация препарата оказывают существенное влияние на размер, количество и локализацию кристаллов. Высокие дозы NaOx (до 10 мг/кг) индуцируют канальцевый некроз и дилатацию почки крысы, а также субкортикальные кровоизлияния; характерно развитие гипернатриемии [3]. К преимуществам NaOx модели, несомненно, можно отнести быстротечность формирования оксалатного уролитиаза через 2–4 часа после введения препарата. Однако описанные патохимические изменения мочеобразования не формируют патогенетические механизмы ренальных дисфункций при уролитиазе, индуцированном в используемой модели.

Материалы и методы

Моделирование патологии in vivo

Экспериментальная модель нефролитиаза была выполнена на 12 половозрелых самцах аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1). На момент начала эксперимента все животные были клинически здоровы и осмотрены ветеринарным врачом. Животные содержались в аналогичных условиях в клетках по шесть голов с 12-часовым режимом «день – ночь» при температуре 22 °С и получали стандартный рацион питания. Рандомно были сформированы две группы: контрольная ($n = 12$) и опытная ($n = 12$). В контрольной группе в момент начала эксперимента каждому животному вводили 100 мкл физиологического раствора внутривенно, в экспериментальной группе каждому животному вводили 100 мкл раствора NaOx в дозе 7 мг на 100 г веса животного. Исследование проводилось в соответствии с правилами работы с лабораторными животными и с соблюдением правил биоэтики. Сбор мочи для проведения общеклинического и биохимического анализов, исследования микроскопии осадка проводили в момент формирования экспериментальных групп, через 4 часа после начала эксперимента и через 24 часа после начала эксперимента. Взятие образцов сыворотки крови и материалов для гистологического исследования почки проводили в контрольных точках 4 и 24 часа. Эвтаназия мышей осуществлялась посредством шейной дислокации.

Общеклинический анализ мочи

Общеклинический анализ мочи проводился с использованием тест-полосок Labstrip U 11 Plus GL на анализаторе мочи DocUReader 2 Pro (77 Elektronika Kft, Венгрия), определяли следующие параметры: билирубин, уробилиноген, кетоны (ацетоуксусная кислота), аскорбиновая кислота, глюкоза, протеин (альбумин), эритроциты (гемоглобин), уровень pH, нитриты, лейкоциты, удельный вес мочи.

Биохимический анализ мочи и сыворотки крови

Биохимический анализ сыворотки крови и мочи проводили на автоматическом биохимическом анализаторе А-15 (BioSystems, Испания). В образцах сыворотки крови определяли следующие компоненты: креатинин («Креатинин-Ново-А»; «Вектор-Бест», Россия), мочевиная кислота («Мочевина-Ново»; «Вектор-Бест», Россия), общий белок («Белок общий»; «Вектор-Бест», Россия), альбумин («Альбумин»; «Вектор-Бест», Россия). В образцах мочи определяли концентрацию креатинина («Креатинин-Ново-А»; «Вектор-Бест», Россия).

Капиллярный электрофорез

Определение массовой концентрации катионов и анионов в моче и сыворотке крови проводили методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза КАПЕЛЬ-105М («Люмэкс», Россия). Свежесобранные образцы мочи для анализа центрифугировали 1800 g 5 минут, отбирали супернатант, для анализа разбавляли его в 250 раз. Образцы сыворотки после центрифугирования также разбавляли в 15 раз. В образцах сыворотки крови и мочи проводили измерение массовой концентрации катионов аммония, калия, натрия, лития, магния, стронция, бария и кальция, а также измерение массовой концентрации анионов хлорид-, нитрит-, сульфат-, нитрат-, фторид- и фосфат-ионов.

Анализ осадка мочи

Для обнаружения и подсчета кристаллов в моче проводилась микроскопия осадка при помощи цитосистемы Cytospin 4, моча помещалась в цитокамеру на предварительно обработанное PLL (Poly-L-Lysine) предметное стекло с последующим центрифугированием 1100 g в течение 5 минут. Осадок изучали с использованием системы визуализации EVOS FL Auto.

Гистологическое исследование почки

Макроскопическое исследование почки животных включало в себя внешний и внутренний осмотр почки, оценивались следующие параметры: форма, величина, цвет, состояние поверхности, наличие различных включений, определение границы между корковым и мозговым веществом, наличие кровоизлияний. Оценка массовых коэффициентов производилась после взвешивания лабораторного животного и изъятых органов.

Анализ наличия конкрементов в почках проводили на криосрезах. Для этого образец при помощи среды, содержащей поливиниловый спирт, крепится на предметном столике ротационного микротомы, помещенного в камеру с охлаждением при температуре –20 °С. Полученный срез препарата толщиной 100 мкм исследовали под световым микроскопом с режимом фоновых контраста для выявления кристаллов. Для микроскопии использовали систему визуализации EVOS FL Auto.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R language в среде R Studio. Для сравнения выборок использовали тест Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как $p < 0,05$.

Результаты

Масса животных в эксперименте составляла $30,3 \pm 3,31$ г в контрольной группе и $28,6 \pm 2,14$ г – в экспериментальной и не показывала достоверных отличий

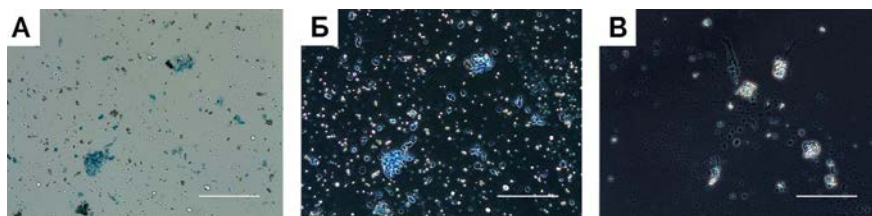


Рисунок 1. Микроскопия осадка мочи животного из экспериментальной группы через 4 часа после начала эксперимента (А – проходящий свет; Б – фазовый контраст, отметка 200 мкм), через 24 часа после начала эксперимента (В – фазовый контраст, отметка 400 мкм).

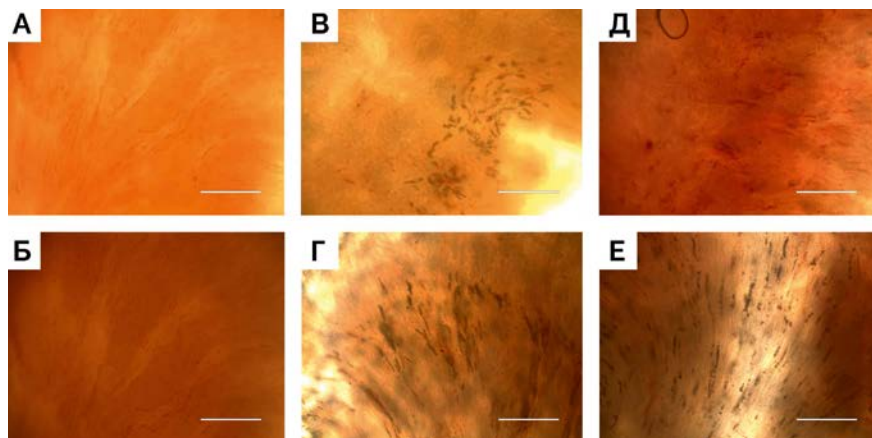


Рисунок 2. Данные гистологического исследования почки в контрольной группе (А – проходящий свет; Б – фазовый контраст), через 4 часа (В, Г) и 24 часа (Д, Е) после начала эксперимента в экспериментальной группе.

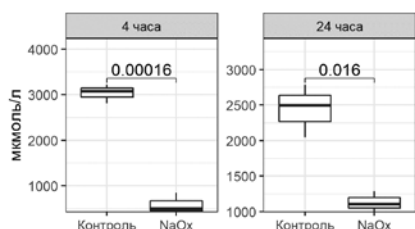


Рисунок 3. Концентрация креатинина в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп в контрольных точках.

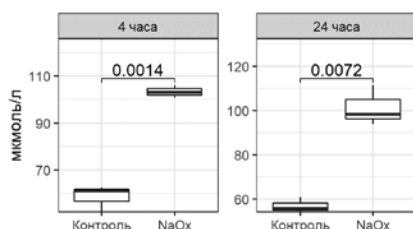


Рисунок 4. Концентрация креатинина в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп в контрольных точках.

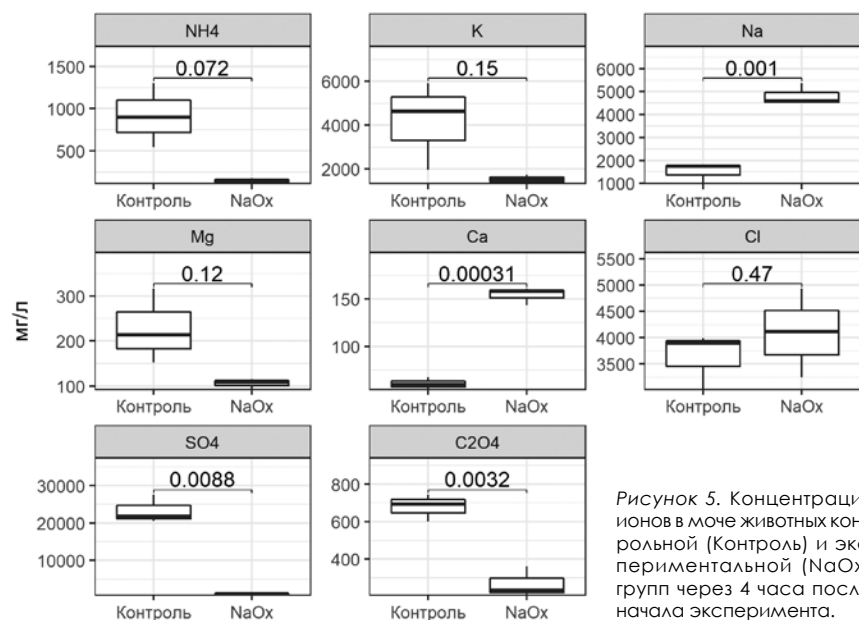


Рисунок 5. Концентрация ионов в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 4 часа после начала эксперимента.

на протяжении всего периода наблюдений. Измерение массы и определение массового коэффициента органа (МКО) для почек изъятых в контрольных точках 4 часа и 24 часа ($n = 3$) показало следующую динамику: в точке 4 часа в контрольной группе масса почек составила 440 ± 30 мг (МКО = $1,30 \pm 0,04\%$) и достоверно отличалась от массы почек в экспериментальной группе (масса 530 ± 80 мг, МКО = $1,80 \pm 0,13\%$, $p = 0,020$). В точке 24 часа масса почек в экспериментальной группе (масса 620 ± 110 мг, МКО = $2,21 \pm 0,21\%$) также была достоверно выше, чем в контрольной (380 ± 30 мг, МКО = $1,29 \pm 0,03\%$, $p = 0,003$).

Общеклинический анализ мочи выявил снижение у животных в экспериментальной группе относительно контрольной группы плотности мочи до уровня $1,005$ г/см³ в точке 4 часа и до уровня $1,015$ г/см³ в точке 24 часа (в контрольной группе – $1,030$ г/см³). В экспериментальной группе отмечали увеличение содержания белка в моче (более 500 мг/дл – в точке 4 часа, 100 мг/дл – в точке 24 часа, 30 мг/дл – в контрольной группе) и увеличение pH (pH = 8 в точке 4 часа, pH = 5 в точке 24 часа и в контрольной группе). В экспериментальной группе в точке 24 часа в моче детектировали эритроциты (более 50 клеток в 1 мкл) и лейкоциты (более 500 клеток в 1 мкл), в образцах мочи животных контрольной группы клетки крови не были обнаружены.

Исследование микроскопии осадка мочи животных в контрольной и экспериментальной группах в точке 0 часов обнаруживало единичные кристаллы в поле (рис. 1). В точке 4 часа у животных контрольной группы не обнаружено изменений в анализе осадка мочи, в экспериментальной группе у всех животных обнаружены многочисленные кристаллы оксалатов. При окраске осадка бриллиантовым голубым G250 при исследовании микропрепарата в режиме фазового контраста хорошо видна белковая составляющая осадка (окрашено синим) и кристаллы оксалатов. В точке 24 часа в осадке экспериментальных животных обнаруживаются единичные кристаллы.

Данные гистологического исследования материала почек в контрольных точках у животных из контрольной и экспериментальной групп пред-

ставлены на *рисунке 2*. У животных контрольной группы исследования препаратов почки не выявили отклонений от нормы, в канальцах нефронов отсутствуют включения кристаллов. В экспериментальной группе во всех исследованных препаратах в точках 4 часа и 24 часа канальцах нефрона обнаруживались единичные и множественные кристаллы оксалатов, частичные или полностью перекрывающие их.

Биохимический анализ мочи включал в себя определение креатинина. В экспериментальной группе концентрация креатинина в точках 4 часа и 24 часа достоверно ниже, чем в образцах мочи животных из контрольной группы (*рис. 3*).

Биохимический анализ образца сыворотки крови включал в себя определение уровня альбумина, креатинина, мочевой кислоты и общего белка. Данные уровня креатинина в крови представлены на *рисунке 4*. Уровень мочевой кислоты в контрольных точках достоверно выше в моче животных экспериментальной группы, чем у животных контрольной группы (в точке 4 часа – $74,70 \pm 5,71$ и $19,10 \pm 4,78$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,00025$; в точке 24 часа – $71,20 \pm 7,95$ и $23,70 \pm 3,85$ мкмоль/л, $p = 0,00300$). Аналогично уровень альбумина в сыворотке крови экспериментальных животных через 4 часа после введения NaOx оказался выше, чем у животных контрольной группы ($24,30 \pm 2,35$ и $30,60 \pm 2,54$ г/л, $p = 0,03500$). Уровень общего белка не показал достоверных отличий между исследуемыми группами.

На основании данных биохимии крови можно заключить, что имеет место снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у животных экспериментальной группы по меньшей мере в 6 раз в точке 4 часа и в 5 раз – в точке 24 часа.

Анализ ионного состава мочи в точках 4 и 24 часа представлены на *рисунках 5 и 6*. Можно отметить выраженные разнонаправленные изменения в концентрации ионов Na, K, Ca в контрольной точке 4 часа. В точке 24 часа концентрация всех определяемых ионов в моче животных экспериментальной группы уменьшается в сравнении с показателями животных контрольной группы.

Данные ионного состава сыворотки крови в точках 4 и 24 часа представлены на *рисунках 7 и 8*. Изменения concentra-

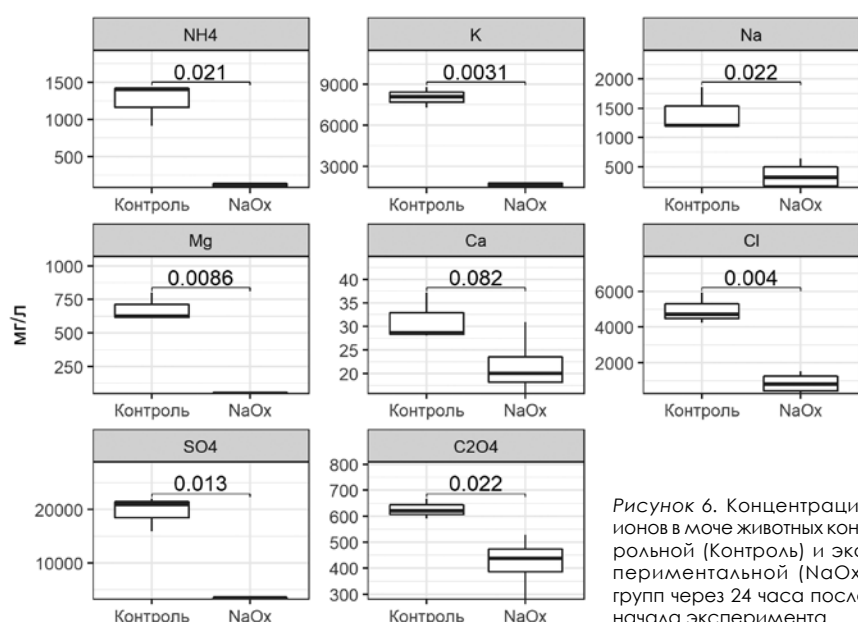


Рисунок 6. Концентрация ионов в моче животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 24 часа после начала эксперимента.

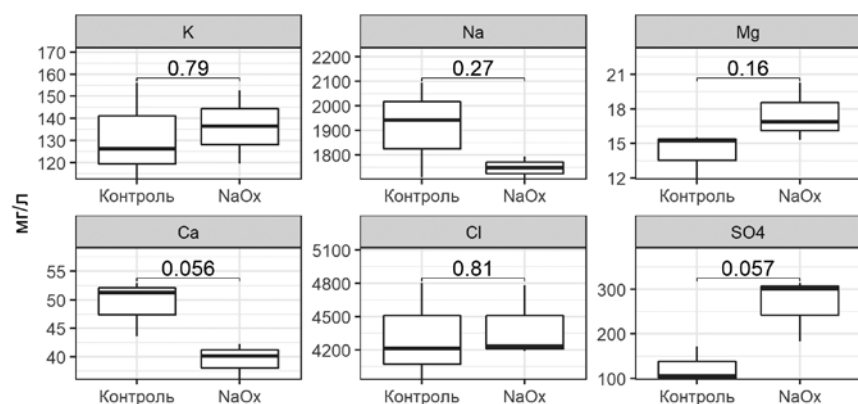


Рисунок 7. Концентрация ионов в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 4 часа после начала эксперимента.

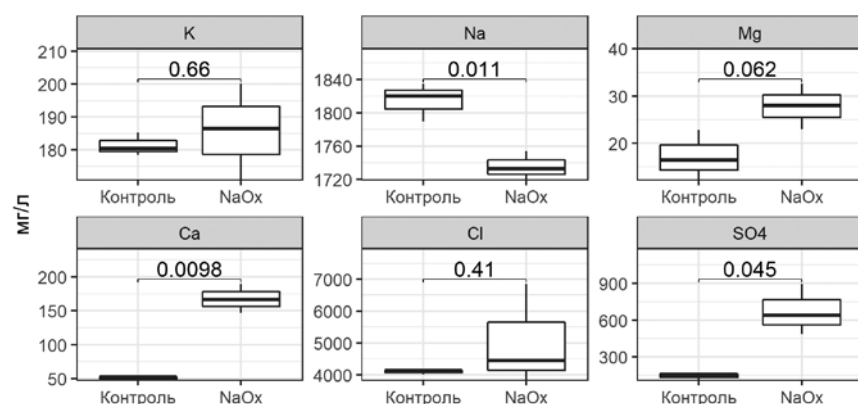


Рисунок 8. Концентрация ионов в крови животных контрольной (Контроль) и экспериментальной (NaOx) групп через 24 часа после начала эксперимента.

ции ионов в сыворотке крови ожидаемо носят менее выраженный характер и не являются статистически достоверными. Однако динамика изменения концентрации ионов в сыворотке крови хорошо согласуется с аналогичными показателями в моче в соответствующих контрольных точках.

Обсуждение

Данные микроскопии осадка мочи и исследования тканей почки позволяют сделать вывод о том, что при внутрибрюшинном введении NaOx экспериментальным животным через 4 часа формировался оксалатный уrolитиаз. Появление

кристаллов в осадке мочи и тканях почки согласуется с данными биохимического анализа мочи и сыворотки крови, в частности изменения уровня креатинина. Наблюдаемое уменьшение СКФ ассоциировано с повышением внутрипочечного давления вследствие отложений в просвете канальцев кристаллов оксалата кальция. Важно отметить, что осадок, обнаруживаемый в моче экспериментальных животных через 4 часа после введения NaOH, содержит не только кристаллы с формой, характерной для оксалатов кальция, но и кристаллические образования неправильной формы, которые тем не менее хорошо видны в режиме фазового контраста, окруженные включениями белка (контраст с использованием кумасси бриллиантовый синий). Вероятно, что в период до 4 часов в почках в просвете нефрона формируются кристаллы оксалатов, которые, однако, удается вывести в мочеточник отчасти потому, что их рост ингибирует белковый матрикс, состоящий из уромулина и альбумина.

Снижение числа функционирующих нефронов приводит к тому, что оставшиеся нефроны переходят в режим гиперфильтрации, что способствует тому, что в них не успевают образовываться достаточно крупные конкременты.

Содержание одно и двухвалентных катионов и анионов в моче также подтверждает, что механизмы реабсорбции и секреции в функциональных нефронах на фоне развития патологии редуцируются, моча становится разбавленной, pH мочи растет (до 7), а плотность падает. Через 24 часа после индукции патологии концентрация катионов и анионов в моче мышей из экспериментальной группы ниже, чем у животных контрольной группы, что обусловлено не только нарушениями канальцевой секреции и реабсорбции, но и изменениями в структуре почки, ассоциированными

с повреждением интерстиция, кровоизлияниями и асептического воспаления на фоне нефролитиаза (эритроцитурия и лейкоцитурия). Анализ биохимии сыворотки крови и мочи в контрольной точке 24 часа свидетельствует о развитии почечной недостаточности (гиперкреатинемия и гиперурикемия), и вероятном гемолизе с повышением концентрации внутриклеточных ионов и внеклеточной гипергидратации (гипоальбуминемия) вследствие токсемии (среднемолекулярными компонентами).

В целом представленные данные, а также динамика биофизических свойств мочи, таких как плотность и pH, свидетельствуют о том, что при развитии нефролитиаза, индуцированного внутривенным введением NaOH, часть нефронов почки блокируются «солевым селом» – кристаллами оксалата в просвете канальцев, а оставшиеся переходят в режим гиперфильтрации, при которой нарушается клубочково-канальцевый баланс, нивелируются процессы канальцевой реабсорбции и секреции. Тотальное снижение массы действующих нефронов и канальцевые дисфункции формируют острое повреждение почек смешанного генеза гидродинамической природы вследствие повышения внутрипочечного давления и острого повреждения канальцев, что в итоге приводит к развитию токсемии.

Список литературы / References

1. Li Yinghui et al. Characterization of Ethylene Glycol-Induced Urolithiasis Model in Rats. *Journal of the Urological Association of the Republic of China*. 1991. Vol. 2, No. 3.
2. Khan S.R., Finlayson B., Hackett R.L. Histologic study of the early events in oxalate induced intraneuronic calculosis // *Invest Urol*. 1979. Vol. 17, No. 3. P. 199–202.
3. de Araújo L. et al. Sodium Oxalate-Induced Acute Kidney Injury Associated with Glomerular and Tubulointerstitial Damage in Rats. *Front. Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 1076.

Статья поступила / Received 01.03.23
Получена после рецензирования / Revised 06.03.23
Принята в печать / Accepted 10.03.23

Сведения об авторах

Верлов Николай Александрович, к.б.н., зав. ресурсным центром ОМП¹. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701

Гулина Лидия Сергеевна, лаборант ОМП². E-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Бурдаков Владимир Станиславович, м.н.с. ОМП¹. E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0001-6025-7367

Кулаков Игнатий Анатольевич, лаборант ОМП¹. E-mail: ignaty2000@mail.ru. ORCID: 0009-0003-5952-4773

Ланда Сергей Борисович, к.б.н., с.н.с. ОМП¹, в.н.с. Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России⁴. E-mail: sergey.landa@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5546-250X

Богданов Алексей Александрович, к.ф.-м.н., зам. директора по научной работе³. E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru. ORCID: 0000-0002-7887-4635

Яковлева Анастасия Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, зав. лабораторией⁴. E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России⁴. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская обл.

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Верлов Николай Александрович. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

Для цитирования: Верлов Н.А., Гулина Л.С., Бурдаков В.С., Кулаков И.С., Ланда С.Б., Богданов А.А., Яковлева А.В., Эмануэль В.Л. Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте in vivo. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22>.

About authors

Verlov Nikolai A., PhD Bio, head of Resource Centre of Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701

Gulina Lydia S., lab assistant at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Burdakov Vladimir S., junior researcher at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0001-6025-7367

Kulakov Ignaty A., lab assistant at M Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹. E-mail: ignaty2000@mail.ru. ORCID: 0009-0003-5952-4773

Landa Sergey B., PhD Bio, senior researcher at Dept of Molecular and Radiation Biophysics¹, leading researcher at Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: sergey.landa@gmail.com

Bogdanov Aleksei A., PhD in Physics and Mathematics, deputy director for scientific work³. E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru. ORCID: 0000-0002-7887-4635

Yakovleva Anastasiya V., clinical laboratory diagnostics specialist, head of laboratory⁴. E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045

Emanuel Vladimir L., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, director of Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation⁴. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹Petersburg Institute for Nuclear Physics n.a. B.P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Leningrad region, Russia

²State Research Institute for Highly Pure Biological Products, Saint Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Verlov Nikolai A. E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru

For citation: Verlov N.A., Gulina L.S., Burdakov V.S., Kulakov I.S., Landa S.B., Bogdanov A.A., Yakovleva A.V., Emanuel V.L. Research of dynamics of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in in vivo experiment. *Medical alphabet*. 2023; (4): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22>.



Гомоцистеин при хронической болезни почек: клинико-диагностические аспекты

И. Т. Муркамилов^{1,4}, К. А. Айтбаев², В. В. Фомин³, Ж. А. Муркамилова⁴, И. О. Кудайбергенова¹, Ф. А. Юсупов⁵, З. А. Айдаров¹

¹Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева», г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Минздраве КР», г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика

⁵Учреждение «Ошский государственный университет», г. Ош, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к числу наиболее распространенных патологий во всем мире. При ХБП увеличивается сердечно-сосудистый риск и повышается смертность. В представленной статье изложена роль гомоцистеина как лабораторного маркера почечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота, представляющая собой промежуточный продукт обмена метионина, который метаболизируется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина B₆, или реметилирования, происходящего в присутствии витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. В норме у взрослого человека концентрация общего гомоцистеина в плазме крови не превышает 15 мкмоль/л. Показано, что при ХБП гипергомоцистеинемия наблюдается еще на начальных стадиях и ее частота увеличивается на пред- и диализных этапах заболевания. Гипергомоцистеинемия провоцирует дисфункцию эндотелия, ускоряет системный атеросклероз, повышает риск атеротромботических осложнений. Оценка уровня гомоцистеина в плазме крови может быть полезной в стратификации нефрокардио- и цереброваскулярного риска при ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гомоцистеин, почечная недостаточность, эндотелий, оксид азота, атеросклероз, тромбоз, инфаркт миокарда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Homocysteine in chronic kidney disease: Clinical diagnostic aspects

I. T. Murkamilov^{1,4}, K. A. Aitbaev², V. V. Fomin³, Zh. A. Murkamilova⁴, I. O. Kudaibergenova¹, F. A. Yusupov⁵, Z. A. Aidarov¹

¹Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

²Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common pathologies worldwide. With CKD, cardiovascular risk increases and mortality rises. The article presents the role of homocysteine as a laboratory marker of renal failure and the development of cardiovascular disease. Homocysteine is a thiol-containing amino acid, which is an intermediate product of methionine metabolism, which is metabolized in two ways: due to the transfer of the sulfate group, which occurs in the presence of vitamin B₆, or remethylation, which occurs in the presence of vitamin B₁₂ and folic acid. Normally, in an adult, the concentration of total homocysteine in blood plasma does not exceed 15 μmol/L. It has been shown that with CKD, hyperhomocysteinemia is observed at the initial stages and its frequency increases at the pre- and dialysis stages of the disease. Hyperhomocysteinemia provokes endothelial dysfunction, accelerates systemic atherosclerosis, increases the risk of atherothrombotic complications. Evaluation of plasma homocysteine levels may be useful in stratifying nephrocardio- and cerebrovascular risk in CKD.

KEYWORDS: homocysteine, renal failure, endothelium, nitric oxide, atherosclerosis, thrombosis, myocardial infarction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время проблема хронической болезни почек (ХБП) приобрела междисциплинарный характер. Социально-значимые патологии, такие как ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД),

сопровождаются высоким риском развития и прогрессирования почечных заболеваний. Вклад в увеличение численности лиц с ХБП также вносят нарушение метаболизма липидного и пуринового обменов, заболевания цереброваскулярной системы и опорно-двигательного аппарата.

Согласно отчетам Centers for Disease Control and Prevention, около 15 % взрослого населения США, или 37 млн человек, страдают ХБП [1]. При этом каждый второй человек не знает о том, что у него имеется дисфункция почек [1]. Как показали международные рекомендации, смертность пациентов с ХБП как на диализной, так и додиализной стадиях сравнима с таковой у онкологических больных с метастатическими поражениями [2]. Основной причиной смертности при ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Вероятность умереть от сердечно-сосудистых событий – в несколько раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ХБП [2]. По мере прогрессирования почечной недостаточности частота и тяжесть ССЗ увеличиваются [2]. Так, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин приводит к повышению риска кардиоваскулярной летальности на 20 %, общей летальности – на 33 %, то есть почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и смертности пациентов с ССЗ [3]. С другой стороны, ССЗ оказывают независимое влияние на прогрессирование ХБП. В настоящее время активно исследуются так называемые ренальные факторы риска возникновения ССЗ и прогрессирования ХБП. В представленном обзоре анализируются результаты исследований российских и зарубежных авторов по оценке роли гомоцистеина в развитии и прогрессировании ХБП и ССЗ.

Гомоцистеин

Как отмечено в публикации Ю. И. Скворцова и соавт. (2011), упоминание о гомоцистеине относится к 1932 году, когда De Vigneaud открыл продукт деметилирования метионина – гомоцистеин [4]. Спустя несколько лет, в конце 1960х годов, Kilmer McCully наблюдал связь между гомоцистеином и заболеваниями артерий. А в 1962 году был открыт синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы [4]. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота, промежуточный продукт обмена метионина, метаболизм которого осуществляется двумя путями: либо в результате переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина B_6 , либо реметилирования, происходящего в присутствии витамина B_{12} и фолиевой кислоты [4]. Следовательно, уровни гомоцистеина, тиолсодержащей аминокислоты отражают статус фолиевой кислоты. По сообщениям А. А. Протопопова и соавт., при недостатке фолиевой кислоты или витамина B_{12} один из основных путей обмена гомоцистеина может быть блокирован, что приводит к гипергомоцистеинемии [5]. Фолат синтезируется растениями и микроорганизмами в форме полиглутамата. Обычно фолаты редуцируются до тетрагидрофолата или дигидрофолата и имеют моноуглеродную группу (метил-, метил-, метинил-, формил- или формиминогруппу) в положениях 5 или 10, либо в обоих положениях. Фолаты участвуют в различных реакциях переноса моноуглеродных групп, включая биосинтез пурина и тимидилата, метаболизм аминокислот и окисление формиатов [6]. Биосинтез пурина и тимидилата – это фундаментальный обязательный процесс в синтезе нуклеиновых кислот. Гомоцистеин метаболизируется до метионина, и этот процесс зави-

сит от фолатного статуса, а также 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) [6]. Важно отметить, что гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. В норме единственным источником гомоцистеина в организме является превращение его из метионина [6]. Для превращения избытка гомоцистеина обратно в метионин требуются высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты. Снижение активности фермента MTHFR – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме [6]. Имеются сведения, что в плазме крови гомоцистеин существует в нескольких формах: свободный (25 %), связанный с белками (70 %) и смешанные дисульфиды (5 %) [7]. За сутки у взрослого человека синтезируется 15000–20000 мкмоль/л гомоцистеина, из которых 1200–1500 мкмоль/л попадает в системный кровоток [8]. У взрослых нормальной считают концентрацию общего гомоцистеина в плазме крови, не превышающую 15 мкмоль/л. В норме суточная экскреция гомоцистеина составляет 3–10 мкмоль/л [8].

По данным А. Е. Хрулева и соавт. (2017), гипергомоцистеинемия в клинической практике классифицируется как длительное присутствие гомоцистеина в кровотоке в повышенных концентрациях – свыше 15 мкг/л [9]. Различают легкую или умеренную (15–30 мкмоль/л), среднюю (30–100 мкмоль/л) и тяжелую гипергомоцистеинемии – свыше 100 мкмоль/л [7]. По разным сведениям, частота встречаемости гипергомоцистеинемии в общей популяции равняется 5–10 % [10], у пожилых лиц эти показатели выше и составляют 30–40 % [10]. С возрастом уровень гомоцистеина постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин [4]. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни гомоцистеина у мужчин – большей мышечной массой [4]. Стоит отметить, что высокие уровни гомоцистеина у лиц пожилого и старческого возраста повышают смертность от любых причин. В норме у здоровых людей концентрация гомоцистеина в крови зависит от возраста, пола, функционального статуса щитовидной железы, наличия беременности, особенностей питания и образа жизни, этнической принадлежности. Дополнительными факторами, влияющими на уровень гомоцистеина в крови, являются курение, АГ, гиперхолестеринемия, физические нагрузки, употребление кофе и алкоголя [11]. Есть сведения, что факторами, предрасполагающими к гипергомоцистеинемии, являются также употребление наркотиков и психоэмоциональные нагрузки [5]. Кроме того, способствующими факторами повышения уровня гомоцистеина являются в первую очередь дефицит витаминов и нарушение функции почек. С другой стороны, установлена связь прогрессирования АГ с дефицитом фолиевой кислоты. В исследовании А. А. Жлоба и соавт. (2019) частота гипергомоцистеинемии у пациентов с ХБП была значительно выше, чем у пациентов без ХБП [12]. Уровень общего гомоцистеина у всех пациентов обратно коррелировал с уровнем фолиевой кислоты в крови [12]. В настоящее время появились данные о том, что гипергомоцистеинемия является независимым модифицируемым фактором риска почечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Гомоцистеин и функциональный статус почки

Многими исследователями подчеркнуто, что повышенные уровни гомоцистеина крови наблюдаются при почечной недостаточности. В работе А. В. Смирнова и соавт. указано, что степень повышения гомоцистеина крови на начальных этапах ХБП носит умеренный характер и повышается по мере прогрессирования почечной недостаточности и дальнейшего спада СКФ, достигая максимальных значений у пациентов, получающих программный гемодиализ [8]. Интересно отметить, что распространенность гипергомоцистеинемии на ранних стадиях ХБП составляет примерно 40 % [8]. В обзорном исследовании М. П. Кругловой и соавт. (2018), посвященном гипергомоцистеинемии и ХБП, отмечено, что увеличение концентрации гомоцистеина регистрируется уже на ранних стадиях ХБП и продолжает увеличиваться по мере нарастания почечной дисфункции, при этом увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови на 5 мкм/л увеличивает риск развития сосудистых осложнений на 30 % [13]. Ранее было показано, что при терминальной стадии ХБП гипергомоцистеинемия выявляется у 85 % пациентов [14]. Имеются также сведения о том, что уровни гомоцистеина плазмы у пациентов с ХБП коррелируют со стадией почечной недостаточности. Так, в перекрестном когортном исследовании Е. Cohen *et al.* (2019) проанализирована взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина в плазме крови и тяжестью ХБП [15]. Данные этого исследования были собраны из медицинских карт лиц, обследованных в центре скрининга в Израиле с 2000 по 2014 год [15]. Анализ проводился на основе изучения карт 17010 пациентов, из которых 67 % были мужчинами. Показано, что средние уровни гомоцистеина у лиц со СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² составили 16,3 (5,9) против 11,5 (5,5) мкмоль/л соответственно [15]. Эти данные оставались значимыми после поправки на возраст, статус курения, индекс массы тела, АГ и СД ($p < 0,0001$).

А. Bhawane *et al.* (2019) обследовали 66 человек в возрасте 20–60 лет, которые были разделены на следующие группы: группа А – здоровые лица ($n = 22$); группа В – ХБП III и IV стадии ($n = 22$) и группа С – ХБП V стадии ($n = 22$) [16]. В группе контроля средние уровни гомоцистеина составили $9,10 \pm 3,37$ мкмоль/л; в группе В – $22,00 \pm 3,10$ мкмоль/л. У пациентов с ХБП V стадии средний уровень гомоцистеина оказался самым высоким – $29,60 \pm 4,90$ мкмоль/л [16]. В другом перекрестном исследовании S. K. Aren и V. Bhardwaj (2019) у 100 пациентов с ХБП в возрасте от 20 до 85 лет среднее значение уровня гомоцистеина составило 15,35 мкмоль/л на II–III стадии и 28,34 мкмоль/л на IV–V стадии с ХБП [17]. В обсервационное исследование Y. M. Zhang *et al.* (2020) было включено 108 пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией, 30 пациентов с волчаночным нефритом, 50 пациентов с болезнью минимального изменения и 206 – здоровые лица [18]. У большинства пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией (93,52 %, 101/108) отмечался повышенный уровень гомоцистеина в плазме (выше 10 мкмоль/л). При этом содержание гомоцистеина в плазме крови у пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией

было значительно выше, чем у пациентов с болезнью минимального изменения (медиана: 18,32 против 11,15 мкмоль/л, $Z = -5,29$, $p < 0,01$) и у здоровых лиц (медиана: 18,32 против 10,00 мкмоль/л, $Z = -8,76$, $p < 0,01$), но сопоставимо с таковым у пациентов с волчаночным нефритом (медиана: 18,32 против 14,50 мкмоль/л, $Z = -1,32$, $p = 0,19$) [18]. Группа исследователей во главе с N. Ma (2020) произвела оценку взаимосвязи между уровнем общего гомоцистеина в плазме крови и тяжестью ХБП у 221 пациента с СД 2-го типа в пожилом и старческом возрасте [19]. Установлено, что у лиц старческого возраста отмечаются высокие уровни гомоцистеина крови. Кроме того, результаты регрессионного анализа продемонстрировали тесную взаимосвязь между уровнем гомоцистеина крови и величиной диастолического артериального давления (АД), концентрацией мочевого кислоты, креатинина и СКФ [19]. Значения гомоцистеина оценивались и у пациентов с почечным трансплантатом. Повышенные уровни гомоцистеина и глутатиона в плазме крови, по-видимому, являются независимыми индикаторами снижения функции почечного трансплантата. Так, Y. C. Huang *et al.* (2019) анализировали 66 пациентов (средний возраст 48,4 года) с почечными трансплантатами [20]. В этом исследовании пациенты были подразделены на две подгруппы в зависимости от величины СКФ – первую ($n = 37$, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) и вторую ($n = 29$ с уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Показано, что во второй подгруппе отмечались значительно более высокие уровни соотношений гомоцистеина, цистеина, глутатиона, а также окисленного глутатиона в плазме [20].

При ХБП нарушаются обменные процессы гомоцистеина в почках и крови. Установлена положительная взаимосвязь между концентрацией креатинина крови и уровнем гомоцистеина [18]. Проксимальные канальцы почек содержат такие ферментные системы метаболизма гомоцистеина, как система реметилического и транссульфирования [8]. Как отмечают исследователи, гипергомоцистеинемия сопровождается нарушением микроциркуляции и повреждением канальцевого аппарата почек [8]. Кроме того, избыток гомоцистеина запускает воспалительные и митогенные изменения клеток мезангия клубочков, тем самым способствуя развитию гломерулосклероза [8]. Нарастание концентрации гомоцистеина может свидетельствовать в том числе об усилении окислительных процессов и окислительного стресса, что может иметь важную роль в прогрессировании ССЗ при ХБП. В публикации О. Е. Ильичевой и соавт. продемонстрировано, что в когорте гемодиализных пациентов с уровнем гомоцистеина свыше 30 мкмоль/л заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) оказалась выше более чем в 3 раза [21]. В условиях гипергомоцистеинемии наблюдается снижение синтеза простагличина и подавление активности оксида азота [21]. Хронические эффекты гипергомоцистеинемии включают также активацию роста гладкомышечных клеток, в результате чего уменьшается синтез гликозаминогликанов и снижается эластичность сосудистой стенки [21]. Наряду с этим гипергомоцистеинемия вызывает дисбаланс в цитокиновом спектре крови, который приводит к цитотоксическому эффекту эндотелиоцитов.

Гомоцистеин и сердечно-сосудистый риск

Проспективные контролируемые исследования показали, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме является независимым фактором риска развития атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. В упомянутом исследовании сделан вывод о том, что уровень гомоцистеина в плазме выше у пациентов с ХБП и гипергомоцистеинемией способствует повышенному риску развития атеросклероза и ИБС у этих пациентов [15]. Так, недавние одномоментные исследования продемонстрировали положительную корреляцию между содержанием гомоцистеина в крови и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r = 0,311$; $p < 0,001$) [16]. Рядом исследований показано, что при повышении содержания гомоцистеина отмечается повреждение эндотелия сосудов и нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация [23]. Одновременно у пациентов с гипергомоцистеинемией наблюдается накопление атерогенных липопротеинов в мембранах клеток и межклеточном пространстве, уменьшение продукции гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосудов и активизации процессов пролиферации гладкомышечных клеток [24]. В конечном итоге гипергомоцистеинемия способствует развитию атеросклероза, свидетельством чего являются данные о повышенном уровне гомоцистеина у больных периферическим атеросклерозом и цереброваскулярными заболеваниями [22].

Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска ССЗ достоверно установлена еще в ходе FHS (Framingham Heart Study). Эта связь оказалась настолько важной, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза [25]. Исследование European Collaborative Study также выявило, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска ССЗ [26]. Существуют указания на значительную корреляцию между гипергомоцистеинемией и такими осложнениями ССЗ, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Ранее было показано, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска острого ИМ. Примерно у 5% лиц с наибольшими уровнями гомоцистеина относительный риск развития ИМ был в 3,1 раза выше, чем у остальных обследуемых групп [27]. В исследовании В. А. Люсова и соавт. (2007) изучена взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина и нарушений внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с ИМ [28]. Авторы проанализировали данные у 57 пациентов с ИМ после системного тромболиза. Гипергомоцистеинемия выявлена у 16 (28%) из них, при этом средний уровень гомоцистеина составил $21,55 \pm 10,26$ мкмоль/л [28]. Исследователями обнаружена достоверная корреляционная зависимость концентрации гомоцистеина от уровня общего холестерина и агрегационной способности тромбоцитов [28]. Была выявлена и склонность к торможению активности естественных антикоагулянтов у лиц с гипергомоцистеинемией [28]. В другом исследовании с включением 96 мужчин с коронарным атеросклерозом, уровень гомоцистеина в крови был повышенным у 84% пациентов [29]. Ассоциация гипергомоцистеинемии с острым ИМ изучалась также у иракских пациентов. Так, в исследовании S. O. Amen и S. T. Baban по типу «случай – контроль»

были включены 74 пациента с ИМ, а контрольную группу составили 74 здоровых лица, сопоставимых по возрасту и полу [30]. За гипергомоцистеинемией был принят уровень гомоцистеина выше 15 мкмоль/л. Результаты исследования показали более высокую распространенность гипергомоцистеинемии у пациентов с острым ИМ (68,9%), чем в контрольной группе (29,7%); $p < 0,0001$ [30]. При этом средний уровень общего гомоцистеина в плазме крови был значительно выше у пациентов с ИМ, чем в контрольной группе (22,8 против 15,1 мкмоль/л соответственно; $p < 0,0001$). В этом же исследовании, средний уровень общего гомоцистеина среди лиц мужского пола был примерно на 7 мкмоль/л выше, чем у пациентов женского пола [30].

Взаимосвязь между уровнем гомоцистеина плазмы крови и отдаленными результатами у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST изучена в исследовании J. Si *et al.* [31]. Так, авторы ретроспективно анализировали данные 419 пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST [31]. Пациенты были разделены на группы с высоким и низким уровнем гомоцистеина плазмы крови. Группа пациентов с высоким содержанием гомоцистеина характеризовалась большим числом мужчин (84,6% против 75,4%; $p = 0,018$) и более низкой распространенностью СД (20,2% против 35,5%; $p < 0,001$) по отношению к группе с низким содержанием гомоцистеина плазмы крови [31]. За период проведения терапии в группе с низким уровнем гомоцистеина было 7 фатальных случаев, а в группе с высоким содержанием гомоцистеина – 10 (3,3% против 4,8%; $p = 0,440$). Кроме того, в течение 35,8 (26,9–46,1) месяца наблюдения у 33 (16,2%) пациентов в группе с низким и 48 (24,2%) – в группе с высоким уровнем гомоцистеина наблюдались неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события [31]. Нужно сказать, что в этом исследовании у пожилых пациентов уровни гомоцистеина были в значительной степени связаны с отдаленными результатами (относительный риск [O] = 1,036, 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,011–1,062; $p = 0,005$) [31]. Что касается роли гомоцистеина у лиц с субклиническим атеросклерозом, то результаты проведенных исследований оказались неоднозначными. В исследовании S. Park *et al.* (2020) оценивалось влияние гомоцистеина на риск субклинического коронарного атеросклероза у лиц без клинических симптомов ССЗ [32]. Так, исследователи обследовали 3186 пациентов с бессимптомным течением ИБС, которые добровольно прошли компьютерную томографическую коронарную ангиографию [32]. Получено, что распространенность значительного стеноза коронарной артерии, а также любых атеросклеротических, кальцифицированных, смешанных и некальцинированных бляшек увеличивалась при использовании гомоцистеиновых тертилей ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод о том, что у бессимптомных пациентов гомоцистеин не связан с повышенным риском субклинического коронарного атеросклероза [32]. Ранее в исследовании О. Л. Белой и соавт. (2017) анализировались гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияние на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у пациентов со стабильными формами ИБС [33]. Так, в исследование были включены пациенты со стабильными формами ИБС ($n = 102$), разделенные на две

группы по половому признаку, и условно здоровые ($n = 40$). Установлено, что у мужчин, страдающих стабильными формами ИБС, средний уровень гомоцистеина был в 1,5 раза выше ($p = 0,01$), а содержание конечных метаболитов оксида азота на 12 % ниже ($p = 0,03$), чем у женщин [33]. Вместе с тем в этом исследовании выраженность эндотелиальной дисфункции преобладала именно в группе мужчин ($p < 0,05$) [33].

Эндотелиальная дисфункция – это ключевой компонент патогенеза ХБП, которая, в свою очередь, является одним из основных факторов риска развития других ССЗ и их осложнений [3]. Повреждение эндотелия, индуцированное гомоцистеином, сопровождается активацией зависимо от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [34]. В. В. Рябов и соавт. (2018) исследовали частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень сывороточного гомоцистеина с последующей оценкой их влияния на развитие острого коронарного синдрома при необструктивном коронарном атеросклерозе [10]. Как показали авторы, среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов равнялось 12,2 (10,8; 13,6) мкмоль/л, у мужчин – 12,4 (11,5; 13,6) и у женщин – 11,3 (9,5; 13,2). При этом гипергомоцистеинемия зарегистрирована у 8 (18 %) индивидов, а у лиц с гипергомоцистеинемией медиана уровня гомоцистеина составила 22,8 (17,2; 25,0) [10]. Также в этом исследовании достоверно более часто наблюдалось повышение высокочувствительного С-реактивного белка и чаще диагностировался острый ИМ [10]. В. И. Подзолков и соавт. (2018) исследовали прогностическую значимость гомоцистеина, эндотелина-1 и других маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью [35]. Выявлены достоверно более высокие средние концентрации гомоцистеина и эндотелина-1 у обследованных лиц с высоким риском, рассчитанным по шкале SCORE, чем в группе пациентов низкого риска [35]. Нарастание средних концентраций гомоцистеина с увеличением степени и длительности ССЗ, а также с присоединением таких факторов риска ХБП, как курение и ожирение, отображает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [35]. По данным отдельных работ, высокие уровни гомоцистеина крови положительно коррелируют не только с величиной диастолического, но и систолического АД [18]. Высокие уровни гомоцистеина крови были отмечены среди лиц с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. А. С. Клинкова и О. В. Каменская показали, что гипоксия периферических тканей на фоне дисфункции левого желудочка и гипергомоцистеинемии способствует увеличению шансов развития в отдаленные сроки после коронарного шунтирования переходящих нарушений церебрального кровообращения [36]. Исследователи при проведении регрессионного анализа выявили, что у больных ИБС с низким резервом микроциркуляторного русла и наличием СД 2-го типа увеличиваются шансы развития в отдаленный период после коронарного шунтирования хирургически значимых

стенозов артерий нижних конечностей (ОШ = 3,8; ДИ: 1,9–6,5; $p = 0,002$) [36]. Также выявлено, что низкая сократительная способность левого желудочка, увеличение уровня гомоцистеина более 15,5 мкмоль/л и значительно сниженная метаболическая активность периферических тканей в фазу постокклюзионной гиперемии (РТСrO₂ менее 120 %) увеличивают шансы развития в отдаленный период после коронарного шунтирования нарушений мозгового кровообращения (ОШ = 4,1; ДИ: 2,2–7,8; $p = 0,001$) [36].

Гомоцистеин и атеротромбоз

Наряду с эндотелиальной дисфункцией гипергомоцистеинемия ассоциирована с развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. В исследовании У. В. Харламовой и соавт. (2011) отмечено, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови оказывает повреждающее действие как на стенку сосудов, так и на систему свертывания крови: увеличивает экспрессию молекул адгезии, повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбина III и протеина С), стимулирует факторы свертывания V, X и XII [37]. Все эти эффекты создают условия для развития атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного образования тромбов [37]. Кроме того, в упомянутом одномоментном исследовании выявлено, что средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у лиц, получающих программный гемодиализ, были выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$) [37]. Установлено также, что гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска развития как атеросклероза, так и различных тромбоассоциированных осложнений [38, 39]. Т. М. Решетняк и соавт. (2019) оценивали роль гипергомоцистеинемии в качестве дополнительного фактора риска развития тромбоза при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) [40]. С этой целью было обследовано 125 больных: 51 пациент с СКВ, 25 больных с изолированным первичным АФС и 49 – с сочетанием СКВ и АФС. Гипергомоцистеинемия при этом выявлена у 82 (66 %) из 125 пациентов: у 30 (59 %) из 51 больных СКВ, у 33 (67 %) из 49 пациентов с сочетанием СКВ и АФС и у 19 (76 %) из 25 больных с первичным АФС [40]. Гипергомоцистеинемия достоверно чаще отмечалась у пациентов с дигитальными некрозами и дискоидной красной волчанкой. Причем гипергомоцистеинемия чаще выявлялась у пациентов с тромбозом церебральных артерий, артерий нижних конечностей, коронарных артерий, а также у пациентов с тромбозом нижней полой вены с синдромом Бадда – Киари [40]. Уровень гомоцистеина был выше у пациентов с артериальными тромбозами с посттромботическим периодом (ПТП) менее 2 мес ($22,9 \pm 7,0$ мкг/л), чем при ПТП более 2 лет ($16,6 \pm 3,7$ мкг/л) [40]. О. Ф. Сибирева и соавт. (2019) исследовали роль мутации гена *MTHFR*, а также уровня гомоцистеина в развитии и прогрессировании алкогольной нефропатии у больных хроническим алкоголизмом [41]. Следует отметить, что авторами не установлена связь полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с развитием гиперкоагуляционного синдрома и формированием ХБП у больных хроническим алкоголизмом, то есть наличие мутации в гене *MTHFR* не влияло на раз-

витие гипергомоцистеинемии и гиперкоагуляционного синдрома у больных хроническим алкоголизмом с алкогольной нефропатией [41]. Гипергомоцистеинемия оказывала повреждающее действие на эндотелий сосудов, что является дополнительным фактором риска развития тромботических осложнений у данной категории пациентов [41].

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях [42, 43]. У пациентов с тромбозом сосудистого доступа средний уровень гомоцистеина в сыворотке был достоверно выше, чем у пациентов без тромбоза ($p < 0,001$) [37]. Увеличение квартиля концентрации гомоцистеина в крови сопровождалось ростом частоты дисфункции сосудистого доступа ($p < 0,050$). При факторном анализе показана значимость гипергомоцистеинемии в развитии тромботических осложнений [37].

Заключение

Подводя итог изложенным выше данным, следует отметить, что гипергомоцистеинемия часто встречается при ХБП и рассматривается в качестве фактора риска и прогрессирования патологии почек. Кроме того, повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ХБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Все это свидетельствует о том, что оценка уровня гомоцистеина в плазме крови может быть полезной в стратификации нефрокардио- и цереброваскулярного риска при ХБП.

Список литературы / References

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
- Моисеев В. С., Мухин Н. А. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клиническая нефрология 2014; 2: 4–29.
Moiseev VC, Mukhin NA. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical Nephrology. 2014; 2: 4–29 (In Russ).
- Камышникова А. А., Ефремова О. А., Пивовар Р. С. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017; 5 (254): 13–21.
Kamyshnikova LA, Yefremova OA, Pivovarov RS. Features of cardiorenal relationships at patients with the chronic disease of kidney. The current state of the problem. Scientific Statements. Series Medicine. Pharmacy. 2017; 5(254): 13–21. (In Russ).
- Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7: 3: 619–624.
Skvortsov Yul, Korolkova AS. Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7: 3: 619–624. (In Russ).
- Протопопов А. А., Нестеренко О. В., Бородулин В. Б., Шевченко О. В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. Клиническая нефрология. 2013; 6: 33–36.
Protopopov AA, Nesterenko OV, Borodulin VB, Shevchenko OV. Hyperhomocysteinemia as a predictor of chronic pyelonephritis progression. Clinical Nephrology. 2013; 6: 33–36. (In Russ).
- Chmurzynska A, Seremak-Mroziewicz A, Malinowska AM, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women. Nutrition & Dietetics. 2020; 77: 3: 368–372. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12549>
- Медведев Д. В., Звягина В. И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. Кардиологический вестник. 2017; 1: 52–57.
Medvedev D. V., Zvyagina V. I. Molecular mechanisms of homocysteine's toxic action. Cardiological Bulletin. 2017; 1: 52–57. (In Russ).
- Смирнов А. В., Добронравов В. А., Голубев Р. В., и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. Нефрология. 2005; 9 (2): 48–52. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-2-48-52>
Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV, et al. Incidence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic renal disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2005; 9 (2): 48–52. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-2-48-52> (In Russ).
- Хрулев А. Е., Григорьева В. Н., Емельянова М. А., Хрулев С. Е. Первичная гипергомоцистеинемия как фактор риска сочетанного развития цереброваскулярной, почечной и онкологической патологии. Неврологический вестник. 2017; 2: 91–94.
Khrulev AE, Grigoryeva VN, Emelyanova MA, Khrulev SE. Primary hyperhomocysteinemia as a risk factor of associated development of cerebrovascular, renal and oncological pathology. Neurological Bulletin. 2017; 2: 91–94. (In Russ).
- Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Лугачева Ю. Г., и др. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при неструктурном коронарном атеросклерозе. Российский кардиологический журнал. 2018; (10): 33–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42>
Ryabov VV, Gomboeva SB, Lugacheva YD, et al. Unfavorable variants of folate metabolism genes in patients with acute coronary syndrome in non-obstructive coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2018; (10): 33–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42> (In Russ).
- Тульцева С. Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2008; 3: 1: 31–39.
Tulceva S. N. The significance of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of the ischemic thrombosis of retinal veins. 2008; 3: 1: 31–39. (In Russ).
- Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка фолатного статуса с использованием общего гомоцистеина у пациентов с гипертонической болезнью. Российский медицинский журнал. 2019; 25: 3: 158–165. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-158-165>
Zhloba AA, Subbotina TF. The evaluation of folate status using total homocysteine in hypertensive patients. Medical Journal of the Russian Federation. 2019; 25: 3: 158–165. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-158-165> (In Russ).
- Круглова М. П., Иванов А. В., Введенская О. Ю., Кубатиев А. А. Гипергомоцистеинемия и хроническая болезнь почек. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 4: 195–201.
Kruglova MP, Ivanov AV, Vvedenskaya OYu, Kubatiev AA. Hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease. Pathological physiology and experimental therapy. 2018; 4: 195–201. (In Russ).
- Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 4: 891–900.
- Cohen E, Margalit I, Shochat T, et al. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. Journal of Nephrology. 2019; 32: 5: 783–789. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00618-x>
- Bhawane A, Jat SL, Kalra OP, et al. Correlation of serum homocysteine levels with carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. Paripex-Indian Journal of Research. 2019; 8: 11. <https://doi.org/10.36106/paripex>
- Aren SK, Bhardwaj V. Association between chronic kidney disease and plasma homocysteine level—a hospital-based study. International Journal of Medical and Biomedical Studies. 2019; 3: 8: 37–139. <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v3i8.472>
- Zhang YM, Zhou XJ, Shi SF, et al. Homocysteine and IgA nephropathy: observational and Mendelian randomization analyses. Chinese Medical Journal. 2020; 133 (3): 277–284. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000613>
- Ma N, Xu N, Yin D, et al. Relationship between plasma total homocysteine and the severity of renal function in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 75 years. Medicine. 2020; 99: 27. C. e20737. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020737>
- Huang YC, Huang SC, Chung PS, Chen CH. Plasma Homocysteine and Glutathione Are Independently Associated with Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients with Renal Transplants. Transplantation proceedings. Elsevier. 2019; 51: 8: 2667–2670. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.053>
- Ильичева О. И., Харламова У. В., Нездоймина Н. Н., Шербак А. В. Гипергомоцистеинемия у больных хронической болезнью почек. Вестник ЮУрГУ. 2010; 24: 75–79.
Ilyicheva OI, Kharlamova UV, Nezdoymina NN, Scherbakov AV. Hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney disease. Bulletin of SUSU. 2010; 24: 75–79. (In Russ).
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New England journal of medicine. 1998; 338: 15: 1042–1050. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381507>
- Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Annual Review of Medicine. 1998; 49: 1: 31–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.31>
- Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clinical & Laboratory Haematology. 2000; 22: 3: 133–143. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2000.00301.x>
- Balint B, Jephumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. Biochimie. 2020; 173: 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.012>
- Karger AB, Steffen BT, Nomura SO, et al. Association between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the MESA cohort. Journal of the American Heart Association. 2020; 9: 3. C. e013934. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013934>
- Хубутия М. Ш., Шевченко О. П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004. С. 272.
Xhubutiy MSH, Shevchenko OP. Homocysteine in coronary heart disease and heart transplant. M.: Refarm, 2004. 272 s. (In Russ).
- Лусов В. А., Лебедева А. Ю., Михайлова К. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2007; (2): 41–46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2007-2-41-46>
Lusov VA, Lebedeva AYU, Mikhailova KV. Hyperhomocysteinemia, intravascular hemostasis disturbances, and clinical course of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2007; (2): 41–46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2007-2-41-46> (In Russ)
- Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Тихонов А. В., Цымбал С. Ю., Полонская Я. В., Семеева Е. В., Иванова М. В., Воевода М. И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. Российский кардиологический журнал. 2009; (2): 31–35. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35>

- Ragino YI, Chernyavsky AM, Tikhonov AV, et al. Blood lipid and non-lipid biomarkers in Novosibirsk men with coronary atherosclerosis. *Russian journal of cardiology*. 2009; (2): 31–35. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35> (In Russ).
30. Amen SO, Baban ST. Association of Hyperhomocysteinemia with Acute Myocardial Infarction in Iraqi Patients. *Eur Cardiol*. 2020; 15: e28. Published 2020 May 15. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.1.P05>
31. Si J, Li XW, Wang Y, et al. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (9): 1028–1036. <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000159>
32. Park S, Park GM, Ha J, et al. Homocysteine is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals. *Plos one*. 2020; 15: 4: e0231428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231428>
33. Белая О.А., Бондар К.Ю., Маркова Л.И., и др. Гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияния на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у больных стабильными формами ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 8: 705–712. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-705-712>
- Belaya OL, Bondar KYU, Markova LI, et al. Gender-specific differences of homocysteinemia and its influence on oxidative stress parameters and endothelial function in patients with stable forms of coronary heart disease. *Clinical Medicine*. 2017; 8: 705–712. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-705-712> (In Russ).
34. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 1997; 90: 1: 1–11.
35. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (4): 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
- Podzolkov VI, Bragina AE, Bragina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (4): 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13> (In Russ).
36. Климова А.С., Каменская О.В. Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8): 42–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-38-42>
- Klinkova AS, Kamenskaya OV. Microcirculatory reserves and tissue metabolism reactivity in various stage ischemic congestive heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (8): 42–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-38-42> (In Russ).
37. Харламова У.В., Ильичева О.Е., Нездольмина Н.Н., Щербак А.В. Гипергомоцистеинемия – нетрадиционный фактор риска тромботических осложнений при программном гемодиализе. *Лечебное дело*. 2011; 1: 61–64.
- Kharlamova UV, Ilyicheva OE, Nezdojmina NN, Sherbakov AV. Homocysteine – the Non-Conventional Risk Factor for Thrombotic Complications in Patients Treating by Hemodialysis. *Journal of General Medicine*. 2011; 1: 61–64. (In Russ).
38. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Сорокин А.В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014; 4: 63–66.
- Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Sorokin AV. Hyperhomocysteinemia: peripheral atherosclerosis and reconstructive surgery. *Kursk Scientific and Practical Bulletin 'Man and his health'*. 2014; 4:63–66. (In Russ).
39. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015; 8: 2: 211–219. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>
40. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Гипергомоцистеинемия – фактор риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме? *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019; 2: 37–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.2.0878>
- Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Nasonov EL. Is hyperhomocysteinemia a risk factor of thrombosis in antiphospholipid syndrome? *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2019; 2: 37–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.2.0878>. (In Russ).
41. Сибирева О.Ф., Жаворонков Т.В., Калюжина Е.В., Калужин В.В. Наследственные факторы риска внутрисосудистого свертывания крови и уровень гомоцистеина у больных хроническим алкоголизмом. *Наркология*. 2019; 3: 52–58. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.52-58>
- Sibireva OF, Zhavoronok TV, Kaluzhina EV, Kaluzhin VV. Hereditary risk factors for intravascular coagulation and homocysteine levels in patients with chronic alcoholism. *Narcology*. 2019; 3: 52–58. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.52-58>
42. Щербак С.Г., Сарана А.М., Макаренко С.В., Камилова Т.А., Максимов А.Г. Некоторые генетические особенности метаболизма гомоцистеина, фолатов и монооксида азота как факторы риска ишемической болезни сердца. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016; 1: 123–130.
- Sherbak SG, Sarana AM, Makarenko SV, Kamilova TA, Maximov AG. Some genetic peculiarities of metabolism of homocysteine, folate, and nitric oxide as risk factors of ischemic heart disease. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016; 1: 123–130. (In Russ)
43. Нецаева Г.И., Друк И.В., Лялюкова А.С., Кореннова О.Ю. Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет. *Лечащий врач*. 2017; 9: 58–65.
- Modern understanding of the clinical importance of hyperhomocysteinemia: emphasis on diabetes mellitus. *Attending Doctor Journal*. 2017; 9: 58–65. (In Russ).
44. Murphy D, Drawz PE. Blood Pressure Variability in CKD: Treatable or Hypertension's Homocysteine? 2019; 14 (2) 175–177. <https://doi.org/10.2215/CJN.14991218>
45. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 4: 1421. <https://doi.org/10.3390/ijms21041421>

Статья поступила / Received 01.03.23
Получена после рецензирования / Revised 06.03.23
Принята в печать / Accepted 10.03.23

Сведения об авторах

Муркамилов Илхом Торобекович, д.м.н., председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, доцент кафедры факультетской терапии¹, доцент кафедры терапии № 2⁴. E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8513-9279

Айтбаев Кубаныч Азенович, д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. лабораторией патологической физиологии². E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-4973-039X

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности³. E-mail: fomin_vic@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Муркамилова Жамила Абдилалимовна, заочный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело»⁴. E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7653-0433

Кудайбергенова Индира Орозобаевна, д.м.н., проф., ректор¹. E-mail: k_j_o2403@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3007-8127

Юсупов Фуркат Абдулахатович, д.м.н., проф., г. невролог Южного региона Киргизии, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета⁵. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0632-6653

Айдаров Зиябидин Абдирайимович, д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, декан лечебного факультета¹. E-mail: aydarov.kgma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2323-5702

¹ Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева», г. Бишкек, Кыргызская Республика

² Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Минздраве КР», г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика

⁵ Учреждение «Ошский государственный университет», г. Ош, Кыргызская Республика

Автор для переписки: Муркамилов Илхом Торобекович. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Гомоцистеин при хронической болезни почек: клинико-диагностические аспекты. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 23–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-23-29>.

About authors

Murkamilov Ilkhom T., DM Sci (habil.), chairman of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, associate professor at Dept of Faculty Therapy¹, associate professor at Dept of Therapy No. 2⁴. E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8513-9279

Aitbaev Kubanych A., DM Sci (habil.), professor, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Laboratory of Pathological Physiology². E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-4973-039X

Fomin Viktor V., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, head of Dept of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, vice-rector for Innovation and Clinical Activities³. E-mail: fomin_vic@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Murkamilova Zhamila A., post-graduate student of Dept of Therapy No. 2 specializing in General Medicine⁴. E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7653-0433

Kudaibergenova Indira O., DM Sci (habil.), professor, rector¹. E-mail: k_j_o2403@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3007-8127

Yusupov Furkat A., DM Sci (habil.), professor, chief neurologist of the Southern Region of Kyrgyzstan, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Dept of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of Faculty of Medicine⁵. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0632-6653

Aidarov Ziyabidin A., DM Sci (habil.), professor, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Dept of Public Health and Healthcare, dean of Faculty of Medicine¹. E-mail: aydarov.kgma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2323-5702

¹ Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

² Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

³ First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵ Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Corresponding author: Murkamilov Ilkhom T. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh. A., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Homocysteine in chronic kidney disease: Clinical diagnostic aspects. *Medical alphabet*. 2023; (4): 23–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-23-29>

Алгоритм отбора образцов для гено- и субтипирования вируса гепатита В с помощью панели моноклональных антител в иммуноферментном анализе

Л. В. Безуглова¹, А. А. Потапова², И. Г. Нетесова¹

¹АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Ранее была описана отечественная методика определения генотипов вируса гепатита В (ВГВ) и субтипов поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) в HBsAg-положительных образцах сыворотки крови с панелью моноклональных антител (МАТ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). В рутинной лабораторной практике результаты выявления HBsAg получают в единицах оптической плотности (ОП).

Цель работы. Описать алгоритм отбора образцов для иммуноферментного гено- и субтипирования ВГВ с панелью МАТ.

Материалы и методы. В работе исследовали 40 образцов сыворотки крови с положительными результатами определения HBsAg. Генотипы ВГВ и субтипы HBsAg устанавливали с помощью четырех различных конъюгатов МАТ с пероксидазой хрена по методике ИФА, описанной ранее.

Результаты и обсуждение. В образцах с ОП менее 2,0 о.е. и подтверждением наличия HBsAg после единственного подтверждающего исследования ($n = 19$) генотипы ВГВ / субтипы HBsAg не установлены. В образцах с ОП выше 2,0 о.е. и верификацией наличия антигена при стандартном режиме регистрации ($n = 15$) иммуноферментное гено- и субтипирование ВГВ оказалось эффективным в 27% случаев (4/15); для образцов с верификацией HBsAg, проведенной при вспомогательном измерении ($n = 6$), эффективность методики составила 100%. С помощью панели МАТ в ИФА изучены характеристики ВГВ 10 образцов с наличием HBsAg: генотип D ВГВ ($n = 10$), субтипы ayw2 ($n = 7$), ayw3 ($n = 3$).

Выводы. Для наиболее эффективного применения методики гено- и субтипирования ВГВ с помощью панели МАТ в ИФА следует использовать образцы HBsAg+ с ОП более 2,0 о.е. в скрининге и верификацией наличия антигена при вспомогательном режиме регистрации результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оптическая плотность, поверхностный антиген вируса гепатита В, вирус гепатита В, субтип, генотип, моноклональные антитела, иммуноферментный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sampling algorithm for geno- and subtyping of hepatitis B virus using panel of monoclonal antibodies in enzyme immunoassay

L. V. Bezuglova¹, A. A. Potapova², I. G. Netesova¹

¹Vector-Best Co., Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Previously, a domestic method for determining hepatitis B virus (HBV) genotypes and HBV surface antigen (HBsAg) subtypes in HBsAg-positive blood serum samples with a Monoclonal Antibody Panel (MAB) by enzyme immunoassay (ELISA) was described. In routine laboratory practice, HBsAg detection results are obtained in units of optical density (OD).

Purpose. To describe the sampling algorithm for ELISA geno- and subtyping of HBV with the MAB Panel.

Materials and methods. We studied 40 blood serum samples with positive results of HBsAg determination. HBV genotypes and HBsAg subtypes were determined using four different MAB conjugates with horseradish peroxidase using the ELISA method described previously.

Results. In samples with OD less than 2.0 o.u. and confirmation of HBsAg after a single confirmatory study ($n = 19$) HBV genotypes / HBsAg subtypes not established. In samples with an OD above 2.0 o.u. and verification of the presence of the antigen in the standard mode of registration ($n = 15$), immunoenzymatic geno- and subtyping of HBV was effective in 27% of cases (4/15); for samples with HBsAg verification carried out in an auxiliary measurement ($n = 6$) the effectiveness of the technique was 100%. Using the MAB panel in ELISA, the characteristics of HBV in 10 samples with the presence of HBsAg were studied: HBV genotype D ($n = 10$), subtypes ayw2 ($n = 7$), ayw3 ($n = 3$).

Conclusions. For the most effective application of the HBV geno- and subtyping technique using the MAB Panel in ELISA, HBsAg+ samples with OD signals of more than 2.0 o.u. in screening and verification of the presence of an antigen in the auxiliary mode of registration of results should be used.

KEYWORDS: optical density, hepatitis B virus surface antigen, hepatitis B virus, subtype, genotype, monoclonal antibodies, enzyme-linked immunosorbent assay.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность установления генотипа вируса гепатита В (ВГВ) и субтипа поверхностного белка ВГВ (HBsAg) определяется рядом индивидуальных факторов (прогноз тяжести течения заболевания, исхода терапии и др.). На основании филогенетического анализа ВГВ подразделяют на десять генотипов, распространенных в различных географических регионах мира и отличающихся друг от друга по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8% [1–3].

Различия в аминокислотной последовательности HBsAg позволяют разделить все изоляты вируса на девять антигенных субтипов: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq– [4, 5]. «Золотым стандартом» генотипирования ВГВ является прямое секвенирование нуклеотидной последовательности полного генома вируса [6] с последующим филогенетическим анализом. Недавно была описана отечественная методика определения субтипа HBsAg и ассоциированного

с ним генотипа ВГВ в образцах сыворотки крови пациентов с наличием HBsAg с помощью панели МАТ методом ИФА [7, 8]. Условием серодиагностики с использованием данного теста является концентрация HBsAg в сыворотке крови более 100 МЕ/мл. В рутинной лабораторной практике, как правило, определяют оптическую плотность (ОП) пробы в оптических единицах (о.е.); количественный тест для определения концентрации антигена не имеет широкого применения. Образцы с положительными результатами скрининга этого маркера ГВ подлежат дополнительному исследованию в подтверждающих тестах, основанных на конкурентном ИФА с использованием реакции нейтрализации специфическими антителами к HBsAg [9]. Для определения границ применимости метода иммуноферментного генотипирования важным является его апробирование на биологическом материале массового скрининга, который характеризуется чрезвычайным разнообразием (по группам пациентов, ОП образцов в ИФА и другим параметрам).

Цель данной работы: описать алгоритм отбора образцов для иммуноферментного гено- и субтипирования ВГВ с помощью панели МАТ в ИФА.

Материалы и методы

В работе исследовали 40 образцов сыворотки крови пациентов различных лечебно-профилактических организаций Москвы (кроме наркологических диспансеров) с положительными результатами определения HBsAg, полученными при проведении ИФА с использованием набора реагентов «Вектогеп В-HBs-антиген-авто» (АО «Вектор-Бест», Россия). Наличие этого серологического маркера ГВ в исследуемых пробах верифицировали с помощью набора «Вектогеп В-HBs-антиген-подтверждающий тест» (АО «Вектор-Бест», Россия), в котором параллельно проводятся прямой и конкурентный ИФА. Согласно инструкции по применению этого теста при стандартном режиме регистрации данных анализа образец считали положительным, если значение ОП в конкурентном анализе за счет используемых в нем нейтрализующих антител к HBsAg снижено не менее чем на 50 % по сравнению с ОП, полученной в прямом ИФА.

Определение субтипов HBsAg и ассоциированных с ними генотипов ВГВ проводили с помощью четырех различных конъюгатов МАТ с пероксидазой хрена по методике ИФА, описанной ранее [7]. Некоторые пробы не разводили отрицательным контрольным образцом (ОКО), поскольку

в алгоритме иммуноферментного суб- и генотипирования ВГВ представлена возможность исследования неразведенных образцов сыворотки крови. Сравнение частот определения субтипов HBsAg и генотипов ВГВ в разных группах проведено по критерию хи-квадрат Пирсона.

Внутрилабораторный контроль (ВЛК) качества проводили с использованием образца ВЛК-HBsAg (АО «Вектор-Бест», Россия). Для построения контрольной карты использован показатель коэффициента позитивности (КП), который вычисляли как отношение ОП контрольного материала ВЛК-HBsAg к критическому значению ОП.

Результаты и обсуждение

Внутрилабораторный контроль качества

В период исследования контрольные карты ВЛК-HBsAg характеризовались средним значением КП ВЛК-HBsAg, равным 3,33; средним квадратичным отклонением 0,326; коэффициентом вариации (CV) 10,2 %, что приемлемо для ИФА [10] и свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Результаты подтверждающего исследования на HBsAg

При исследовании образцов с использованием набора реагентов «Вектогеп В-HBs-антиген-подтверждающий тест» и регистрации результатов в стандартном режиме наличие HBsAg было верифицировано в 19 образцах сыворотки крови пациентов (группы 1, 2) со значениями ОП менее 2 о.е., полученными в прямом ИФА, и подавлением сигнала ОП более 50 % в конкурентном ИФА. При анализе 21 пробы с более высоким уровнем ОП в прямом ИФА подтверждающего теста наличие данного маркера ГВ было подтверждено при стандартном режиме регистрации в 15 случаях (группа 3), а для шести образцов сыворотки (группа 4) верификация была успешно проведена по результатам вспомогательного измерения ОП до внесения стоп-реагента согласно инструкции к данному набору. При расчете соотношения значений ОП проб, полученных в прямом (П) и в конкурентном (К) ИФА, величина П/К составила более 2,0, что интерпретируется как наличие HBsAg (табл. 1).

Генотипы ВГВ/ субтипы HBsAg

В пробах групп 1 ($n = 13$) и 2 ($n = 6$), исследованных при иммуноферментном генотипировании без разведения, генотип ВГВ / субтип HBsAg не удалось установить.

В связи с тем, что в методике иммуноферментного гено- и субтипирования ВГВ указана возможность исследовать

Таблица 1
Результаты верификации наличия HBsAg в 40 образцах сыворотки крови пациентов

№ группы	Скрининг	Подтверждающий тест			
		ИФА прямой		ИФА конкурентный,	Подавление ¹ сигнала, %, средн. (95% ДИ)
	ОП _{средн.} , о.е. (95% ДИ)	Критерий	ОП _{средн.} , о.е. (95% ДИ)	ОП _{средн.} , о.е. (95% ДИ)	
1. ($n = 13$)	0,562 (от 0,375 до 0,749)	Менее 0,6 о.е.	0,260 (от 0,188 до 0,332)	0,068 (0,061–0,075)	100,5% (от 95,0 до 105,9)
2. ($n = 6$)	1,400 (от 0,839 до 1,960)	От 0,6 до 2,0 о.е.	1,437 (от 0,958 до 1,917)	0,073 (от 0,060 до 0,085)	98,8% (от 96,6 до 101,0)
3. ($n = 15$)	2,726 (от 2,271 до 3,181)	Более 2,0 о.е.	3,538 (от 3,330 до 3,746)	0,316 (от 0,120 до 0,512)	92,0% (от 86,3 до 97,6)
4. ($n = 6$)	3,333 (от 2,676 до 3,991)	Более 2,0 о.е.	При стандартной регистрации данных подтверждения нет		
		Вспомогательное измерение ²	1,137 ² (от 0,950 до 1,325)	0,298 ² (от 0,188 до 0,407)	ПО = 4,8 ^{2,3} (от 2,4 до 7,3)

Примечание: ¹ – % подавления = $\frac{(\text{ОП}_{\text{прям}} - \text{ОП}_{\text{конк}})}{(\text{ОП}_{\text{прям}} - \text{ОП}_{\text{ср К}})} \times 100\%$ согласно инструкции изготовителя; ² – до внесения стоп-реагента; ³ – позитивность образца (ПО) = $\frac{\text{ОП}_{\text{прям}}(\text{П})}{\text{ОП}_{\text{конк}}(\text{К})}$ согласно инструкции изготовителя.

Таблица 2
Результаты иммуноферментного генотипирования ВГВ/ субтипирования HBsAg образцов группы 3

№	Вектоген В-HBs-антиген-подтверждающий тест			Методика субтипирования HBsAg / генотипирования ВГВ [7], результаты представлены в ОП					
	ОП _{прям.}	ОП _{конк.}	Процент подавления	SM	E1	H2	D4	Субтип HBsAg	Генотип ВГВ
				ОП _{крит.} = 0,105	ОП _{крит.} = 0,105	ОП _{крит.} = 0,101	ОП _{крит.} = 0,108		
N = 11, в методике [7] исследованы без разведения									
1	3,660	0,096	100,00	–	–	–	–	–	–
2	3,580	0,043	80,40	–	–	–	–	–	–
3	3,680	0,797	80,44	–	–	–	–	–	–
4	2,290	0,047	102,30	–	–	–	–	–	–
5	3,890	0,466	90,20	0,282	0,330	0,492	0,022	ayw2	D
6	2,890	0,064	101,30	–	–	–	–	–	–
7	3,670	0,117	99,40	–	–	–	–	–	–
8	3,650	0,065	94,30	–	–	–	–	–	–
9	3,830	0,079	99,70	0,137	0,177	0,302	0,079	ayw2	D
10	3,630	0,410	90,40	0,260	0,433	0,979	0,139	ayw2	D
11	3,680	0,920	76,40	–	–	–	–	–	–
N = 4, в методике [7] исследованы в разведении в 10 раз									
12	3,630	0,220	97,10	–	–	–	–	–	–
13	3,690	0,079	100,50	–	–	–	–	–	–
14	3,550	1,280	65,80	0,254	0,314	0,342	0,018	ayw2	D
15	3,750	0,057	101,10	–	–	–	–	–	–

дования образцов без разведения, большая часть образцов с ОП более 2,0 о.е. по результатам прямого ИФА – подтверждающего теста, была исследована без разведения, а часть – с разведением в отрицательном контрольном образце, предусмотренном методикой. В пробах группы 3 получены результаты, представленные в табл. 2.

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что только в 3 (27,3 %) из 11 проб, исследованных при иммуноферментном гено- и субтипировании без разведения, количество HBsAg было достаточным для определения генотипа вируса гепатита В и субтипа HBsAg. Во всех пробах определены генотип D ВГВ и субтип HBsAg ayw2. Только в одной (25 %) пробе из четырех, разведенных в 10 раз согласно методике [7], определен генотип ВГВ D и субтип HBsAg ayw2 (табл. 2).

В пробах группы 4 получены результаты, представленные в таблице 3.

Во всех пробах группы 4, исследованных без разведения (n = 5), определены генотип D ВГВ и субтипы поверхностного антигена: ayw3 (2 образца), ayw2 (3 образца). Частоты определения субтипов HBsAg / генотипов ВГВ в образцах групп 3 (27 %, или 3/11) и 4 (100 %, или 5/5), исследованных в методике с МАТ [7] по единому протоколу (без разведения), но имеющие характерные отличия

при верификации наличия антигена (стандартный режим регистрации или вспомогательное измерение до стоп-реакта), достоверно различаются (p = 0,008).

Кроме того, установлен генотип ВГВ и субтип HBsAg в разведенной в 10 раз пробе с наличием антигена, подтвержденным при вспомогательном измерении (без стоп-реакта). В данной пробе результаты реакций с конъюгатами МАТ соответствовали генотипу D ВГВ, субтипу HBsAg ayw3.

Таким образом, в группе образцов с ОП выше 2,0 о.е., наличие HBsAg в которых было подтверждено при стандартном режиме регистрации ОП, генотипы ВГВ / субтипы HBsAg были установлены в 25 % (1/4) – 27 % (4/11) случаев при исследовании неразведенных (n = 11) или разведенных (n = 4) образцов. При этом иммуноферментное гено- и субтипирование ВГВ было результативным для всех образцов (6/6), в которых наличие антигена было верифицировано с помощью вспомогательного измерения, независимо от того, были они исследованы в методике [7] в разведении (n = 5) или без (n = 1). Следовательно, для наиболее эффективного гено- и субтипирования ВГВ с помощью панели МАТ следует отбирать образцы с ОП более 2,0 о.е., в которых наличие антигена верифицировано с помощью вспомогательного измерения.

Таблица 3
Результаты иммуноферментного генотипирования ВГВ/ субтипирования HBsAg образцов группы 4

№	Вектоген В-HBs-антиген-подтверждающий тест			Методика субтипирования HBsAg / генотипирования ВГВ [7], результаты представлены в ОП				Субтип HBsAg	Генотип ВГВ
	Результаты вспомогательного измерения ¹			SM ОП _{крит.} = 0,105	E1 ОП _{крит.} = 0,105	H2 ОП _{крит.} = 0,101	D4 ОП _{крит.} = 0,108		
	ОП _{прям.} ¹	ОП _{конк.} ¹	ПО ^{1,2}						
N = 5, в методике [7] исследованы без разведения									
1	1,230	0,495	2,48	0,895	1,220	0,018	0,012	ayw3	D
2	1,500	0,243	6,17	0,211	0,216	0,010	0,011	ayw3	D
3	0,915	0,201	4,55	1,500	1,700	3,380	0,769	ayw2	D
4	0,859	0,361	2,38	1,450	1,590	3,240	0,515	ayw2	D
5	1,220	0,117	10,4	0,447	0,551	0,983	0,021	ayw2	D

Примечание: ¹ – вспомогательное измерение до внесения стоп-реакта; ² – позитивность образца (ПО) = $\frac{\text{ОП}_{\text{прям.}}(\text{П})}{\text{ОП}_{\text{конк.}}(\text{К})}$ согласно инструкции изготовителя.

Чтобы оценить долю HBsAg-положительных образцов, в которых возможно установить гено- и субтип ВГВ с применением данной методики, обратимся к ранее опубликованным данным большой скрининговой лаборатории, которая в 2016 году обследовала на наличие HBsAg образцы сыворотки крови 1169 230 пациентов. Доля положительных результатов после проведения подтверждающих исследований составила 1,21 % от всех исследованных проб [11]. Подтверждение наличия HBsAg в них было проведено: 1) после единственного подтверждающего исследования при стандартном измерении ОП – 52,29%; 2) с помощью вспомогательного измерения – 21,10%; 3) после дополнительного исследования разведенных в 100 и более раз проб – 24,95 % от всех (100 %) HBsAg-положительных проб [11]. Следовательно, методика иммуноферментного гено- и субтипирования ВГВ может быть эффективна для 21,10 % проб с верифицированным с помощью вспомогательного измерения наличием антигена (подобно шести образцам, изученным в текущей работе) и еще для 24,95 % положительных проб, в которых наличие HBsAg возможно подтвердить только при дополнительном разведении проб и в которых соответственно концентрация антигена еще выше (в текущей работе такие образцы не были исследованы). В сумме эту долю можно оценить как 46 % позитивных по HBsAg проб, поступающих для проведения серологических исследований в клинико-диагностические лаборатории, проводящие, подобно данной [11], скрининговые и подтверждающие исследования на HBsAg.

В нашем исследовании с помощью МАТ валидные результаты иммуноферментного гено- и субтипирования ВГВ были получены для 10 HBsAg-положительных образцов сыворотки крови. Во всех (10/10) случаях были установлены генотип D ВГВ, субтипы HBsAg ауw2 (7/10), ауw3 (3/10). Представленные результаты, полученные с помощью МАТ в ИФА, хорошо согласуются с данными молекулярной эпидемиологии о преобладании на территории РФ генотипа D [12–14] и субтипов ауw2, ауw3 [14, 15].

Полученные нами результаты расширяют диагностические границы определения генотипа ВГВ / субтипа HBsAg. В целом относительно простая методика ИФА может быть использована как альтернатива дорогостоящим молекулярно-биологическим методам и способствовать оперативному получению информации как об отдельном пациенте, так и о распределении генотипов ВГВ / субтипов HBsAg в различных субъектах Российской Федерации.

Выводы

Для наиболее эффективного применения методики гено- и субтипирования ВГВ с помощью панели МАТ в ИФА следует использовать образцы с ОП более 2,0 о.е. и верификацией наличия антигена при вспомогательном режиме регистрации результатов.

Список литературы / References

1. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2014; 57 (3–4): 141–150. <https://doi.org/10.1159/000360947>
2. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015; 5 (5): a021436. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021436>
3. Liu Z, Zhang Y, Xu M, Li X, Zhang Z. Distribution of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (50): e27941. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027941>
4. Couroucé-Pauty A.M., Plançon A., Soulier J.P. Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sanguinis*. 1983; 44 (4): 197–211. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1983.tb01885.x>
5. Magnus L.O., Norder H. Subtypes, Genotypes and Molecular Epidemiology of the Hepatitis B Virus as Reflected by Sequence Variability of the S-Genes. *Intervirology*. 1995; 38: 24–34. <https://doi.org/10.1159/000150411>
6. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20 (3): 426–39. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-07>
7. Безуглова Л.В., Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Мосина Я.Д., Порываева В.А., Агафонова О.А., Могилин А.К., Нетесов С.В., Нетесова И.Г. Результаты испытаний реagenтов для иммуноферментного определения субтипа HBsAg и генотипа вируса гепатита В в образцах плазмы крови человека. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020; 38 (4): 188–195. <https://doi.org/10.17116/molgen2020380411884>
8. Безуглова Л.В., Исаева О.В., Карлсен А.А., Илченко А.Ю., Селенцова С.С., Сарыглар А.А., Порываева В.А., Мосина Я.Д., Агафонова О.А., Могилин А.К., Корежан К.К., Михайлов М.И., Нетесов С.В., Нетесова И.Г. Генотипы вируса гепатита В у пациентов с гепатитом D, определенные с помощью панели моноклональных антител собственной разработки. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022; 40 (2): 43–50. <https://doi.org/10.17116/molgen20224002143>
9. Безуглова Л.В., Исаева О.В., Карлсен А.А., Илченко А.Ю., Селенцова С.С., Сарыглар А.А., Порываева В.А., Мосина Я.Д., Агафонова О.А., Могилин А.К., Корежан К.К., Михайлов М.И., Нетесов С.В., Нетесова И.Г. Hepatitis B virus genotypes in patients with hepatitis D, determined using a panel of monoclonal antibodies of our own design. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2022; 40 (2): 43–50. <https://doi.org/10.17116/molgen20224002143>
10. О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) в сыворотке крови человека. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 322 от 21 октября 2002 года. Ссылка активна на 13.07.22. <https://docs.cntd.ru/document/901832500>
11. On the use of enzyme immunoassay test systems in healthcare practice to detect hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) in human blood serum. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 322 dated October 21, 2002. The link is active on 07/13/22. <https://docs.cntd.ru/document/901832500>
12. Нетесова И.Г., Ярославцева О.А., Цой Л.В., Жуков В.А., Нетесов С.В. Результаты участия 360 лабораторий России в Программе внешней оценки качества исследований HBsAg. *Клин. Лаб. Диагн.* 2007; 3: 47–49.
13. Netesova I.G., Yaroslavtseva O.A., Tsou L.V., Zhukov V.A., Netesov S.V. Results of the participation of 360 laboratories in Russia in the Program for external quality assessment of HBsAg research. *Clin. Lab. Diagn.* 2007; 3: 47–49.
14. Шульгина М.М., Ермолаева М.И., Ефремова Е.В., Потапова А.А. Проблемы массового скрининга HBsAg и пути их решения. *Медицинский алфавит*. 2018; 1 (5): 26–30.
15. Shulgina M.M., Ermolaeva M.I., Efremova E.V., Potapova A.A. Problems of mass screening of HBsAg and ways to solve them. *Medical Alphabet*. 2018; 1 (5): 26–30.
16. Tallo T, Tetanova V, Primagi L, Schmidt J, Katarina O, Michailov M, et al. D2: Major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. *J General Virology*. 2008; 89: 1829–1839. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83660-0>
17. Olinger CM, Lazoukaya NV, Eremin VF, Muller CP. Multiple genotypes and subtypes of hepatitis B and C viruses in Belarus: similarities with Russia and western European influences. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14 (6): 575–581. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01988.x>
18. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Нorder H. и др. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015; 1: 28–35. <https://doi.org/10.1303/0589141681501005X>
19. Manuylov V.A., Osipova L.P., Netesova I.G., Chub E.V., Bezuglova L.V., Norder H, et al. population of Siberia. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2015; 1: 28–35. <https://doi.org/10.1303/0589141681501005X>
20. Сероварианты HBsAg и эволюция тестов для его выявления. <https://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/3e9f/mosovich-la-serovariants-hbsag-22-okt-2015-khmao.pdf>. Ссылка активна на 13.07.2022.
21. Serovariants of HBsAg and the evolution of tests for its detection. <https://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/3e9f/mosovich-la-serovariants-hbsag-22-okt-2015-khmao.pdf>. The link is active on 07/13/2022.

Статья поступила / Received 29.09.22

Получена после рецензирования / Revised 12.10.22

Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Безуглова Людмила Вячеславовна, нач. отделения ИФА гепатита В¹.
E-mail: bezuglova@vector-best.ru. ORCID: 0000-0001-9527-8870

Потапова Александра Анатольевна, д.б.н., доцент кафедры биологии им. академика В.Н. Ярыгина². E-mail: aapotapova@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-7441-2559

Нетесова Ирина Григорьевна, к.б.н., научный консультант отделения ИФА гепатита В¹. E-mail: irina_netesova@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-1953-5123

¹АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Безуглова Людмила Вячеславовна.
E-mail: bezuglova@vector-best.ru

Для цитирования: Безуглова Л.В., Потапова А.А., Нетесова И.Г. Алгоритм отбора образцов для гено- и субтипирования вируса гепатита В с помощью панели моноклональных антител в иммуноферментном анализе. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-30-33>.

About authors

Bezuglova Lyudmila V., chief of IFA of Hepatitis B Dept¹.
E-mail: bezuglova@vector-best.ru. ORCID: 0000-0001-9527-8870

Potapova Aleksandra A., DBio Sci (habil), associate professor at Dept of Biology n.a. academician V.N. Yarygin². E-mail: aapotapova@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-7441-2559

Netesova Irina G., PhD Bio, scientific consultant at IFA of Hepatitis B Dept¹.
E-mail: irina_netesova@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-1953-5123

¹Vector-Best Co., Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Bezuglova Lyudmila V. E-mail: bezuglova@vector-best.ru.

For citation: Bezuglova L.V., Potapova A.A., Netesova I.G. Sampling algorithm for geno- and subtyping of hepatitis B virus using panel of monoclonal antibodies in enzyme immunoassay. *Medical alphabet*. 2023; (4): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-30-33>.

Гормональные предикторы болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Л. Б. Дрыгина

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова»
МЧС России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ведущее место в структуре соматической патологии ликвидаторов занимают болезни системы кровообращения. Ожирение, признаки астенизации, вегетососудистых расстройств, которые выявлялись при многочисленных исследованиях, позволяют предположить наличие гипогонадизма у этой категории пострадавших. Дефицит половых гормонов рассматривается в качестве важного звена формирования неинфекционных заболеваний, что и определило актуальность исследования.

Цель. Провести ретроспективную оценку изменения гормональных показателей эндокринной оси «гипофиз – половые гормоны» и оценить влияние частичного андрогенного дефицита на формирование болезней системы кровообращения в динамике обследования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Материалы и метод. Гормональные показатели гипоталамико-гипофизарно-гонадной эндокринной оси исследовались методом иммунохимического анализа у 1065 мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1987 годах, объединенных в группы в зависимости от периода обследования с 1994 по 2019 год, и в контрольных группах. Средний возраст пациентов при въезде в чернобыльскую зону был 33,6 (0,8) года.

Результаты. Через 7 лет после аварии у ликвидаторов в 13,1% случаев выявляется дефицит половых гормонов, к 33 годам наблюдения доля таких пациентов увеличивается в 4,6 раза. Дефицит половых гормонов через 7 лет после аварии выявлен у мужчин относительно молодого возраста, корреляционной зависимости уровня тестостерона от концентрации гонадотропинов и пролактина не установлено. Достоверное по отношению к группе контроля повышение пролактина у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС сохраняется в течение 12 лет после аварии. Через 30–33 года после аварии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС значимы возрастные изменения гормональных показателей, среди которых основной – частичный андрогенный дефицит.

Выводы. Выявляемый стойкий дисбаланс гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной эндокринной оси на момент 1994–1998 годов способствовал клинической манифестации болезней системы кровообращения у ликвидаторов – мужчин среднего возраста, клиническая симптоматика, с другой стороны, усугубляла разноплановые сдвиги в функционировании этой эндокринной оси регуляции. В более поздний период наблюдения к 30–33 годам после аварии снижение уровня андрогенов сопровождалось стойким ростом болезней системы кровообращения у ликвидаторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезни системы кровообращения, частичный андрогенный дефицит, тестостерон, индекс тестостерон/эстрадиол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hormonal predictors of circulatory diseases in liquidators of Chernobyl accident consequences

L. B. Drygina

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Diseases of the circulatory system occupy a leading place in the structure of somatic pathology of liquidators. Obesity, signs of asthenization, vegetal vascular disorders, which were detected in numerous studies, suggest the presence of hypogonadism in this category of victims. Sex hormone deficiency is considered an important link in the formation of non-communicable diseases, which determined the relevance of the study.

The goal. To carry out a retrospective assessment of the change in the hormonal indicators of the endocrine axis of hypophysis-sex hormones and to assess the effect of partial androgen deficiency on the formation of circulatory diseases in the dynamics of the examination in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident.

Materials and methods. Hormonal indicators of the pituitary-gonadal endocrine axis were investigated by immunochemical analysis in 1065 men involved in the aftermath of the Chernobyl accident in 1986–1987, combined into groups depending on the period of examination from 1994 to 2019 and in control groups. The average age of patients entering the Chernobyl zone was 33.6 (0.8) years.

Results. Seven years after the accident, liquidators in 13.1% cases show a shortage of sex hormones, by 33 years of follow-up, the proportion of such patients increases by 4.6 times. Sex hormone deficiency 7 years after the accident was revealed in men of relatively young age, the correlation of testosterone levels with the concentration of gonadotropins and prolactin has not been established. The increase in prolactin in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, reliable in relation to the control group, remains for 12 years after the accident. 30–33 years after the accident, participants in the elimination of the consequences of the Chernobyl accident have significant age-related changes in hormonal indicators, among which the main is partial androgen deficiency.

Conclusions. The persistent imbalance of hormones of the pituitary-gonadal endocrine axis at the time of 1994–1998 contributed to the clinical manifestation of circulatory diseases in liquidators – middle-aged men, clinical symptoms, on the other hand, aggravated diverse shifts in the functioning of this endocrine axis of regulation. In the later period of observation by 30–33 years after the accident, a decrease in androgen levels was accompanied by a steady increase in circulatory diseases in liquidators.

KEYWORDS: circulatory system diseases, partial androgen deficiency, testosterone, testosterone/estradiol index.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Анализ заболеваемости у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА) в динамике наблюдения начиная с 1986 года свидетельствовал о лидирующей роли патологии сердечно-сосудистой системы, которая диагностировалась в более чем 50% случаев [9, 11]. Новыми обобщенными результатами исследования Национального радиационно-эпидемиологического регистра по оценке риска заболеваемости и смертности среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, опубликованными в 2021 году, на эпидемиологическом уровне доказано существование статистически значимых радиационных рисков в данной когорте пострадавших только для единственного класса соматических болезней – болезней системы кровообращения (БСК) [14].

Три десятилетия сотрудники Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России (ВЦЭРМ) осуществляют мониторинг состояния здоровья ЛПА. Характерным для этой когорты пациентов – мужчин является выявление соматической патологии в относительно молодом возрасте и ее коморбидность начиная с 10 лет после аварии [11]. Наличие ожирения, признаков астенизации, вегетососудистых расстройств, которые установлены при многочисленных исследованиях, позволяет предположить у них дефицит половых гормонов, который является важным звеном формирования неинфекционных заболеваний.

В последней четверти XX века появился новый медицинский термин «частичный возрастной андрогенный дефицит» (partial androgen deficiency of aging men, PADAM), который связан со снижением содержания циркулирующего в крови тестостерона у мужчин относительно молодого возраста [12]. В группе пациентов с PADAM отмечается снижение либидо и эректильная дисфункция [13]. При PADAM у мужчин часто формируется висцеральное ожирение, нарушение липидного состава крови, инсулинорезистентность, снижение мышечной массы, уменьшение минеральной плотности костной ткани. На фоне метаболических изменений повышается риск развития атеросклероза, снижения минеральной плотности кости, сахарного диабета 2-го типа. Рядом авторов показана прямая связь между приведенной симптоматикой и снижением уровня тестостерона в крови [16]. Дефицит половых гормонов приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [17]. В обзорах В. В. Кашталапа (2016) и М. В. Зыкова (2018) убедительно показано, что андрогенный дефицит и развитие сердечно-сосудистых заболеваний являются взаимосвязанными процессами у мужчин [6, 8].

Цель исследования: провести ретроспективную оценку изменения гормональных показателей эндокринной оси «гипофиз – половые гормоны» и оценить влияние частичного андрогенного дефицита на формирование болезней системы кровообращения в динамике обследования ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Материалы и методы

Гормональные показатели гипофизарно-гонадной эндокринной оси изучались методом сплошной выборки у 1065 мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии

Таблица 1
Основные группы участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС

Группа	Период наблюдения, год	Количество (n), абс.
1	1994	570
2	1995	295
3	1998	85
4	2011	50
5	2019	65

на ЧАЭС в 1986–1987 годах, объединенных в группы в зависимости от периода обследования (табл. 1).

Через 8–12 лет после катастрофы обследовано 950 ЛПА, через 25–33 года – 115 человек. ЛПА 1–5 групп составили основные группы исследования, их средний возраст при въезде в чернобыльскую зону был 33,6 (0,8) года.

Контрольные группы составили мужчины аналогичного основным группам возраста, жители Санкт-Петербурга, которые не имели контакта с радиацией или другими профессиональными вредностями и находились на обследовании в клинике № 1 и клинике № 2 ВЦЭРМ.

Гормональные показатели у пациентов основных и контрольных групп определялись методом иммунохимического анализа. На период наблюдения 1994–1998 годов для определения лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл) были использованы иммуноферментные тест-системы cobasCore (Roche, Швейцария), тестостерона общего (То) «АлкорБио» (Россия), эстрадиола (E_2) Cortez (США) и оборудование фирмы BioMeruex (Франция). На период наблюдения 2011–2019 годов – хемилюминесцентные тест-системы и автоматический анализатор Immulite 2000 (США–Германия). Тестостерон свободный (Тсв) определяли с помощью тест-систем DRG (Германия). Правильность определения гормональных показателей проверялась по анализу проб независимого контрольного материала и участия в международных программах (Randox International Quality Assessment Scheme, RIQAS, Великобритания и BioRad, США).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 4.5, Statistica 6.1 (лицензия ВЦЭРМ до 31.12.2037) и Statistica 10.0. Для сравнения средних значений и медиан непрерывных показателей в двух группах наблюдения применяли дисперсионный анализ Фишера и ранговый критерий Манна – Уитни. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$ (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью Т-критерия Вилкоксона – Коновалова и U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлены результаты определения основных гормональных показателей гипофизарно-гонадной эндокринной оси у ЛПА при из динамическом наблюдении за 1994–1998 годы.

Показано достоверное повышение концентрации ЛГ, Прл, E_2 ($p < 0,05$) и тенденция к понижению уровня То ($p > 0,05$)

у ЛПА 1-й группы при сравнении с контрольной группой 1 (табл. 3). Расчетный индекс соотношения половых гормонов (To/E_2) $\times 100$ в этой группе наблюдения равен 13 и был достоверно ниже группы контроля – 15, что является одним из факторов риска развития БСК, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Надо отметить, что на период наблюдения ЛПА 1-й группы были в относительно молодом возрасте – 40,6 (0,8) года. Наиболее часто в 1-й группе ЛПА отмечали повышенный уровень Прл в сыворотке крови (25,9%), ФСГ (12,2%), а также понижение уровня То (13,1%). В основном повышение Прл и ФСГ наблюдалось у ЛПА с нормальными концентрациями То. При сниженном уровне тестостерона ниже референтной границы (10,1 нмоль/л) изменения гонадотропинов ЛГ и ФСГ были разнонаправленными при сравнении с границами референтной нормы для этих гормональных показателей. Так, у 4,9% обследованных ликвидаторов показано одновременное снижение уровня ЛГ и ФСГ, что является клинико-лабораторным признаком гипогонадизма. Компенсаторное повышение продукции гонадотропных гормонов (преимущественно ЛГ) при низком содержании То зарегистрировано только у 2,9% обследованных. Представляется, что установленный дисбаланс гормональных показателей у ЛПА 1-й группы через 7 лет после аварии является одним из сохраняющихся признаков экологической дезадаптации.

Характер изменения гормональных показателей у ЛПА 2-й группы при сравнении с контрольной группой 2 изменился. Достоверно высоким в этот период наблюдения (1995 год) остался только уровень Прл, частота гиперпролактинемии составила 20%. Соотношение To/E_2 у ЛПА было 14, достоверно ниже, чем в контроле – 16 ($p < 0,05$).

Обобщая результаты исследования уровней гормонов у ЛПА 3-й группы, можно констатировать, что выявленное ранее увеличение уровня Прл имело устойчивый характер вплоть до 1998 года наблюдения. Наиболее характерным оказалось и сохранение тенденции к понижению концентрации тестостерона у ликвидаторов при сравнении с контрольной группой и достоверно низкое значение индекса To/E_2 – 13 при контроле – 15 ($p < 0,05$). Вместе с тем выявлены достаточно значимые индивидуальные сдвиги некоторых гормональных показателей относительно границ референтных интервалов, а именно: повышение ФСГ более 13 МЕ/л – у 11,8%; повышение Прл более 598 мМЕ/л – у 20%; понижение То ниже 10,1 нмоль/л – у 16,5% из общего числа обследованных ликвидаторов 3-й группы. Достоверной корреляционной связи между концентрациями гонадотропных гормонов и уровнем тестостерона в сыворотке крови не установлено. При низком уровне тестостерона у ЛПА 3-й группы в некоторых случаях

мы могли наблюдать напряжение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, направленное на стимуляцию выработки То.

Анализ гормональных показателей у ЛПА 3-й группы был подтвержден результатами их клинического обследования: жалобы на нарушение половой функции предъявляли 20% ЛПА 3-й группы, диагноз «гипогонадизм» был верифицирован на основании анализа гормонов в 10,6% случаев. Средний возраст пациентов с гипогонадизмом составил 44,7 (1,2) года и не отличался от такового в группе ликвидаторов без гипогонадизма. Результаты наших исследований согласуются с данными, полученными Н. Ф. Иваничкой (1995), которая также отмечала у ликвидаторов, только в более раннем периоде после аварии на ЧАЭС, нарушение синтеза половых гормонов (снижение тестостерона в периферической крови) [7]. Однако в исследовании Н. Ф. Иваничкой эти изменения, в отличие от полученных нами результатов, сопровождались повышением концентрации гонадотропных гормонов гипофиза. Данные, полученные И. И. Дедовым и соавт. (1995), которые наблюдали у 19–30% ликвидаторов снижение уровней ЛГ и ФСГ ниже границы референтных показателей при нормальном уровне тестостерона, не противоречат полученным нами результатам [1].

Основными нозологическими формами у ликвидаторов через 7–9 лет после аварии на ЧАЭС были болезни сердечно-сосудистой системы – 46,3% [2]. Преобладали в различных сочетаниях ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) на фоне выраженных астенических и астенодепрессивных состояний, которые затрудняли диагностику БСК [5].

Учитывая выявляемый стойкий дисбаланс гормонов гипофизарно-гонадной эндокринной оси на момент 1994–1998 годов, можно сделать заключение о том, что клиническая манифестация соматических заболеваний у ликвидаторов (мужчин среднего возраста) в этот период наблюдения, с одной стороны, зависела, а с другой – усугубляла разноплановые сдвиги в функционировании этой эндокринной оси регуляции.

Через 11–12 лет после аварии доля сердечно-сосудистых заболеваний у ЛПА увеличилась до 61,5% [2]. Изменение структуры нозологических форм по БСК у ЛПА представлено в таблице 3.

Таким образом, наблюдаемый у ликвидаторов 1–3-й групп диссонанс между уровнем гормонов гипофиза в крови и содержанием гормонов периферической гонадной оси эндокринной регуляции через 7–12 лет после аварии сопровождался разнообразной соматической патологией, преобладали БСК с различным сочетанием ИБС и ГБ.

Таблица 2
Изменение гормональных показателей эндокринной оси гипофиз-половые гормоны у ЛПА через 7–12 лет после Чернобыльской аварии ($M \pm m$)

Год наблюдения / показатель, ед. изм.	1994		1995		1998	
	ЛПА, 1-я группа (n = 570)	Контроль, 1-я группа (n = 50)	ЛПА, 2-я группа (n = 250)	Контроль, 2-я группа (n = 50)	ЛПА, 3-я группа (n = 85)	Контроль, 3-я группа (n = 30)
ЛГ, МЕ/л	5,60 $\pm$ 0,46*	4,58 $\pm$ 1,44	4,98 $\pm$ 0,91	4,58 $\pm$ 1,44	4,17 $\pm$ 0,87	4,73 $\pm$ 0,89
ФСГ, МЕ/л	7,20 $\pm$ 0,62	6,80 $\pm$ 1,10	6,50 $\pm$ 1,40	6,80 $\pm$ 1,10	6,87 $\pm$ 1,20	7,53 $\pm$ 1,21
Прл, мМЕ/л	494,90 $\pm$ 12,50*	329,70 $\pm$ 12,90	450,00 $\pm$ 17,50**	329,70 $\pm$ 12,90	402,60 $\pm$ 18,00^	329,25 $\pm$ 21,00
То, нмоль/л	15,07 $\pm$ 1,50	17,11 $\pm$ 2,21	16,40 $\pm$ 1,30	17,11 $\pm$ 2,21	16,12 $\pm$ 1,61	17,31 $\pm$ 1,65
E_2 , пмоль/л	117,60 $\pm$ 0,75*	110,40 $\pm$ 2,50	116,00 $\pm$ 1,21**	110,40 $\pm$ 2,50	119,50 $\pm$ 0,44^	115,90 $\pm$ 3,40

Примечание: *, **, ^ – различия основных (1-я, 2-я, 3-я) и контрольных групп (1-я, 2-я, 3-я) достоверны ($p < 0,05$).

В более поздний период обследования (25–33 года после катастрофы) начинают доминировать гормональные изменения, связанные со старением организма ЛПА [4]. Феномен преждевременного старения, характерный для данной группы пострадавших, выявлен на основании комплексного исследования, выполненного во ВЦЭРМ, впервые описан в 2003 году [3] и подробно представлен в [10].

Концентрация общего тестостерона у ЛПА 4-й группы была достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы 4 (табл. 4). Наблюдалась тенденция к снижению концентрации Прл и ЛГ у ЛПА по отношению к группе контроля. Мы не выявили компенсаторного повышения гормонов гипофиза, направленного на нормализацию дефицита тестостерона общего.

В 2011 году появилась возможность проводить лабораторное определение не только уровня T_o , но и свободного тестостерона (биологически активного). Согласно рекомендациям [15], андрогенный дефицит у ЛПА 4-й группы оценивался по лабораторным показателям T_o менее 12,1 нмоль/л или $T_{св.}$ менее 21 пмоль/л, а не по нижней границе референтного интервала для T_o (10,1 нмоль/л), как это проводилось в более ранний период наблюдения за состоянием здоровья ЛПА.

Среди обследованных ликвидаторов 4-й группы дефицит половых гормонов (тестостерон общий – T_o и [или] тестостерон свободный [$T_{св.}$]) был выявлен во всех возрастных подгруппах пациентов (рис. 1).

У 40 % ЛПА в возрасте до 50 лет наблюдалось снижение общего или свободного тестостерона, к 51–60 годам доля таких пациентов увеличилась на приблизительно на 10 %, а у ЛПА старше 60 лет дефицит тестостерона был выявлен в 80 % случаев.

Через 33 года после аварии у ЛПА 6-й группы средний показатель концентрации общего тестостерона в крови ($11,14 \pm 0,68$ нмоль/л) был близок к значению 12,10 нмоль/л, рекомендованному для выявления пациентов с PADAM.

У всех ЛПА 6-й группы была выявлена ГБ II или III степени, ИБС – в 83 % (53) случаев, сахарный диабет 2-го типа – в 62 % (40), первичный инфаркт миокарда – в 35 % (22), у одного человека – вторичный (2 %). Получена обратная корреляционная зависимость между уровнем тестостерона общего и индексом массы тела ($r = -0,38$; $p = 0,0453$).

За период наблюдения с 1994 до 2019 года за состоянием здоровья ЛПА доля пациентов со сниженными значениями тестостерона общего в крови увеличилась в 4,6 раза (табл. 5).

В результате проведенной работы установлено, что у части (13,1 %) ЛПА наблюдается снижение концентрации циркулирующего в крови T_o в относительно молодом возрасте уже через 7 лет после аварии. Обычно для поддержания его уровня формируется комплекс компенсаторных реакций,

Таблица 3
Изменение структуры нозологических форм по болезням системы кровообращения у ЛПА, %

На момент	ИБС	ГБ
1994–1996 годы	29,7	44,8
1997–1998 годы	77,6	18,1

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь. Данные получены совместно с Е. Л. Струковым [9].

Таблица 4
Показатели состояния эндокринной оси «гипофиз – половые гормоны» у ликвидаторов через 25 лет после аварии на ЧАЭС, ($M \pm m$)

Показатели, ед. изм.	Контрольная группа 4 ($n = 30$)	4-я группа ($n = 50$)	p
ЛГ, МЕ/л	$4,23 \pm 0,59$	$3,48 \pm 0,33$	0,065
Прл, мМЕ/л	$327,00 \pm 17,90$	$260,00 \pm 16,20$	0,055
T_o , нмоль/л	$16,30 \pm 1,60$	$13,60 \pm 0,70$	0,045



затрагивающий гипоталамо-гипофизарную регуляцию. Пониженный уровень T_o стимулирует не только секрецию ЛГ, но ФСГ. Нами показано, что концентрации ЛГ и ФСГ у ЛПА с PADAM могут оставаться на уровне референтной нормы, что согласуется с данными ряда авторов [12].

Уменьшение концентрации андрогенов при снижении уровня T_o приводит к деградации андрогеновых рецепторов на клетках-мишенях. Компенсаторно при частичном андрогенном дефиците возрастает активность ряда ферментов, в том числе ароматазы. Стимуляция активности ароматазы сопровождается гиперплазией жировой ткани, содержащей этот фермент. Под влиянием ароматазы происходит образование нового стероида – эстрадиола, не обладающего андрогеной активностью, устойчивое повышение концентрации E_2 , мы наблюдали у ЛПА в динамике обследования, в результате чего индекс T_o/E_2 понижался. У обследованных нами ЛПА выявлялось ожирение, а в клетках жировой ткани – более высокая концентрация фермента ароматазы, и тестостерон превращается в эстрадиол. Увеличение уровней эстрадиола

Таблица 5
Динамика изменения уровня тестостерона общего у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Показатель	Годы обследования				
	1994	1995	1998	2011	2019
Число обследованных	570,00	295,00	85,00	50,0	65,00
Медиана возраста, лет	40,60	41,30	44,90	58,6	67,60
Концентрация T_o в крови, (нмоль/л, $M \pm m$)	$15,07 \pm 1,50$	$16,40 \pm 1,30$	$16,12 \pm 1,61$	$15,1 \pm 0,8$	$11,14 \pm 0,68$
Доля ЛПА (%) с низким T_o	13,10	14,90	17,00	54,0	60,00

оказывает ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и активирующее – на продукцию пролактина. Этот эффект мы наблюдаем у ЛПА в течение 7–12 лет после аварии.

Основная роль тестостерона в отношении сердечно-сосудистых заболеваний заключается в активации выработки эндогенного оксида азота (NO), который обладает антигипотензивным и антиатерогенным эффектом [16]. При андрогенном дефиците у мужчин нарушается синтез эндогенного вазодилатора NO и начинают преобладать эффекты его антагониста – эндотелина-1, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с развитием артериальной гипертензии и формированием атеросклеротических бляшек. Увеличение доли ЛПА с ИБС мы выявили при обследовании в отдаленные сроки.

Выводы

1. Через 7 лет после аварии у мужчин-ликвидаторов среднего возраста в 13,1% случаев выявляется дефицит половых гормонов, к 33 годам наблюдения доля таких пациентов увеличивается в 4,6 раза.
2. Корреляционной зависимости уровня тестостерона от концентрации гонадотропинов и пролактина не установлено.
3. Достоверное по отношению к группе контроля повышение пролактина у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС сохраняется в течение 12 лет после аварии.
4. Получена обратная корреляционная зависимость между уровнем тестостерона общего и индекса массы тела.
5. В отдаленном периоде через 30–33 года у всех ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС выявлены болезни системы кровообращения.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Эндокринные аспекты здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья: материалы. М. 1995. С. 120–129.
Dedov I.I., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya. Endocrine aspects of the health of participants in the aftermath of the Chernobyl accident. State of health: Materials. M. 1995. P. 120–129.
2. Дрыгина Л.Б. Клинико-лабораторные критерии оценки состояния адаптационно-регуляторных систем у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки. Автореферат дис. док. биол. наук. СПб. 2002. 37 с.
Drygina L.B. Clinical and laboratory criteria for assessing the state of adaptation and regulatory systems in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident in a distant period. Abstract dis. doc. biol. sciences. SPb. 2002. 37 p.
3. Дрыгина Л.Б., Калинина Н.М., Соколян Н.А. Эндокринные аспекты преждевременного старения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Сборник тезисов V Международного форума «Окружающая среда и здоровье человека». СПб. 2003. С. 21.
Drygina L.B., Kalinina N.M., Sokolyan N.A. Endocrine aspects of premature aging in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Collection of abstracts of the V International Forum 'Environment and Human Health'. SPb. 2003. P. 21.
4. Дрыгина Л.Б., Зыбина Н.Н., Давыдова Н.И., Корсакова Н.Е. Формирование остеопенического синдрома и возрастной дефицит андрогенов у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Медико-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2008. № 3. С. 46–51.

5. Дрыгина Л.Б., Никифоров А.М., Бонитенко Ю.Ю., Калинина Н.М. Особенности патогенеза соматической патологии у ликвидаторов. Международный журнал радиационной медицины. 2001. Т. 3, № 1–2. С. 248.
Drygina L.B., Nikiforov A.M., Bonitenko Yu. Yu., Kalinina N.M. Features of the pathogenesis of somatic pathology in liquidators. International Journal of Radiation Medicine. 2001. T. 3, No. 1–2. P. 248.
6. Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин. Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 53–59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59.
Zykov M.V., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Association of testosterone with rates of mineral bone metabolism and metabolic syndrome in men. Siberian Medical Review. 2018. No. 4. P. 53–59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59.
7. Иванчикова Н.Ф. Нейроэндокринные нарушения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленные сроки. Ликарська справа. 1992. № 1. С. 35–37.
Ivanickaya N.F. Neuroendocrine disorders in persons exposed to ionizing radiation after the Chernobyl accident. Medical Case. 1992. No. 1. P. 35–37.
8. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз. 2016. Т. 12, № 4. С. 68–78.
Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. 'New' pathological continuum: hypogonadism, osteoporosis and calcifying atherosclerosis. Common shaping and progression factors. Atherosclerosis. 2016. V. 12, No. 4. P. 68–78.
9. Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 35 лет радиационной катастрофы: монография. Под ред. чл.-корр. РАН С.С. Алексанина. СПб.: ИПЦ «Измайловский», 2021. 321 с.
Comprehensive medical assistance to participants in the aftermath of the Chernobyl nuclear power plant accident. 35 years of radiation disaster: Monograph. Ed. by corresponding member RAS S.S. Aleksanin. SPb.: IPC Izmailovskiy, 2021. 321 p.
10. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. Под ред. проф. С.С. Алексанина. СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2008. 440 с.
The aftermath of the Chernobyl nuclear power plant accident: the pathology of the distant period and the peculiarities of medical care. Ed. by prof. S.S. Aleksanin. SPb.: ELBI-SPb, 2008. 440.
11. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Под ред. проф. А.М. Никифорова. СПб: БИНОМ. 2002. 304 с.
The pathology of the distant period in the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Ed. by prof. A.M. Nikiforov. SPb: BINOM. 2002. 304 p.
12. Печерский А.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит (Влияние на развитие метаболического синдрома и патологии предстательной железы). СПб: Издательский дом СПбМАПО. 2005. 47 с.
Pecherskij A.V. Partial age-related androgen deficiency (Effects on the development of metabolic syndrome and prostate pathology). SPb: SPbMAPO, 2005. 47 p.
13. Хирманов В.Н., Гурчин А.А. Трое против одного: метаболический синдром, возрастной гипогонадизм и эректильная дисфункция. Фарматека. 2008. Т. 20, № 174. С. 23–27.
Hirmanov V.N., Gurchin A.A. Three versus one: Metabolic syndrome, age-related hypogonadism and erectile dysfunction. Farmateka. 2008. V. 20, No. 174. P. 23–27.
14. Чекин С.Ю., Максюттов М.А., Кашеев В.В. и [др.] Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Радиация и риск. 2021. Т. 30, № 1. С. 78–93. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-78-93.
Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Kashcheev V.V. et al. Assessment of radiation risks of non-oncological diseases among Russian participants in the aftermath of the Chernobyl accident. Radiation and Risk. 2021. V. 30, No. 1. P. 78–93. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-78-93.
15. Heinemann LA. Aging males' symptoms scale: A standardized instrument for the practice. J Endocrinol Invest. 2005. 28 (11 Suppl Proceedings): 34–8. PMID: 16760622.
16. Jones T.H. Testosterone deficiency: A risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 21. P. 496–503.
17. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: A vascular hormone in health and disease J. Endocrinol. 2013. Vol. 217. R47–R71.

Статья поступила / Received 10.01.23
Получена после рецензирования / Revised 18.01.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторе

Дрыгина Лариса Борисовна, д.б.н., проф., в.н.с. научно-исследовательского центра. E-mail: drygina@arcmr.spb.ru

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Для переписки: Дрыгина Лариса Борисовна. E-mail: drygina@arcmr.spb.ru

About author

Drygina Larisa B., DBo Sci, professor, lead researcher at Research Dept. E-mail: drygina@arcmr.spb.ru

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: Drygina Larisa Borisovna. E-mail: drygina@arcmr.spb.ru

Для цитирования: Дрыгина Л.Б. Гормональные предикторы болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Медицинский алфавит. 2023; (4): 34–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-34-38>.

For citation: Drygina L.B. Hormonal predictors of circulatory diseases in liquidators of Chernobyl accident consequences. Medical alphabet. 2023; (4): 34–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-34-38>.



Артериальная жесткость как терапевтическая мишень для курильщиков с коморбидностью

А. И. Гордеев, Л. Д. Хидирова, С. А. Каленова, З. М. Осмиева, А. А. Василенко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Курение сигарет уже давно считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и основной предотвратимой причиной смерти и инвалидности в развитых и развивающихся странах. Известно, что курение может вызывать эндотелиальную дисфункцию и гемодинамические дефекты, такие как артериальная жесткость. Среди различных суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска артериальная жесткость играет центральную роль и является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, помимо классических сердечно-сосудистых факторов риска. В данном обзоре представлены основные механизмы, объясняющие развитие жесткости артерий при курении, представлены различные варианты лечения артериальной жесткости как терапевтической мишени для курильщиков с кардиореспираторной коморбидностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная жесткость, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, антагонисты кальция, курение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial stiffness as therapeutic target for smokers with comorbidity

A. I. Gordeev, L. D. Khidirova, S. A. Kalenova, Z. M. Osmieva, A. A. Vasilenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

SUMMARY

Cigarette smoking has long been considered a risk factor for cardiovascular disease and a major preventable cause of death and disability in developed and developing countries. It is known that smoking can cause endothelial dysfunction and hemodynamic defects such as arterial stiffness. Among various surrogate markers of cardiovascular risk, arterial stiffness plays a central role and is a strong independent predictor of cardiovascular events, in addition to classical cardiovascular risk factors. This review presents the main mechanisms that explain the development of arterial stiffness during smoking, presents various treatment options for arterial stiffness as a therapeutic target for smokers with cardiorespiratory comorbidity.

KEYWORDS: arterial stiffness, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium antagonists, smoking.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Артериальная система обладает двумя основными функциями – транспортной и демпфирующей. Первая функция зависит от ширины просвета сосуда и сопротивления потоку крови. Нарушение транспортной функции проявляется при сужении сосуда в связи с его стенозом / окклюзией или спазмом. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка (ЛЖ), и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при нарушении растяжимости артериальной стенки и вызывает ряд патофизиологических явлений, увеличивающих риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Давление, возникающее при каждом сердечном сокращении в крупных проводящих сосудах, несут в основном два белка внеклеточного матрикса – эластин и коллаген. Увеличение соотношения коллагена и эластана в про-

цессе старения является классической детерминантой артериальной жесткости (АЖ). Другие механизмы, способствующие развитию АЖ, включают слабовыраженное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию и жесткость гладких мышц сосудов, перекрестное связывание коллагена и эластана, кальцификацию, метаболические изменения. Таким образом, как старение, так и ряд хронических заболеваний, которые связаны с вышеперечисленными механизмами, тесно связаны с АЖ [2].

Влияние курения на артериальную жесткость

Острое, хроническое и пассивное курение оказывает пагубное влияние на АЖ. Также было показано, что хроническое курение играет роль в повышении чувствительности артериальной реакции на острое курение [3].

Патофизиологически курение может способствовать АЖ, влияя на несколько механизмов, таких как изменение метаболизма липидов и глюкозы, индукция воспаления

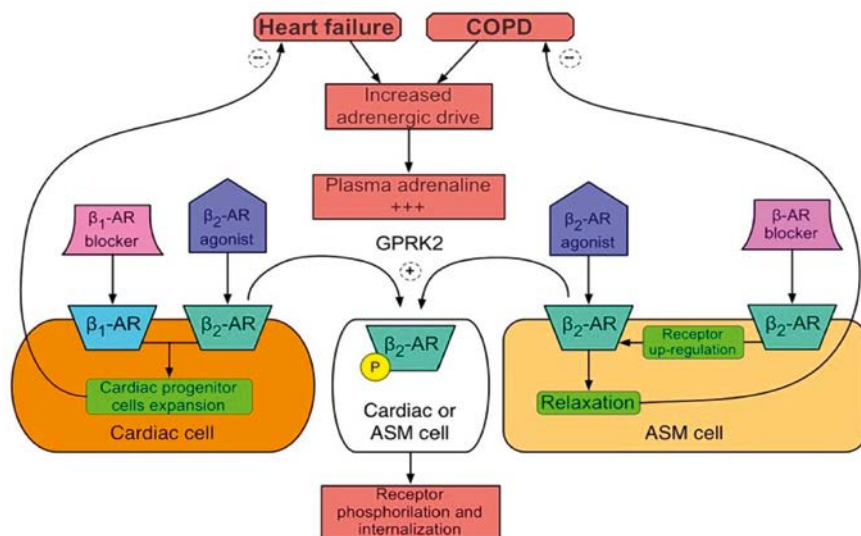


Рисунок 1. Фармакологическое обоснование комбинации блокаторов β -адренорецепторов и агонистов β_2 -АР у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей сердечной недостаточностью (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

Примечание: heart failure – сердечная недостаточность, COPD – ХОБЛ, increased adrenergic drive – повышенный адренергический эффект, plasma adrenaline – плазменный адреналин, β_1 -AR blocker – блокатор β_1 -адренорецепторов, β_2 -AR agonist – агонист β_2 -адренорецепторов, GPRK2 – киназа 2 рецептора, связанная с G-белком, β -AR blocker – блокатор β -адренорецепторов, β_1 -AR – β_1 -адренорецептор, β_2 -AR – β_2 -адренорецептор, receptor up-regulation – активация рецепторов, cardiac progenitor cells expansion – экспансия сердечных клеток – предшественников, cardiac cell – сердечная клетка, relaxation – расслабление, ASM cell – клетка гладкой мускулатуры дыхательных путей, cardiac or ASM cell – сердечная клетка или клетка гладкой мускулатуры дыхательных путей, receptor phosphorylation and internalization – фосфорилирование и интернализация рецепторов.

и окислительного стресса или нарушение функции эндотелия [4]. На липидный обмен влияет курение из-за измененного высвобождения катехоламинов и активности липопротеинлипазы, что приводит к повышению уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови, а также снижению уровня липопротеидов высокой плотности. При этом развивается атеросклероз и, следовательно, предположительно, артериальная жесткость. Курение вызывает резистентность к инсулину и повышает риск развития сахарного диабета. Было показано, что риск развития сахарного диабета остается высоким у заядлых курильщиков даже после прекращения курения. Как инсулинорезистентность, так и сахарный диабет вызывают артериальную жесткость, что оказывает значительное клиническое воздействие, поскольку артериальная жесткость была идентифицирована как самостоятельный фактор риска смертности у людей с сахарным диабетом [5]. Интересно, что недавние исследования также выявили, наоборот, артериальную жесткость как фактор риска развития сахарного диабета [6, 7]. Одним из основных основополагающих механизмов артериальной жесткости в диабетическом состоянии является дисрегуляция оксида азота [8]. В этом контексте сам окислительный стресс также вызван курением [9] и приводит к артериальной жесткости за счет производства активных форм кислорода, что приводит к снижению оксида азота путем ингибирования синтазы оксида азота [10]. Кроме того, курение вызывает снижение уровня эндогенных антиоксидантов с последовательным снижением защиты от окислительного стресса. Прокоагуляторное состояние провоцируется дисбалансом внутрипластинчатого окислительно-восстановительного состояния из-за снижения биоактивности тромбоцитарного оксида азота [11, 12], а текущее курение влияет не только на артериальную сосудистую систему, но и на венозную систему с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии [13]. В условиях нарушения синтеза оксида азота также происходит снижение функции эндотелия вследствие того, что курение усиливает АЖ [14]. Кроме того, курение вызывает воспаление из-за несоответствия экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов. Воспаление тесно связано с артериальной жесткостью и дополнительно провоцирует кальцификацию и ремоделирование артерий [3]. Было показано, что артериальная жесткость выше у людей с артериальной гипертензией, а риск арте-

риальной гипертензии повышается при курении. Кроме того, было показано, что курение ослабляет эффект снижения жесткости антигипертензивных препаратов. Предполагается, что курение и артериальная гипертензия влияют на артериальную жесткость по сходным механизмам, главным образом способствуя окислительному стрессу [4].

АЖ проявляется уже у больных среднего возраста со среднетяжелым течением заболевания и усугубляется по мере нарастания тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Избыточная ригидность артерий и ускоренное отражение пульсовой волны оказывают существенное влияние на повышение центрального артериального давления. Повышение давления в восходящей аорте увеличивает нагрузку на левый желудочек и способствует формированию его гипертрофии, ухудшает диастолическое расслабление и в конечном счете снижает насосную функцию сердца. Учитывая установленное повышение жесткости сосудов у больных ХОБЛ и выявленные взаимосвязи с индексом SCORE, можно предполагать увеличение у них кардиоваскулярного риска [15].

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза. Как уже подчеркивалось, лежащие в основе патофизиологические механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск при ХОБЛ, остаются неясными, но могут включать жесткость артерий, воспаление и дисфункцию эндотелия как следствие системного воздействия химических веществ, содержащихся в сигаретном дыме или загрязнении воздуха [16].

Фармакотерапия коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости β -блокаторов

На рисунке 1 показано фармакологическое обоснование комбинации β -блокаторов и β_2 -агонистов у пациентов как с ХОБЛ, так и с сердечной недостаточностью [17].

Селективные β_1 -блокаторы обладают в 20 раз большей аффинностью к β_1 -рецепторам, этот подкласс агентов значительно реже вызывает бронхоконстрикцию. Селективные β_1 -блокаторы и β_2 -агонисты могут иметь взаимодополняющие эффекты, поскольку применение β_1 -блокаторов у пациентов с ХОБЛ может повышать чувствительность β_2 -рецепторов к β_2 -агонистам, снижая их потребность [18, 19]. Метаанализ, исследующий влияние β -блокаторов у пациентов с ХОБЛ, показал значительное снижение обострений и смертности от бронхиальной обструкции [20–26]. При появлении β -адреноблокаторов третьего поколения, небиволола, обладающего высокой β_1 -селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширились возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) в случае применения небиволола в дозе 5 мг в сутки улучшалась эндотелиальная функция и существенно снижалось давление в легочной артерии [27, 28]. Результаты крупномасштабного метаанализа в совокупности показали, что бета-блокаторы оказывали более благоприятное влияние, чем плацебо, на скорость пульсовой волны (PWV), периферическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений, но менее благоприятное влияние, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА), на все, кроме частоты сердечных сокращений, особенно в клинических исследованиях с более длительной продолжительностью лечения и более высоким базовым показателем PWV [29–33]. Однако следует подчеркнуть, что большинство сопоставимых данных было получено с селективным бета-блокатором атенололом, поэтому применение этих результатов нельзя экстраполировать на другие препараты того же или других классов бета-блокаторов [35].

Результаты постфактум-анализа позволяют предположить, что бронходилататоры длительного действия (в данном исследовании

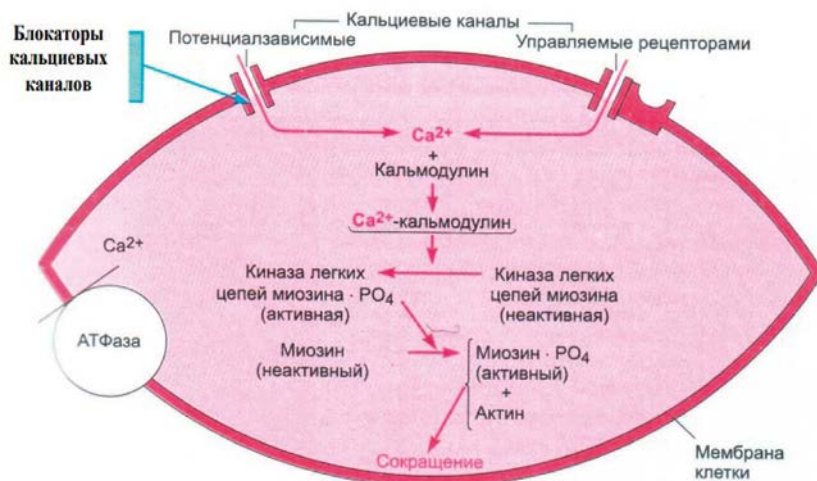


Рисунок 2. Локализация действия блокаторов кальциевых каналов в гладких мышцах артерий (D. A. Harkevich. 8th edition, revised).

FF/VI-флутиказона фураат/вилантерол, ТЮ-тиотропия бромид) могут снижать скорость пульсовой волны в аорте (aPWV) у пациентов с ХОБЛ и исходно повышенные значения. В случае повторения в плацебо-контролируемом исследовании наши результаты могут иметь значение при рассмотрении способов снижения повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ. В целом как FF/VI, так и ТЮ хорошо переносились в ходе этого 12-недельного исследования [34, 36].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости антагонистов кальция

Наибольшее количество доказательств получено для дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Основной механизм их действия (рис. 2) – уменьшение поступления Ca^{2+} через кальциевые L-каналы, чувствительные к БКК. Строго говоря, БКК не вступают в какой-либо антагонизм с ионами кальция и не блокируют кальциевые каналы, но влияют на их модуляцию, увеличивая и (или) уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N1 и N2 – открытые каналы) и изменяя, таким образом, кальциевый ток. Как известно, сокращение гладкомышечных клеток сосудов зависит от концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, и если подавить трансмембранный вход Ca^{2+} , его количество в цитоплазме клетки и ее готовность к сокращению уменьшатся. Все БКК, расслабляя гладкие мышцы артериол, снижают АД и общее периферическое сопротивление сосудов, тем самым снижая артериальную жесткость [35].

Было доказано, что они снижают центральное кровяное давление больше, чем периферическое кровяное давление, усиливают пульсовое давление, демонстрируя эффект снижения жесткости [32, 37].

В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных ССЗ в сочетании с ХОБЛ. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция, как периферических вазодилаторов, способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что при воздействии представителей этой группы препаратов бронхиальная проходимость не ухудшается. Кроме того, имеются сведения, что при применении антагонистов кальция у этой категории больных улучшаются показатели жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также снижается давление в легочной артерии [16]. Так, работа Д. А. Яхонтова и др. гласит, что у пациентов с АГ и ХОБЛ I–II стадии в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных – снижение систолического давления в легочной артерии, так и скоростных показателей функции легочной вентиляции [22].

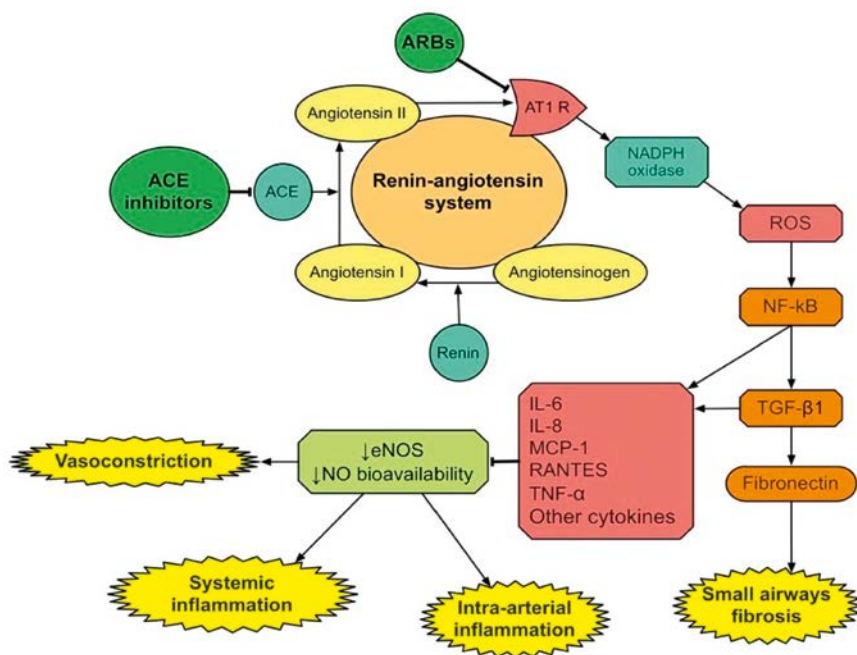


Рисунок 3. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 на окислительный стресс, провоспалительную сигнализацию и пролиферативные эффекты, вызванные активацией ренин-ангиотензиновой системы.

Примечание: ACE inhibitors – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ACE – ангиотензинпревращающий фермент, Angiotensin I – ангиотензин 1, Angiotensin II – ангиотензин 2, ARBs – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, Renin-angiotensin system – ренин-ангиотензиновая система, Angiotensinogen – ангиотензиноген, renin – ренин, AT1 R – рецептор ангиотензина 2 первого типа, NADPH oxidase – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза, ROS – активные формы кислорода, NF-kB – ядерный фактор транскрипции каппа, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста – бета 1, IL – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный фактор хемотаксиса-1, RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, TNF-α, other cytokines – фактор некроза опухоли α, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, NO bioavailability – биодоступный оксид азота, Fibronectin – фибронектин, vasoconstriction – спазм сосудов, systemic inflammation – системное воспаление, intra-arterial inflammation – интраартериальное воспаление, small airways fibrosis – фиброз мелких дыхательных путей (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина 2

Ренин-ангиотензиновая система потенциально вовлечена в патогенез ХОБЛ благодаря ее участию в индукции провоспалительных медиаторов в легких [23]. Рисунок 3 отражает защитную роль иАПФ и БРА против воспаления, сужения сосудов и фиброза мелких дыхательных путей, вызванных активацией ренин-ангиотензиновой системы [17].

Мортенсен и его коллеги показали, что догоспитальное использование статинов и ингибиторов АПФ было связано со снижением смертности у пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ [24]. Имеются данные, что действие иАПФ связано со снижением давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, повышением уровня сатурации кислородом и физической активности [25]. Продemonстрировано, что иАПФ оказывали благотворное влияние на снижение жесткости артерий, которое не зависело от изменения артериального давления. Механизм того, как иАПФ улучшают растяжимость артерий, основан на способности подавлять ангиотензин II и повышать брадикинин. ИАПФ также ингибировали оксидазу никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и снижали окислительный стресс в сосудистой ткани, что подразумевает защитный эффект сердечно-сосудистой системы. Что касается уравнивания эффективного воздействия против жесткости с эффектом снижения артериального давления, результаты настоящего исследования показали, что БРА, связывающиеся с рецептором ангиотензина II типа 1, были аналогичны иАПФ [39]. Однако наиболее частым побочным эффектом терапии ингибиторами АПФ является кашель, который развивается у 5–20% пациентов и может быть проблематичным для пациентов с ХОБЛ. Данные обсервационного когортного исследования среди пациентов с ХОБЛ, которые прини-

мали иАПФ или БРА, показали, что БРА были связаны с меньшим количеством осложнений ХОБЛ, включая тяжелые обострения, пневмонию и смертность, чем иАПФ [26].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости статинов

На рисунке 4 показано влияние статинов на метаболический путь мевалоната, что приводит к противовоспалительному действию и защите от гиперреактивности бронхов. Это указывает на потенциальную роль статинов в профилактике обострений ХОБЛ [17].

Установлено, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным – снижаются темп прогрессирования патологического процесса, количество госпитализаций, уровень сердечно-сосудистой и респираторной смертности таких пациентов. Кроме этого, терапия статинами ассоциируется и со снижением легочного артериального давления у пациентов с ХОБЛ, вероятно, через усиление локального синтеза оксида азота [16]. Результаты метаанализа показывают, что применение статинов снижает жесткость артерий, по крайней мере, частично, независимо от сопутствующих изменений АД и уровня липидов [34]. В сравнительном аспекте выявлена способность розувастатина в дозе 20 мг усиливать антигипертензивный и вазопротективный эффект комбинации АКК и ингибитора АПФ, что привело к снижению всех изученных показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в группе пациентов, получавших тройную комбинацию розувастатина, амлодипина и лизиноприла [27]. Показано, что длительная терапия статинами улучшает жесткость артерий [37]. Краткосрочная терапия статинами оказывает благоприятное влияние на улучшение жесткости артерий по сравнению с плацебо. В конечном счете существуют ограниченные данные о влиянии терапии статинами на жесткость артерий в различных местах и при различных состояниях, и необходимы дальнейшие исследования [38]. Обсервационные исследования показывают, что статины также могут быть связаны с уменьшением распространенности ограничения воздушного потока и уменьшением

снижения ОФВ1 [39]. Однако в крупном проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании симвастина для профилактики обострения ХОБЛ (STATCOPE) среднее число обострений на человека в год было одинаковым в группах симвастина и плацебо [29].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости антиагрегантов

Существует мнение, что тромбоциты могут играть ключевую роль в привлечении и активации воспалительных клеток [30, 31]. Метаанализ показал, что антитромбоцитарная терапия может значительно способствовать снижению смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ, независимо от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца [32, 39].

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания часто дебютируют одновременно, и их сосуществование связано с худшими исходами, чем любое из них по отдельности. Основой патофизиологической связи между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями является системное воспаление. Системное воспаление и гипоксия усиливаются при ХОБЛ, способствуя повышению жесткости артерий, которая является важнейшим предиктором сердечно-сосудистых катастроф. При назначении препаратов, применяемых в антигипертензивной терапии, пациенты с кардиопульмонарной коморбидностью достигают положительной динамики вследствие предотвращения прогрессирования артериальной жесткости. Ввиду вышесказанного необходимо рассматривать их комплексно.

Список литературы / References

1. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
2. Paapstel K., Kals J. Metabolomics of Arterial Stiffness. *Metabolites* 2022. 12, 370. <https://doi.org/10.3390/metabo12050370>
3. The effect of smoking on arterial stiffness. Robert J Doonan, Anais Hausvater, Ciaran Scallan. *Hypertens Res* 2010 May; 33 (5): 398–410. DOI: 10.1038/hr.2010.25. Epub 2010 Apr 9.

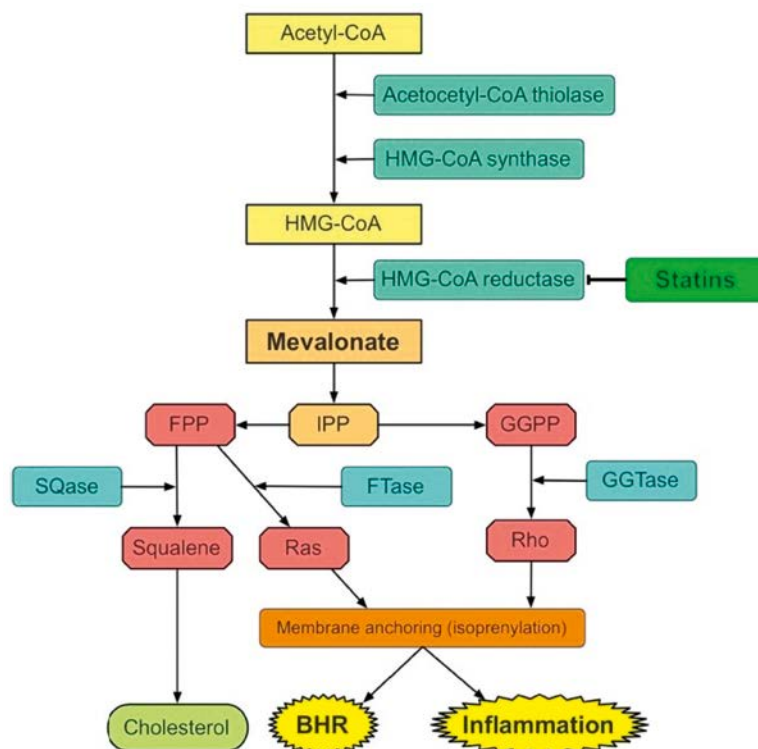


Рисунок 4. Мевалонатный путь и механизм действия статинов.

Примечание: Acetyl-CoA – ацетил-коэнзим А, Acetocetyl-CoA thiolase – ацетил-коэнзим А тиолаза, HMG-CoA synthase – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А синтаза, HMG-CoA – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А, mevalonate – мевалонат, IPP – изопентенилпирофосфат, FPP – фарнезилпирофосфат, GGPP – геранилгеранилпирофосфат, SQase – скваленсинтаза, FTase – фарнезилпротеинтрансфераза, GGase – геранилгеранилпротеинтрансфераза, squalene – сквален, ras – фарнезилпирофосфат, rho – эффекторные белки, membrane anchoring (isoprenylation) – крепление мембраны (изопренилирование), cholesterol – холестерол, BHR – бронхиальная гиперреактивность, inflammation – воспаление (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

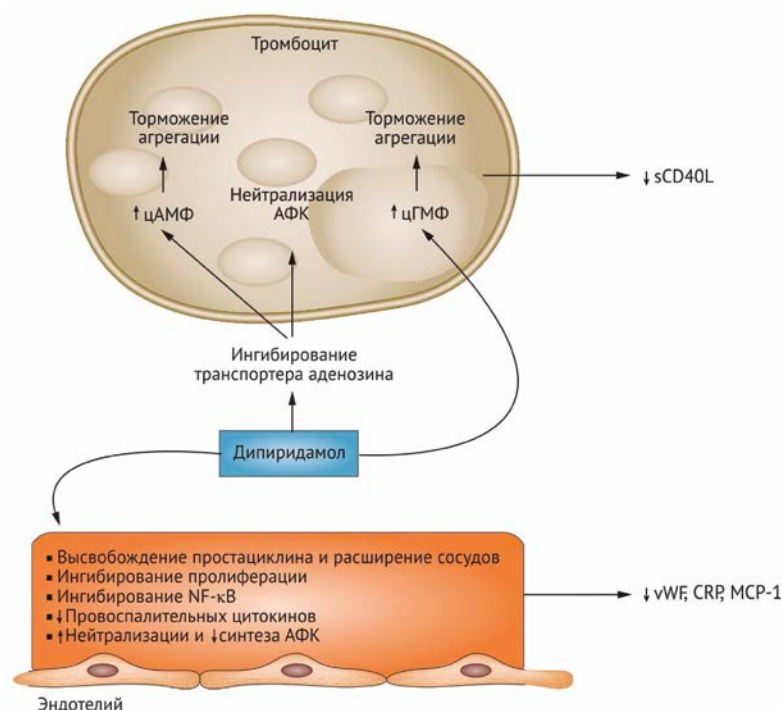


Рисунок 5. Сосудорасширяющий эффект на примере дипиридамола – выражен в intactных клетках, так как он прямо зависит от ответа на аденозин, обратный захват которого ингибируется дипиридамолом. CRP – С-реактивный белок; MCP-1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1; NF-κB, ядерный фактор κB; sCD40L – растворимый лиганд CD40 тромбоцитов; vWF, фактор фон Виллебранда (New approaches to inhibiting platelets and coagulation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2015).

4. Munzel T, Hahad O, Kuntic M, Kearney JF, Deanfield JE, Daiber A (2020) Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 41 (41): 4057–4070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa040>
5. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. Omar Hahad, Volker H Schmitt, Natalie Arnold, Karsten Keller, Jürgen H Prochaska, Philipp S Wild. 2023 Feb; 112 (2): 270–284. DOI: 10.1007/s00392-022-02092-1. Epub 2022 Sep 6.
6. Zheng M, Zhang X, Chen S, Song Y, Zhao Q, Gao X, Wu S (2020) Arterial stiffness preceding diabetes: a longitudinal study. *Circ Res* 127 (12): 1491–1498. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317950>
7. Hahad O, Wild PS, Prochaska JH, Schulz A, Hermanns I, Lackner KJ (2019). Endothelial function assessed by digital volume plethysmography predicts the development and progression of type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 8 (20): e012509. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012509>
8. Khidirova L.D., Vasilenko A.A., Dudchenko V.S., Endothelial dysfunction at a young age. Magomedova A.H. Medical science and education of the Urals. 2020. vol. 21. No. 1 (101). pp. 179–183.
9. Kuntic M, Oelze M, Steven S, Kroller-Schon S, Stamm P, Kalinovic S, Frenis K (2020). Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur Heart J* 41 (26): 2472–2483. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz772>
10. Peluffo G, Calceirado P, Pizzenza L, Pizzano N, Radi R (2009) Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296 (6): H1781–1792. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00930.2008>
11. Bamoya J, Glantz SA (2005) Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111 (20): 2684–2698. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.492215>
12. Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, Murohara T, Imaizumi T (2001) Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers. Mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. *J Am Coll Cardiol* 38 (5): 1320–1327. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01583-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01583-2)
13. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Naess I, Allison MA, Bos WJ, Braekkan SK (2017). Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: An individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 135 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024507>
14. Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, Panova-Noeva M, Schulz A, Lackner KJ, Pfeiffer N (2021). Cigarette smoking is related to endothelial dysfunction of resistance, but not conduit arteries in the general population—results from the gutenberg health study. *Front Cardiovasc Med* 8: 674622. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.674622>
15. Короли Н.А., Долишная Г.Р., & Ребров А.П. (2012). Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*, 90 (9), 38–42.
Karoli N. A., Dolishnaya G. R., & Rebrov A. P. (2012). Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*, 90 (9), 38–42.
16. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 364–371.
Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology: features of treatment. *Pulmonology*. 2016; 26 (3): 364–371.
17. Cazzola M, Calzetta L, Rinaldi B, Page C, Rosano G, Rogliani P, Matera MG. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases. *Drugs*. 2017 May; 77 (7): 721–732. DOI: 10.1007/s40265-017-0731-3. PMID: 28349353.
18. Salpeter SR. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc Rev Rep* 2003; 24: 11.
19. Lin R, Peng H, Nguyen LP, et al. Changes in b2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of 'b-blockers' in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21 (1): 115–24. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.06.003.
20. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
21. Kubota Y., Asai K., Furuse E, et al. Impact of β²-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2015; 10: 515–523.
22. Яхонтов Д. А., Балабанова Н. Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (3): 339–344.
Yakhontov D. A., Balabanova N. F. Possibilities of third-generation calcium antagonists in the treatment of patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010; 6 (3): 339–344.
23. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (3): 315–22. DOI: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
24. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009; 10:45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
25. Mascitelli L, Pezzetta F. Inhibition of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension response. *Chest*. 2007; 131 (3): 938–939.
26. Lai CC, Wang YH, Wang CY, et al. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2018; 13: 867–874.
27. Khidirova L.D., Mayanskaya N.N. Inflammatory reactions in experimental myocardial damage Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012. T. 8. № 5. С. 717–720. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-5-717-720>
28. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 742–747.
29. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370: 2201–2210.
30. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short- and long-term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014; 69 (7): 609–15. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
31. Izdzo M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (6): 1416–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.028.
32. Pavasini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, et al. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2016; 13 (4): 509–14. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
33. Miodrag Janić, Mojca Lunder, Mišo Šabovič. "Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy". *BioMed Research International*, Vol. 2014, Article ID 621437, 11 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/621437>
34. Lanfranco D'ella, Ersilia La Fata, Arcangelo Iannuzzi & Paolo O. Rubba (2018): Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension* <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1411498>.
35. Wenquan Niu, Yue Qi. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of beta-blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1; 218: 109–117. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.017. Epub 2016 May 13.
36. Jean-Louis Pepin, John R Cockcroft, Dawn Midwinter, Sanjay Sharma, David B Rubin, Stefan Andreas. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: A comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest*. 2014 Dec; 146 (6): 1521–1530. DOI: 10.1378/chest.13-2859.
37. Ikdahl E, Roloffstad S, Hisdal J, Olsen IC, Pedersen TR, Kvien TK, et al. (2016) Sustained Improvement of Arterial Stiffness and Blood Pressure after Long-Term Rosuvastatin Treatment in Patients with Inflammatory Joint Diseases: Results from the RORA-AS Study. *PLoS ONE* 11 (4): e0153440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153440>.
38. Sikarin Upala, Kamonkiat Wirunsawanya, Veeravich Jaruvongvanich, Anawin Sanguankeo. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017 Jan 15; 227: 338–341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073. Epub 2016 Nov 9.
39. Chih-Hsuan Yen, Yau-Huei Lai, Chung-Lieh Hung, Ping-Ying Lee. Angiotensin receptor blockade effect on peripheral muscular and central aortic arterial stiffness: A meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Acta Cardiol Sin*. 2014 Mar; 30 (2): 98–107. PMID: PMC4805014.

Статья поступила / Received 21.02.23

Получена после рецензирования / Revised 28.02.23

Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Гордеев Алексей Игоревич, студент VI курса лечебного факультета.
E-mail: atirador99@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6682-5644

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Каленова Софья Александровна, студентка VI курса лечебного факультета.
E-mail: vanessa2000yutu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7286-7461

Осмиева Зурида Магомедовна, студентка VI курса. E-mail: z.m.osmieva@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-4735-3861

Василенко Анна Анатольевна, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета. E-mail: vasilenko_anya@inbox.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Гордеев Алексей Игоревич. E-mail: atirador99@mail.ru

About authors

Gordeev Alexey I., 6th year student of Faculty of Medicine.
E-mail: atirador99@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6682-5644

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: h_ludmila73@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-1250-8798

Kalenova Sofya A., 6th year student of Faculty of Medicine.
E-mail: vanessa2000yutu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7286-7461

Osmieva Zurida M., 5th year student. E-mail: z.m.osmieva@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-4735-3861

Vasilenko Anna A., assistant of Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of Faculty of Pharmacy.
E-mail: vasilenko_anya@inbox.ru

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Corresponding author: Gordeev Alexey I. E-mail: atirador99@mail.ru

Для цитирования: Гордеев А.И., Хидирова Л.Д., Каленова С.А., Осмиева З.М., Василенко А.А. Артериальная жесткость как терапевтический мишень для курящих с коморбидностью. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-39-44>.

For citation: Gordeev A.I., Khidirova L.D., Kalenova S.A., Osmieva Z.M., Vasilenko A.A. Arterial stiffness as therapeutic target for smokers with comorbidity. *Medical alphabet*. 2023; (4): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-39-44>.

