



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина

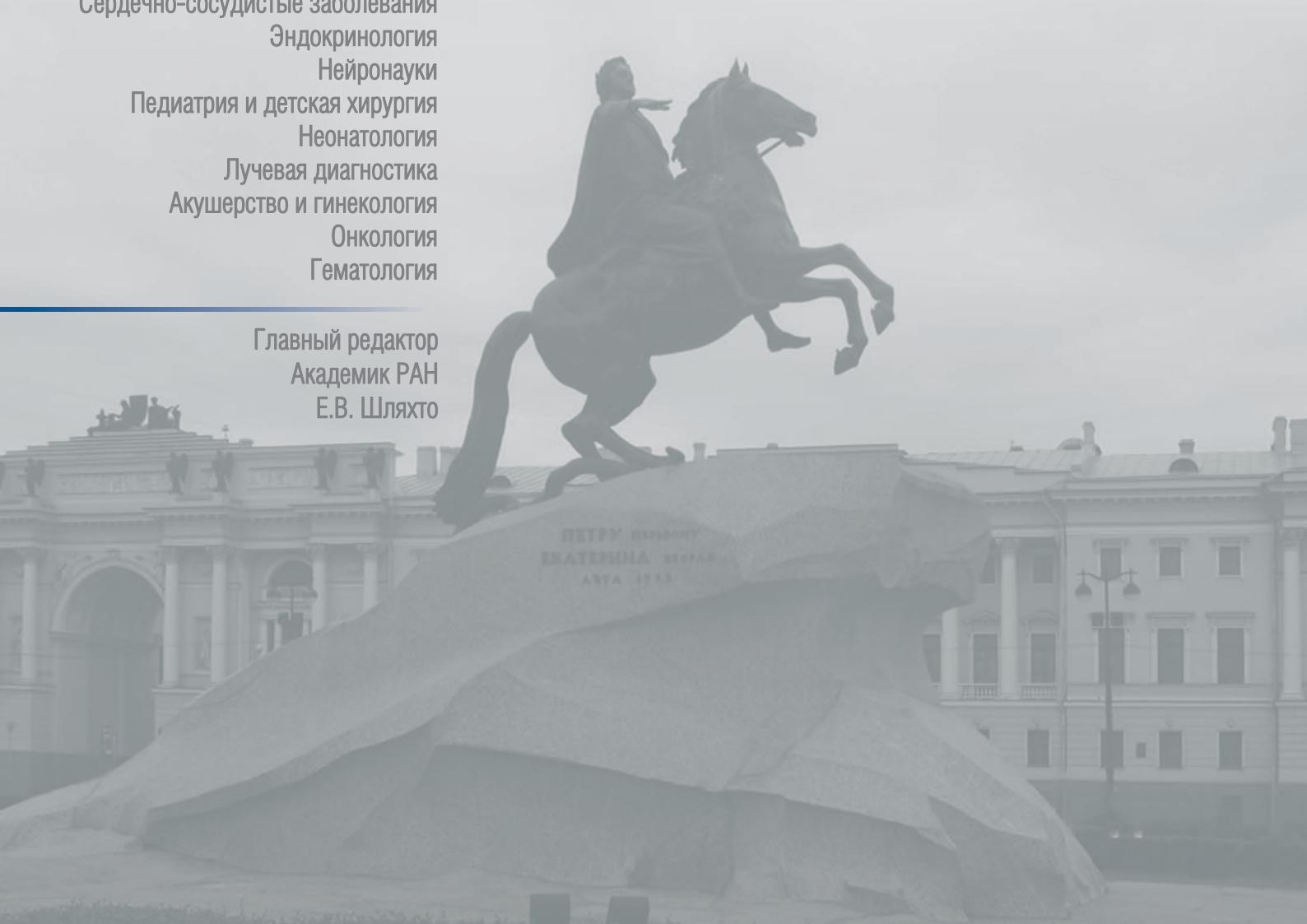
Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

том 5 №5 / 2018





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина

Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №5 / 2018

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
А. О. Конради
М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР
Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Барanova (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартая (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский
(Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко
(Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырев (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич
(Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечатать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2018.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORSA. Konradi
M. Galagudza**TECHNICAL EDITOR**

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvantau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

Make-up — L. P. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »
Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2
Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2018.
Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)

**MEMBERS
OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Podubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkovich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlyn (Saint-Petersburg)

СОДЕРЖАНИЕ

- СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 5** Крутиков А. Н., Вавилов В. Н., Королев Д. В., Семернин Е. Н., Костарева А. А.
ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
- 12** Чернявский М. А., Артюшин Б. С., Чернов А. В., Кудаев Ю. А., Чернова Д. В., Жердев Н. Н., Чуйкова И. О., Медведь М. С.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИМПЛАНТАЦИИ ГОЛОМЕТАЛЛИЧЕСКОГО СТЕНТА ПРИ ДИСТАЛЬНОМ РАССЛОЕНИИ АОРТЫ
- 18** Джоева О. Н.
ЗНАЧЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 26** Рыжов Ю. Р., Шпаков А. О.
АДИПОНЕКТИН, КАК ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ
- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 37** Костеников Н. А., Поздняков А. В., Илющенко Ю. Р. Станжевский А. А., Михелько А. А.
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
- РАДИОЛОГИЯ
- 46** Пойда М. Д., Рыжкова Д. В., Станжевский А. А.
⁶⁸GA-PSMA — МЕЧЕНЫЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 53** Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Князева А. А., Мишанин А. И., Цырлин В. А.
ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОДЕЛИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ»

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 5** Krutikov A. N., Vavilov V. N., Korolev D. V., Semernin E. N., Kostareva A. A.
INTERMITTENT PNEUMATIC COMPRESSION FOR TREATING PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

- 12** Chernyavskiy M. A., Artyushin B. S., Chernov A. V., Kudaev Yu. A., Chernova D. V., Zherdev N. N., Chuykova I. O., Medved' M. S.
BARE METAL STENT IMPLANTATION IN TREATING DISTAL AORTIC DISSECTION: A CASE REPORT

- 18** Dzhioeva O. N.
THE IMPORTANCE OF THE DIASTOLIC DYSFUNCTION IN THE CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION OF NON-CARDIAC SURGICAL INTERVENTION

METABOLIC DISEASES

- 26** Ryzhov J. R., Shpakov A. O.
ADIPONECTIN AS AN ENDOGENOUS REGULATOR OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS

CANCER

- 37** Kostenikov N. A., Pozdnyakov A. V., Iliuschenko Yu. R., Stanzhevskiy A. A.
MODERN TECHNOLOGIES OF NUCLEAR MEDICINE IN DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

RADIOLOGY

- 46** Poyda M. D., Ryzhkova D. V., Stanzhevsky A. A., Mihetko A. A.
⁶⁸GA-PSMA – LABELED BIOMARKER FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (LITERATURE REVIEW)

EXPERIMENTAL STUDIES

- 53** Pliss M. G., Kuzmenko N. V., Knyazeva A. A., Mishanin A. I., Tsyrlin V. A.
EFFECT OF THE QUALITY OF LABORATORY RATS ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF VASORENAL HYPERTENSION IN THE “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” MODEL

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Крутиков А. Н.¹, Вавилов В. Н.², Королев Д. В.¹, Семернин Е. Н.¹,
Костарева А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация
Крутиков Александр Николаевич
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ankrutikov@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 03.10.2018
и принята к печати 19.10.2018.*

Резюме

В обзоре отражены данные исследований по оценке эффективности использования метода периодической пневматической компрессии для лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Рассмотрены основные режимы, обсуждаются возможные механизмы действия метода.

Ключевые слова: периодическая пневматическая компрессия, хронические облитерирующие забо-
левания артерии нижних конечностей.

Для цитирования: Крутиков А. Н., Вавилов В. Н., Королев Д. В., Семернин Е. Н., Костарева А. А. *Периодическая пневматическая компрессия в лечении хронических облитерирующих заболеваний арте-
рий нижних конечностей. Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 5–11.*

INTERMITTENT PNEUMATIC COMPRESSION FOR TREATING PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Krutikov A. N.¹, Vavilov V. N.², Korolev D. V.¹, Semernin E. N.¹,
Kostareva A. A¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Krutikov Alexander N.

Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341

E-mail: ankrutikov@yandex.ru.

Received 03 October 2018; accepted
19 October 2018.

Abstract

The review discussed issues of intermittent pneumatic compression using for peripheral arterial disease treatment. Historical information, regimes and possible mechanisms of action are discussed.

Key words: intermittent pneumatic compression, peripheral arterial disease (chronic obliterative arterial disease)

For citation: Krutikov AN, Vavilov VN, Korolev DV, Semernin EN, Kostareva AA. Intermittent pneumatic compression for treating peripheral arterial disease. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (5): 5–11.

Список сокращений:

ВЦКД — время цикла компрессия/декомпрессия, КД — компрессионное давление, КИК — критическая ишемия конечности, ППК — периодическая пневматическая компрессия, ПХ — перемежающая хромота, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ХОЗАНК — хронические обструктивные заболевания артерий нижних конечностей.

Метод периодической пневматической компрессии (ППК) заключается в создании внешнего переменного давления на конечности. Основными показаниями к проведению ППК являются профилактика венозных тромбоэмболий, лечение хронической венозной недостаточности, лимфедемы, хронических обструктивных заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК). Противопоказания включают тромбофлебит, флегмона, рожистое воспаление, миофасциальный компартмент-синдром, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тяжелая плохо корригируемая артериальная гипертензия [1].

За рубежом выпускается большое количество аппаратов для проведения ППК: ArtAssist (ACI

Medical, Inc., USA), Kendall SCD (COVIDIEN, USA), VenaFlow (AIRCAST, USA), AngioPress (Mego Aftek, Израиль) и другие. В нашей стране в настоящее время производится единственный аппарат «Лимфа-Э» (Медико-инженерный центр «Аквита», Москва).

Выпускаемые аппараты различаются по типу компрессоров, манжет, количеству и расположению камер в манжетах (однокамерные или многокамерные, с перекрывающимися или смежными камерами). Предлагается широкий диапазон регулируемых параметров: степень компрессии (величина давления в манжете), длительность компрессии (плато), длительность декомпрессии (пауза), последовательность наддува камер. Имеет значение также такой параметр, как скорость наддува камеры, который зависит от ее объема и производительности компрессора. При использовании режима компрессии высокого давления вариабельным является время между перекрытием венозного и артериального кровотока.

В опубликованных исследованиях различны длительность сеансов, частота применения в день или в неделю, общая продолжительность курса применения.

Основных режимов ППК два: режим низкого компрессионного давления (КД) — до 50 мм Hg и режим высокого КД (от 100 мм Hg и более). Первый режим стимулирует венозные и лимфотические токи, в то время как при втором основные эффекты обусловлены реактивной гиперемией. Соответственно режим низкого КД используется для лечения хронической венозной недостаточности, лимфедемы и для профилактики венозных тромбоэмболий, а высокого КД — в комплексной терапии ХОЗАНК. Может использоваться одновременный или последовательный надув камер многокамерной манжеты (в том числе режим «бегущей волны»).

В данном обзоре будет рассмотрено использование метода ППК для лечения ХОЗАНК.

Первые описания попыток воздействия на артериальный кровоток в конечностях путем прикладывания к ним внешнего давления предпринимались еще в 19 веке. В то время считали, что надо прикладывать отрицательное давление, тем самым наполняя капилляры кровью. Французский врач Victor Theodore Junod с 1829 года изучал и практиковал этот метод, помещая конечность в железную камеру и создавая в ней разрежение до $\frac{1}{3}$ атмосферы (-250 мм Hg), что вызывало массу разнообразных ощущений у подопытных и приводило к общирным подкожным геморрагиям. Он суммировал полученные данные в монографии 1875 года «Traite theorique et pratique de l'hemospasie» [2].

Развил метод знаменитый немецкий профессор Август Бир (August Bier). Он сократил экспозицию отрицательного давления на конечность до нескольких минут, затем давление в камере восстанавливали до атмосферного и через несколько минут цикл повторялся, общая продолжительность сеанса составляла 20–30 минут. Некоторые положительные сдвиги у его пациентов были, что позволило ему описать метод и результаты лечения в монографии «Hyperämie als Heilmittel» («Гиперемия как лекарство») [3].

Последующие исследования [4] показали, что приложение отрицательного давления к конечности усиливает локальный кровоток только кратковременно и не может дать долговременный эффект. Lewis T. и Grant R.T. (1925) выявили резкое увеличение кровотока в конечности после прекращения венозной окклюзии. Они назвали этот феномен реактивной гиперемией [5].

Одними из первых, кто исследовал влияние курса «периодической гиперемии», вызываемой венозной окклюзией были Collens W.S., et al. (1936). Они накладывали манжету для измерения артериального давления на бедро и с помощью аппарата создавали периодическую компрессию (КД =

40 ммHg; время цикла компрессия/декомпрессия (ВЦКД) = 2/2 мин). Сеансы продолжались до 12 часов в день. Из 29 пациентов в двух случаях было ухудшение, у остальных — отчетливое улучшение (уменьшение болей покоя, увеличение дистанции безболевой ходьбы, закрытие язв) [6].

В 1990–2015-х годах было проведено большое количество исследований, в том числе и рандомизированные клинические исследования (РКИ) [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], подтверждающих положительное влияние ППК как при перемежающей хромоте (ПХ) (стадия II по Fontaine), так и при критической ишемии конечности (КИК) (III–IV стадии).

Основные эффекты заключаются в улучшении качества жизни, уменьшении болей покоя, увеличении дистанции безболевой ходьбы и максимальной проходимой дистанции, уменьшении или заживлении трофических язв. Из инструментальных показателей — увеличение ТсрO₂, максимальной скорости кровотока по бедренной/подколенной артерии, кожного кровотока при лазерной допплеровской флуориметрии, увеличение лодыжечного/пальцевого давления.

Исследования часто трудно сопоставлять, так как авторы использовали разные аппараты ППК, режимы, ВЦКД, давление компрессии, продолжительность и частоту использования.

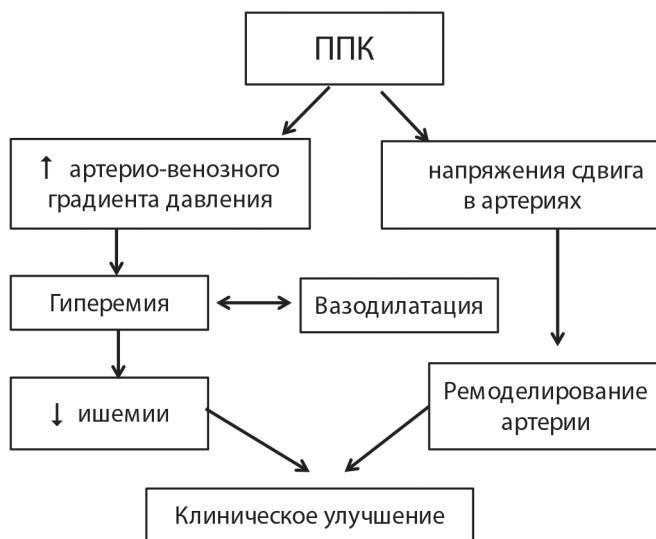
Среди опубликованных работ выделяются несколько, в которых отражены результаты применения ППК у большого числа пациентов. Так, в работе Sultan S., et al. (2011) описывают наблюдения за 171 пациентом с КИК, не подлежащих реваскуляризации, которые в течение 3 месяцев проводили ППК. За 3,5 года наблюдения сохранили конечность 94 %, средний безампутационный интервал составил 18 месяцев. Боли покоя прекратились у всех пациентов, язвы сохранялись у 5, у остальных закрылись. Достигнутое клиническое улучшение сохранялось на протяжении 12 месяцев [15].

Montori V.M., et al. (2002) у 107 пациентов с КИК сообщают о полном закрытии язв и сохранении конечности у 40 % [16].

В клинике Мейо за 18 месяцев наблюдения в группе ППК частота больших ампутаций составила 42 %, а в контрольной группе — 83 %, полное закрытие язв — в 58 % и в 17% соответственно [17].

В 3-х РКИ использовали одинаковые аппараты, высокое давление компрессии, режимы, длительность ежедневных сеансов и курса ППК [13, 18, 19]. В результате — за 12–28 месяцев наблюдения сохранили конечности 57–88 % пациентов с критической ишемией. В исследовании van Bemmelen P.S., et al. (2001) была выявлена прямая зависимость приверженности пациентов терапии и результата.

Рисунок 1. Механизм действия ППК



Адаптировано из Sheldon R.D., Rosegurini B.T., Laughlin M.H. et al. New insights into the physiologic basis for intermittent pneumatic limb compression as a therapeutic strategy for peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2013;58(6):1688-96. [25].

При ежедневных сеансах ППК больше 2,5 часов почти все сохранили конечности, а при сеансах около 1 часа — большинство пациентов потеряли конечности. У сохранивших конечности пациентов увеличился диаметр безболевой ходьбы, пальцевое давление, транскутанное напряжение кислорода (T_{cpO_2}) на стопе [19].

В мета-анализах, включающих 8 РКИ [20] и 31 исследование [21] показано, что положительные эффекты ППК при ПХ и КИК имеют высокую доказательность.

Пациенты с синдромом диабетической стопы в исследованиях не выделяются в отдельную группу, но составляют большую часть. Например, в исследовании Kavros S.J., et al. (2008) пациентов с КИК и сахарным диабетом было 63 %, в исследовании Sultan S., et al. (2011) — 67 % [11, 17].

Заслуживает внимания также вопрос использования ППК в послеоперационном периоде после реваскуляризации. Опубликовано только одно такое исследование. В группе ППК отмечали более высокие цифры T_{cpO_2} и меньше послеоперационный отек конечности [22]. Конечно, это не влияние ППК на артериальный приток, а проявление стимуляции венозного оттока.

К настоящему времени не проведено ни одного сравнительного исследования ППК vs эндоваскулярное или оперативное лечение ХОЗАНК. Однако примерные сопоставления сделать возможно. Например, в крупном РКИ «PADI», проведенном в 3-х сосудистых центрах в Нидерландах, у пациентов с КИК

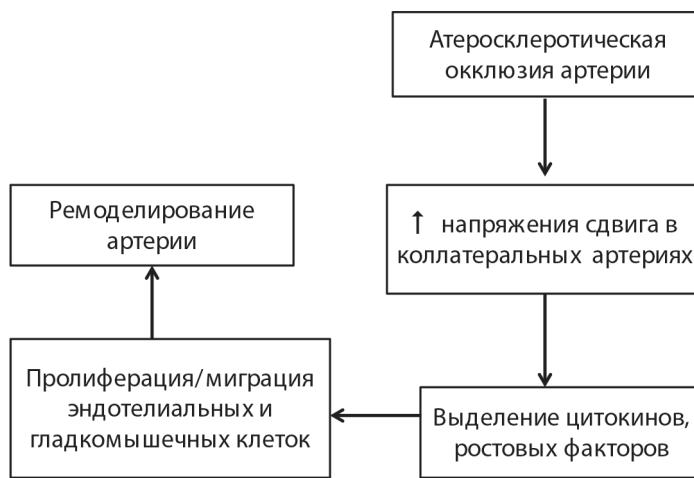
и сосудистым поражением артерий голени оценивали результаты ангиопластики и стентирования голометаллическими стентами и с лекарственным покрытием [23]. В течение 12 месяцев наблюдения у 20–25 % пациентов потребовалась большая ампутация и у 4–5 % малая. Показатели оперативного/эндоваскулярного лечения лучше, чем при использовании ППК, но эти методы не являются конкурирующими. Лечение с применением ППК проводят пациентам, у которых невозможна реваскуляризация.

В ряде работ анализировали использование ППК с экономической точки зрения. Так, например, Tawflick W.A., et al. (2013) приводят следующие цифры: средняя стоимость ампутации и последующей реабилитации составляет 29 815 евро, а лечение с применением аппарата ППК — 3985 евро [24]. В работе Sultan S., et al. (2011) расходы на одного пациента составили 3988 [17].

Возможные патофизиологические механизмы.

Считается, что положительное клиническое действие ППК в основном обусловлено эффектами, вызываемыми реактивной гиперемией (рис. 1) [25]. В краткосрочном аспекте клиническое улучшение, обусловленное уменьшением степени ишемии может быть связано как с гуморальными, так и рефлекторными факторами. Рефлекторный фактор — это вено-артериальный рефлекс, вызывающий повышение тонуса артериол нижних конечностей при переходе и клиностазе в ортостаз. Этот рефлекс защищает микроциркуляторное русло от чрезмерного повышения гидростатического давления.

Рисунок 2. Гипотетическая схема событий при артериогенезе



Адаптировано из Lawall H., Bramlage P., Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. Thromb Haemost. 2010; 103(4):696-709) [31].

Hussmann M., et al. (2008) исследовали методом лазерной допплеровской флуориметрии кожный кровоток у пациентов с ПХ выявили снижение вдвое по сравнению со здоровыми лицами чувствительности рефлекса. После сеанса ППК чувствительность вено-артериального рефлекса увеличилась как в контрольной группе, так и у пациентов с ПХ, более чем в два раза, что свидетельствует о положительном влиянии на механизмы ауторегуляции локального кровотока [26].

Гуморальные механизмы, на которые оказывает действие ППК включают увеличение выделения эндотелиальными клетками оксида азота и повышение экспрессии NO-синтазы [27, 28], а также влияние на фибринолиз [29, 30].

Долговременные эффекты ППК возможно обусловлены тем, что реактивная гиперемия вызывает увеличение напряжения сдвига (shear stress) в коллатеральных сосудах, а это способствует так называемому артериогенезу, т. е. увеличению диаметра коллатеральных сосудов (рис. 2) [31].

Важный вопрос — какой режим ППК будет наиболее действенен для лечения ишемии конечностей. Предполагается, что эффективность ППК будет напрямую зависеть от степени и длительности реактивной гиперемии, а последняя, в свою очередь, зависит от используемых режимов ППК. Такую зависимость исследовали Morris R.J., et al. (2004) [32]. Гиперемию оценивали по кровотоку в общей бедренной артерии методом допплерографии. ППК проводили в двух режимах — «коротком» (ВЦКД = 10/50 с; сеанс 10 циклов) и более продолжительном (ВЦКД = 60/60 с, сеанс 5 циклов). КД составляло

60 ммHg, т. е. создавали только венозную окклюзию. Оказалось, что при «коротком режиме» только после первого цикла кровоток возрастал в 1,6 раза с быстрым возвратом к исходному через 30 с. В последующие 2–10 циклов кровоток возрастал только в 1,2–1,1 раза, также с быстрым возвратом к исходному. При втором режиме кровоток при каждом цикле стабильно возрастал в 1,4 раза, но также возвращался к исходному к концу периода декомпрессии. Т. е. при «коротком режиме» реактивная гиперемия более продолжительна (в процентном отношении к циклу компрессии), но меньше по величине, а при ВЦКД 60/60 с степень увеличение кровотока больше, но относительная продолжительность РГ меньше. Авторы заключают, что в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, какой из режимов ППК оптимальнее по ВЦКД.

Таким образом, результаты исследований по оценке эффективности применения ППК в комплексном лечении ПХ и КИК свидетельствуют о положительном влиянии метода на клиническое течение заболевания. Метод безопасен, экономически оправдан и может использоваться пациентами в качестве домашней терапии. Однако до настоящего времени не выработан единый стандарт для проведения ППК (величина прикладываемого давления, длительность компрессии и декомпрессии, скорость достижения целевого компрессионного давления, длительность сеанса, продолжительность курса терапии). Несомненно, что лечение должно проводиться не менее нескольких месяцев, по несколько часов в день, что реализуемо только в качестве домашней терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

1. Schwahn-Schreiber C, Breu FX, Rabe E et al. S1-Leitlinie Intermittierende Pneumatische Kompression. Der Hautarzt. 2018;69(8):662–673.
2. Junod VT. Traite theorique et pratique de l'hemospasie. Paris, A L'Imprimerie Nationale, 1875.
3. Bier A. Hyperämie als Heilmittel. Vogel, Leipzig, 1906.
4. Lewis T. The Force Exerted by the Minute Vessels of the Skin in Contracting. Heart. 1924;11:109–117.
5. Lewis T., Grant R.T. Observations upon reactive hyperemia in man. Heart 1925; 12:73.
6. Collens WS, Wilensky ND. The treatment of peripheral obliterative diseases by intermittent venous occlusion. JAMA. 1936;107:1960–1965.
7. Kakkos SK, Geroulakos G, Nicolaides AN. Improvement of the walking ability in intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusion with supervised exercise and pneumatic foot and calf compression: a randomized controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30:164–75.
8. Delis KT, Nicolaides AN, Wolfe JH et al. Improving walking ability and ankle brachial pressure indices in symptomatic peripheral vascular disease with intermittent pneumatic foot compression: a prospective controlled study with one-year follow-up. J Vasc Surg. 2000;31:650–61.
9. Delis KT, Nicolaides AN. Effect of intermittent pneumatic compression of foot and calf on walking distance, hemodynamics, and quality of life in patients with arterial claudication: a prospective randomized controlled study with 1-year follow-up. Ann Surg. 2005;241:431–41.
10. Berni A, Tromba L, Falvo L et al. Randomized study on the effects of different strategies of intermittent pneumatic compression for lower limb claudication. G Chir. 2009;30(6-7):269–73.
11. Ramaswami G, D'Ayala M, Hollier LH et al. Rapid foot and calf compression increases walking distance in patients with intermittent claudication: results of a randomized study. J Vasc Surg. 2005;41(5):794–801.
12. de Haro J, Acin F, Florez A et al. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. J Vasc Surg. 2010;51(4):857–62.
13. Chang ST, Hsu JT, Chu CM et al. Using intermittent pneumatic compression therapy to improve quality of life for symptomatic patients with infrapopliteal diffuse peripheral obstructive disease. Circ J. 2012;76(4):971–6.
14. Breu FX, Zelikovski A, Loberman Z et al. Efficacy and safety of a new pneumatic compression device for peripheral arterial disease with intermittent claudication: a prospective, randomized, multi-center clinical trial. Phlebologie. 2014;43(1):5–11.
15. Sultan S, Hamada N, Soylu E et al. Sequential compression biomechanical device in patients with critical limb ischemia and nonreconstructible peripheral vascular disease. J Vasc Surg. 2011;54 (2):440–6.
16. Montori VM, Kavros SJ, Walsh EE et al. Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998–2000). Int Angiol. 2002;21(4):360–6.
17. Kavros SJ, Delis KT, Turner NS et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up. J Vasc Surg. 2008;47(3):543–9.
18. Sultan S, Esan O, Fahy A. Nonoperative active management of critical limb ischemia: initial experience using a sequential compression biomechanical device for limb salvage. Vascular. 2008;16(3):130–9.
19. van Bemmelen PS, Gitlitz DB, Faruqi RM et al. Limb salvage using high-pressure intermittent compression arterial assist device in cases unsuitable for surgical revascularization. Arch Surg. 2001;136(11):1280–5.
20. Oresanya L, Mazzei M, Bashir R et al. Systematic review and meta-analysis of high-pressure intermittent limb compression for the treatment of intermittent claudication. J Vasc Surg. 2018;67(2):620–8.
21. Williams KJ, Babber A, Ravikumar R et al. Non-Invasive Management of Peripheral Arterial Disease. Adv Exp Med Biol. 2017;906:387–406.
22. Pawlaczyk K, Gabriel M, Urbanek T et al. Effects of intermittent pneumatic compression on reduction of post-operative lower extremity edema and normalization of foot microcirculation flow in patients undergoing arterial revascularization. Med Sci Monit. 2015;21:3986–92.
23. Spreen MI, Martens JM, Hansen BE et al. Percutaneous transluminal angioplasty and drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia (PADI) trial. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(2):e002376.
24. Tawfick WA, Hamada N, Soylu E et al. Sequential compression biomechanical device versus primary amputation in patients with critical limb ischemia. Vasc Endovascular Surg. 2013;47(7):532–9.
25. Sheldon RD, Rosegurni BT, Laughlin MH et al. New insights into the physiologic basis for intermittent pneumatic limb compression as a therapeutic strategy for peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2013;58(6):1688–96.
26. Husmann M, Willenberg T, Keo HH et al. Integrity of venoarteriolar reflex determines level of microvascular skin flow enhancement with intermittent pneumatic compression. J Vasc Surg. 2008;48(6):1509–13.
27. Chen LE, Liu K, Qi WN et al. Role of nitric oxide in vasodilation in upstream muscle during intermittent pneumatic compression. J Appl Physiol. (1985). 2002;92(2):559–66.
28. Dai G, Tsukurov O, Orkin RW et al. An in vitro cell culture system to study the influence of external pneumatic compression on endothelial function. J Vasc Surg. 2000;32(5):977–87.
29. Kohro S, Yamakage M, Sato K et al. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(5):660–4.
30. Giddings JC, Morris RJ, Ralis HM et al. Systemic haemostasis after intermittent pneumatic compression. Clues for the investigation of DVT prophylaxis and travellers thrombosis. Clin Lab Haematol. 2004;26(4):269–73.
31. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. Thromb Haemost. 2010;103(4):696–709.
32. Morris RJ, Woodcock JP. Intermittent venous compression, and the duration of hyperaemia in the common femoral artery. Clin Physiol Funct Imaging. 2004; 24(4):237–42.

Информация об авторах:

Крутиков Александр Николаевич, к.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилов Валерий Николаевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;

Королев Дмитрий Владимирович, к.т.н., зав. научно-исследовательским отделом нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семернин Евгений Николаевич, к.м.н., зав. научно-исследовательским отделом инфильтративных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Krutikov Alexander N., PhD, leading researcher of the research Department of infiltrative heart disease, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilov Valery N., MD, PhD, professor of the Department of faculty surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health;

Korolev Dmitry V., PhD, head of the research Department of nanotechnology, Almazov National Medical Research Centre;

Semernin Eugeny N., PhD, head of the research Department of infiltrative heart disease, Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., PhD, director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИМПЛАНТАЦИИ ГОЛОМЕТАЛЛИЧЕСКОГО СТЕНТА ПРИ ДИСТАЛЬНОМ РАССЛОЕНИИ АОРТЫ

Чернявский М. А.¹, Артюшин Б. С.¹, Чернов А. В.¹, Кудаев Ю. А.¹,
Чернова Д. В.¹, Жердев Н. Н.¹, Чуйкова И. О.¹, Медведь М. С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Чуйкова Инга Олеговна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: chuykova_inga@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 16.10.2018
и принята к печати 12.11.2018.*

Резюме

Целью публикации является демонстрация эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения дистальных форм расслоения аорты, его преимуществ перед открытыми вмешательствами. Представлен случай успешного лечения дистального расслоения грудного отдела аорты путем имплантации голометаллического стента в ее брюшной отдел пациентке 78 лет с гладким течением послеоперационного периода. Первым этапом была выполнена транскатетерная изоляция аневризмы грудного отдела аорты. На контрольной компьютерной томографии через 3 месяца эндоликов и миграции стента не выявлено.

Ключевые слова: дистальное расслоение аорты, транскатетерная изоляция, голометаллический стент.

Для цитирования: Чернявский М. А., Артюшин Б. С., Чернов А. В. и соавт. Клинический случай имплантации голометаллического стента при дистальном расслоении аорты. Трансляционная медицина. 2018; 5(5): 12–17.

BARE METAL STENT IMPLANTATION IN TREATING DISTAL AORTIC DISSECTION: A CASE REPORT

**Chernyavskiy M. A.¹, Artyushin B. S.¹, Chernov A. V.¹,
Kudaev Yu. A.¹, Chernova D. V.¹, Zherdev N. N.¹,
Chuykova I. O.¹, Medved' M. S.¹**

¹Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chuykova Inga Olegovna
Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia
Akkuratova str. 2, Saint Peterburg, Russia,
197341
E-mail: chuykova_inga@mail.ru

Received 16 October 2018; accepted
12 November 2018.

Abstract

This article demonstrates a case of effective and save endovascular treatment of distal aortic dissection and underlines its advantages over open surgery. The case describes successful implantation of bare metal stent into abdominal aorta. The patient of 78 years old underwent thoracic endovascular aortic repair as first stage, then bare metal stent implantation as second stage. There were no complications. CT-scan in 3 month showed no endoleaks or stent migration.

Key words: distal aortic dissection, thoracic endovascular aortic repair, bare metal stent.

For citation: Chernyavskiy MA, Artyushin BS, Chernov AV. Bare metal stent implantation in treating distal aortic dissection: a case report. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5(5): 12–17.

Введение

Эндоваскулярное лечение дистальных расслоений аорты имеет явные преимущества перед открытыми вмешательствами: малая травматичность, отсутствие необходимости подключения аппарата искусственного кровообращения, короткий реабилитационный период, возможность применения у пациентов высокого операционного риска, меньшая вероятность интра- и послеоперационных осложнений. При этом сохраняется радикальность вмешательства [1, 2, 4].

Имплантация голометаллического стента при дистальных расслоениях аорты предотвращает вторичное аневризматическое расширение аорты и препятствует дальнейшему распространению диссекции, поддерживая истинный просвет и приводя к тромбированию ложного просвета. Голометаллический стент поддерживает ремоделирование аорты и не компроментирует кровоток по висцеральным ветвям аорты. Хотя эта методика связана с определенным риском таких осложнений, как разрыв аорты, ретроградная диссекция, острое нарушение мозгового кровообращения и острую почечную недостаточность, в целом можно признать

ее успешной, малоинвазивной, альтернативой открытому вмешательству.

В статье представлен клинический случай успешного эндоваскулярного лечения пациентки с дистальным расслоением аорты с помощью голометаллического стента. В периоперационном периоде осложнения отсутствовали, а на контрольной компьютерной томографии через 3 месяца эндоликов и миграции стента не обнаружено.

Клиническое наблюдение

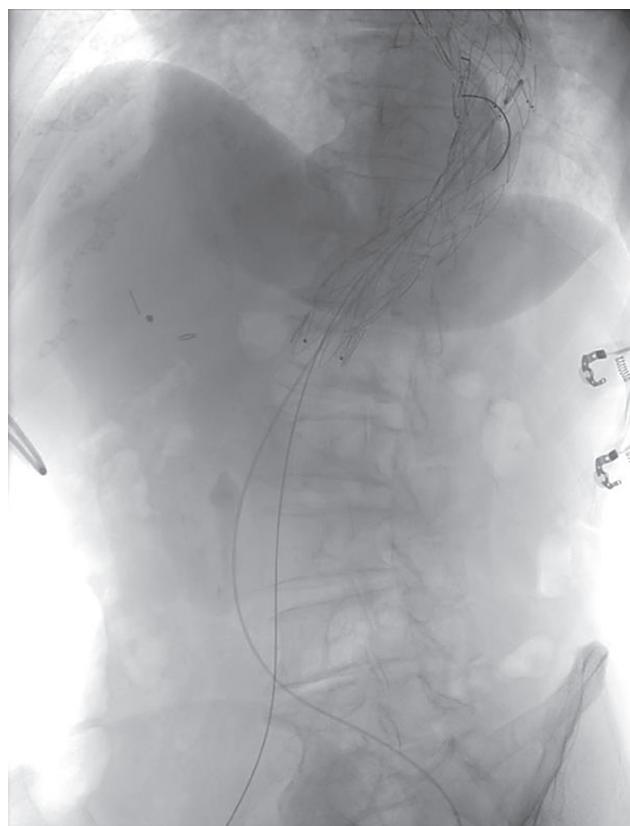
Пациентка С., 78 лет, в мае 2018 г. поступила в клинику НМИЦ им. В. А. Алмазова для лечения торакоабдоминальной аневризмы аорты с хронической диссекцией 3-го типа по ДеБейки. Из анамнеза известно, что в октябре 2016 г. обратилась в больницу по месту жительства с жалобами на интенсивные боли в груди и животе. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружена диссекция аорты от нисходящей части до инфраорального отдела с расширением просвета до 60 мм; все ветви отходят от истинного просвета.

Первым этапом выполнена операция транскатетерной изоляции аневризмы грудного отдела аорты

Рисунок 1. TEVAR (первый этап, интраоперационная ангиография)



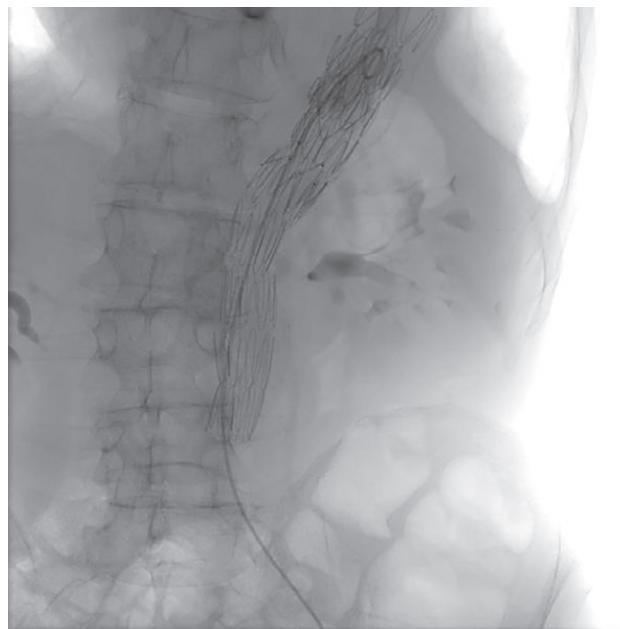
**Рисунок 2. TEVAR. Имплантация второго модуля грудного стент-графта
(интраоперационная ангиография)**



(TEVAR): дистальнее отхождения левой подключичной артерии имплантирован стент-графт Cook Zenith Alfa 32x201 мм (рис. 1).

Выполнена контрольная МСКТ-аортография: положение стент-графта в грудной аорте оптимальное,

аневризма полностью тромбирована. Определяется контрастирование ложного просвета нисходящей аорты дистальнее стент-графта. Выполнена имплантация стент-графта Valiant Thoracic 36x200 мм в нисходящую аорту до устья чревного ствола (рис. 2).

Рисунок 3. Имплантация голометаллического стента (интраоперационная ангиография)

При контрольной компьютерной томографии эндоликов миграции эндографтов не выявлено. Однако сохраняется расслоение аорты в ее инфраrenalном отделе.

Через месяц выполнен второй этап эндопротезирования аорты — имплантация голометаллического стента в инфраrenalный отдел сосуда. Под местной анестезией произведен повторный доступ к левой общей бедренной артерии. Артерия пунктирована, установлен интродьюсер 8F. В истинный просвет аорты заведен сверхжесткий проводник Lunderquist Exrta Stiff 300 мм, по нему заведен, позиционирован и имплантирован голометаллический стент COOK Zenith Dissection Stent 36x164 мм до бифуркации аорты (рис. 3).

При контрольной ангиографии — оптимальное позиционирование стента, висцеральные артерии контрастируются антеградно. Инструменты удалены из сосудистого русла. Пункционное отверстие в артерии ушито обвивным швом. Рана ушита послойно с установкой дренажа.

При контрольной компьютерной томографии эндоликов миграции эндографтов и стента не выявлено, отмечается восстановление истинного просвета и тромбирование ложного просвета. На 5-е сутки пациентка выпisана на амбулаторное лечение. Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Обсуждение

Расслоение аорты представляет собой повреждение слоев ее стенки, образование между ними пространства с формированием двух про-

светов — истинного и ложного. Данное состояние опасно постепенным истончением стенки аорты с увеличением риска ее разрыва [1, 3, 5]. А если диссекция осложняет течение уже имеющейся аневризмы аорты, то увеличивается риск разрыва аневризмы. Кроме того, расслоение может распространяться на устья ветвей аорты, приводя к их компрессии. Как правило, хроническое расслоение протекает бессимптомно и является случайной находкой [2, 5]. В последние десятилетия данная проблема приобрела большее значение в связи с совершенствованием методов диагностики и лечения: компьютерная томография позволяет не только обнаружить диссекцию, но и определить диаметры истинного и ложного просвета, выявить наличие фенестраций, проанализировать состояние висцеральных артерий и выбрать наиболее оптимальный метод лечения [3, 6, 8].

Дистальный тип расслоения аорты (III тип по классификации ДеБейки, тип В по Стэнфордской классификации) представляет собой расслоение сосуда, начинающееся от места отхождения левой подключичной артерии и распространяющееся на торакоабдоминальную аорту с возможным вовлечением подвздошных артерий и висцеральных ветвей дуги аорты [2, 9]. Традиционно неосложненные формы диссекции В типа лечились консервативно. Однако, по разным данным, в 20–50 % случаев сохраняется опасность развития компрессии висцеральных ветвей, аневризмы и ее разрыва [1, 4].

В 1955 г. ДеБейки предложил открытый способ хирургического лечения расслоения аорты, но уровень смертности пациентов при таких опе-

рациях составлял 20–80 % [2, 6]. В 1999 г. Дейк успешно применил операцию транскатетерной изоляции аневризмы грудного отдела аорты (TEVAR) для лечения расслоения III типа [3]. За последние десятилетия развитие малоинвазивных методик и совершенствование технологий, а также явные преимущества эндоваскулярных вмешательств перед открытыми, позволило TEVAR стать «золотым стандартом» в лечении расслоений аорты [5, 7].

Имплантация стент-графта при расслоении аорты осуществляется с целью сохранения проходимости истинного просвета с тромбированием ложного просвета, что способствует стабилизации стенок аорты и, как следствие, прекращению дальнейшего распространения диссекции. Вследствие неполного закрытия диссекции эндографтом развиваются вторичное аневризматическое расширение и распространение диссекции, стентирование дистальной части голометаллическим стентом рассматривается как дополнение к имплантации стент-графтов в проксимальной части. Таким образом осуществляется наиболее полная изоляция истинного и ложного просветов, снижается риск послеоперационных осложнений [2, 4, 6, 8].

Большинство авторов описывает преимущественно единичные наблюдения имплантации голометаллических стентов при дистальном расслоении аорты [1, 2, 4, 6, 8]. Несмотря на то, что крупные рандомизированные исследования не проводились, существующие публикации демонстрируют успешные результаты применения TEVAR. Hofferberth S. C., et al. (2012) описывает опыт эндоваскулярного лечения 18 пациентов с расслоением аорты III В типа, при этом у 97 % больных послеоперационных осложнений не отмечалось [1]. Kische S., et al. (2015) и Lombardi J. V., et al. (2012), несмотря на единичные случаи смерти пациентов от разрыва аорты в результате ретроградной диссекции, также отмечают успешное применение данной методики (уровень летальности не превышает 5 %) [4, 6]. Другие авторы сообщают о сходных результатах [5, 8, 9, 10, 11].

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает успешность эндоваскулярного лечения дистального расслоения аорты. Малоинвазивность данной методики позволяет применять ее в большинстве случаев, а также обеспечивает радикальность лечения при меньшем числе осложнений. Безопасность эндоваскулярного вмешательства делает его методом выбора при лечении заболеваний аорты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

1. Hofferberth SC, Foley PT, Newcomb AE et al. Combined proximal endografting with distal bare-metal stenting for management of aortic dissection. Ann Thorac Surg. 2012;93(1):95-102.
2. Hofferberth SC, Newcomb AE, Yii MY et al. Combined proximal stent grafting plus distal bare metal stenting for management of aortic dissection: Superior to standard endovascular repair? J Thorac and Cardiovasc Surg. 2012;144(4):956-962.
3. Dake MD, Kato N, Mitchell RS et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. N Eng J Med. 1999;340(20):1546-1552.
4. Kische S, D'Ancona G, Belu IC et al. Perioperative and mid-term results of endovascular management of complicated type B aortic dissection using a proximal thoracic endoprosthesis and selective distal bare stenting. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48(4):e77-84.
5. Canaud L, Faure EM, Ozdemir BA et al. Systematic review of outcomes of combined proximal stent-grafting with distal bare stenting for management of aortic dissection. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3(3):223-33.
6. Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA et al. Prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. J Vasc Surg. 2012;55(3):629-640.
7. Fattori R. Endovascular treatment of aortic dissection: are we going into the right direction? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;36(5):520-1.
8. Lu Q, Chen Y, Zhang Y et al. Endovascular Treatment of Distal Tears Located in the Reno-Visceral Segment with Bare-Metal Stents and Coils in a Complicated Type B Aortic Dissection. Ann Vasc Surg. 2017;45:264.e5-264.e8.
9. Chernyavskiy AM, Lyashenko MM, Al'sov SA et al. Hybrid surgery in treating aortic dissections. Diagnostic and interventional radiology. 2014;8(4):51-58. In Russian [Чернявский А.М., Ляшенко М.М., Альсов С.А., и др. Гибридная хирургия при расслоениях аорты. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014;8(4):51-58].
10. Belov YuV, Charchyan ER. Surgical treatment of distal aortic dissections. Angiology and vascular surgery. 2010;16(4):155-164. [Белов Ю.В., Чарчян Э.Р. Хирургическое лечение дистальных расслоений аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010;16(4):155-164].
11. Belov YuV, Charchyan ER, Soborov MA. Hybrid reconstructive procedures at distal aortic dissections. Angiology and vascular surgery. 2011;17 (4):101-107. [Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Соборов М.А. Гибридные реконструктивные вмешательства при дистальном расслоении аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011;17(4):101-107].
12. Faure EM, Canaud L, Cathala P et al. Assessment of abdominal branch vessel patency after bare-metal stenting of the thoracoabdominal aorta in a human ex vivo model of acute type B aortic dissection. J Vasc Surg. 2015;61(5):1299-305.

Информация об авторах:

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., зав. Начально-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Арtyушин Борис Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернов Артемий Владимирович, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Кудаев Юрий Анатольевич, врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернова Дарья Викторовна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жердев Николай Николаевич, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чуйкова Инга Олеговна, клинический ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Медведь Михаил Сергеевич, клинический ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Chernyavskiy Mikhail A., MD, PhD, the Head of Vascular and endovascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Artyushin Boris S., PhD, Senior Researcher of Vascular and endovascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Chernov Artemiy V., the Head of Vascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Kudaev Yuriy A., cardiologist of Vascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Chernova Daria V., Junior Researcher of Vascular and endovascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Zherdev Nikolay N., Junior Researcher of Vascular and endovascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Chuykova Inga O., resident of Vascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre;

Medved' Mikhail S., resident of Vascular surgery department, Almazov National Medical Research Centre.

ЗНАЧЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Джиоева О. Н.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия

²Научно-образовательный центр при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Джиоева Ольга Николаевна
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, Россия, 117997
E-mail: dzhioevaon@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.09.2018
и принята к печати 12.11.2018.

Резюме

Статья представляет собой обзор зарубежных данных, посвященных оценке нарушений диастолической функции как предиктора сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. Эта проблема представляет значимый практический интерес, поскольку в рекомендациях по стратификации кардиального риска периоперационных осложнений, диастолическая дисфункция не выделена как негативный прогностический критерий. Несмотря на то, что современные руководящие принципы по периоперационной оценке сердечно-сосудистых рисков при экстракардиальной хирургии не оценивают диастолическую дисфункцию как фактор риска, все больше данных свидетельствуют о более высокой частоте серьезных неблагоприятных сердечных событий, более длительной продолжительности пребывания в стационаре у пациентов именно с диастолической хронической сердечной недостаточностью. В статье представлены современные доказательные позиции о необходимости включения диастолической дисфункции в стратификацию риска перед внесердечными хирургическими вмешательствами.

Ключевые слова: внесердечные вмешательства, диастолическая дисфункция, стратификация риска, периоперационные сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Джииоева О.Н. Значение диастолической дисфункции в стратификации сердечно-сосудистого риска при внесердечных хирургических вмешательствах. Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 18–25.

THE IMPORTANCE OF THE DIASTOLIC DYSFUNCTION IN THE CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION OF NON-CARDIAC SURGICAL INTERVENTION

Dzhioeva O. N.^{1,2}

¹Russian National Research Pirogov Medical University, Department of Hospital Therapy № 2 of the Faculty of Medicine, Moscow, Russian Federation.

²Scientific and Educational Center of «City Clinical Hospital No. 24», Moscow, Russian Federation

Corresponding author:

Olga N. Dzhioeva
Russian National Research Pirogov Medical University
Ostrovityanova str. 1, Moscow, Russia,
117997
Email: dzhioevaon@gmail.com

Received 17 September 2018; accepted 12 November 2018.

Abstract

The article is an overview of foreign data on the evaluation of diastolic function disorders as a predictor of cardiovascular complications in non-cardiac surgical interventions. This problem is of significant practical interest, since in modern recommendations on the stratification of cardiac risk of perioperative complications, diastolic dysfunction is not identified as a negative prognostic factor. Although current guidelines on perioperative assessment of cardiovascular risks in extracardiac surgery do not evaluate diastolic dysfunction as a risk factor, more and more data indicate a higher incidence of serious adverse cardiac events, a longer hospital stay in patients with diastolic CHF. The article presents modern evidence supporting the need to include diastolic dysfunction in the risk stratification of non-cardiac surgical interventions.

Key words: extracardiac interventions, diastolic dysfunction, risk stratification, perioperative cardiovascular complications.

For citation: Dzhioeva ON. The importance of the diastolic dysfunction in the cardiovascular risk stratification of non-cardiac surgical intervention. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (5): 18–25.

Список сокращений:

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СД — сахарный диабет, ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда, ХСНсохрФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ВНР — В-нatriйуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент про-BNP, TVI — тканевая доплерография митрального кольца, IVRT — время изоволюметрического расслабления, DTE — время замедления раннего диастолического наполнения, ЛП — левое предсердие, Е — ранний диастолический пик, А — пик систолы предсердий, Ea' — тканевой ранний пик скорости

движения миокарда, Aa' — тканевой поздний пик скорости движения миокарда, Ea лат' — скорость движения миокарда латеральной части фиброзного митрального кольца, Ea септ' — скорость движения миокарда септальной части фиброзного митрального кольца, МЕТ — метаболический эквивалент, ТТГ — тиреотропный гормон, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Введение

Сердечно-сосудистые осложнения в периоперационном периоде являются важной междисциплинарной проблемой. Среди пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующий коморбидный фон встречается намного чаще, чем у пациентов среднего возраста, следовательно, возрастает

количество хирургических вмешательств, проводимых у пожилых пациентов с отягощенным как кардиальным, так и соматическим анамнезом. По мере того, как количество пожилых пациентов продолжает расти, анестезиологи будут все чаще сталкиваться с проблемой диастолической дисфункции. Морфофункциональные изменения, которые происходят у этих пациентов, ставят их в группу высокого риска периоперационных осложнений и смертности. Анестезиолог должен понимать особенности внутрисердечной гемодинамики пациента на фоне отягощенного коморбидного фона, патофизиологию заболеваний и соответствующее периоперационное ведение таких пациентов.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений является значимой и дискутабельной проблемой, которая связана как с междисциплинарными взаимодействиями, так и с отсутствием единых критериев алгоритмов диагностики, профилактики и лечения. Среди пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующая соматическая патология встречается в большинстве случаев. Поэтому у всех пациентов старшей возрастной группы, которым планируется хирургическое вмешательство, должна быть проведена стратификация кардиального риска внесердечного оперативного вмешательства. Этот пункт является очень важным, особенно следует обратить внимание на правильность формулировки. Привлечение к междисциплинарному взаимодействию врача-интерниста производится не с целью выявления «противопоказаний к хирургическому лечению», а исключительно с целью определения кардиального риска, стратификации этого риска и разработки комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий по модификации риска. Терапевту или кардиологу важно знать, какой вид и объем внесердечного вмешательства планируется у пациента, какие варианты анестезиологического пособия возможны, поскольку это имеет значение в тактике ведения пациентов на периоперационном этапе.

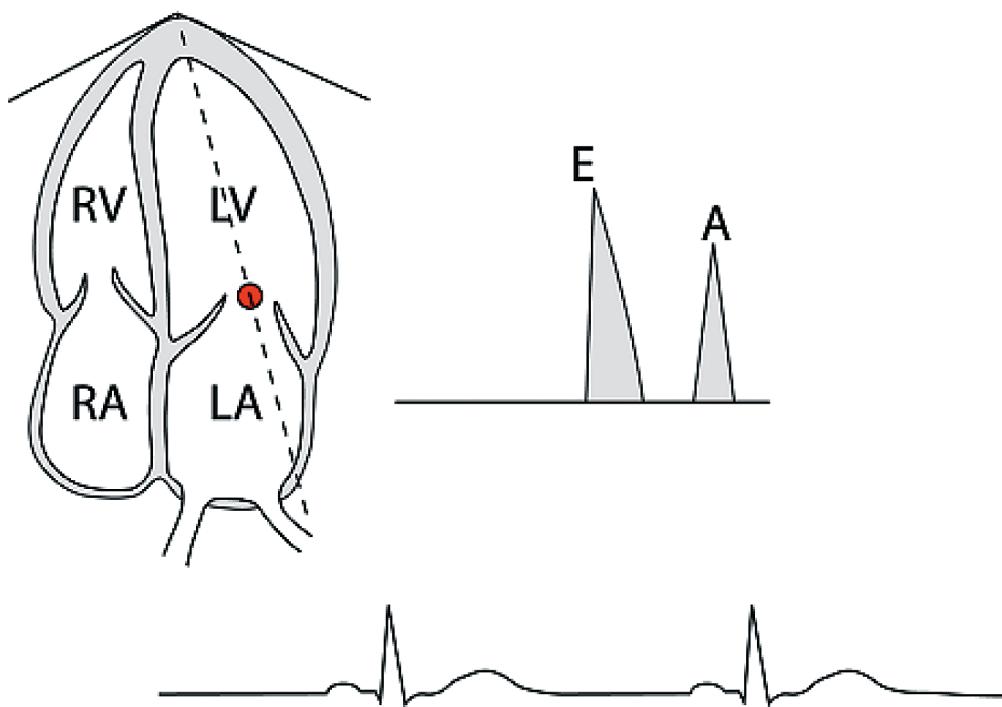
Сердечно-сосудистые осложнения могут возникнуть не только при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, но и у больных с ранее не диагностированными или протекающими малосимптомно ишемической болезнью сердца (ИБС), систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), клапанными пороками и нарушениями ритма. Важно помнить, что экстракардиальная патология [сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) и т. д.] также является мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, поскольку оказывает значимое влияние на течение хронической сердечной недостаточности. Предоперационное обследование включает сбор анамнеза, осмотр па-

циента и проведение инструментальных и лабораторных исследований, необходимых для выявления и оценки тяжести заболеваний сердечно-сосудистой системы: ИБС [острого коронарного синдрома, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, состояния после оперативного вмешательства на сердце], хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, наличия имплантированных устройств, значимой сопутствующей патологии [сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической почечной недостаточности (ХПН), анемии, поражения магистральных сосудов головы и шеи и других].

Несмотря на то, что современные руководящие принципы по периоперационной оценке сердечно-сосудистых рисков при экстракардиальной хирургии не оценивают диастолическую дисфункцию какperiоперационный фактор риска [1], недавний мета-анализ на основе 17 исследований продемонстрировал, что нарушение диастолы является независимым фактором риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода после внесердечного оперативного вмешательства [2]. Пациенты с клиническими симптомами ХСН более подвержены риску развития периоперационных осложнений. Хотя имеются ограниченные сведения по периоперационной стратификации риска, связанной с диастолической дисфункцией, все больше данных свидетельствуют о более высокой частоте серьезных неблагоприятных сердечных событий, более длительной продолжительности пребывания в стационаре у пациентов с диастолической ХСН [3, 4, 5, 6].

Важно различать диастолическую дисфункцию от диастолической ХСН. Диастолическая дисфункция — это предшественник диастолической ХСН. Диастолическая дисфункция является субклиническим состоянием, при котором нарушенная релаксация компенсируется увеличением давления в левом предсердии и давление наполнения ЛЖ остается нормальным [7]. Прогрессирование диастолической дисфункции характеризуется признаками и симптомами ХСН (слабость, одышка, плохая переносимость физических нагрузок, периферические отеки и т. д.) и эхокардиографическим подтверждением диастолической дисфункции. Изменения в структуре и функции сердца закономерны по мере старения организма человека. Согласно одной из самых распространенных точек зрения, на морфологическом уровне наблюдается уменьшение числа нормально функционирующих кардиомиоцитов (из-за апоптоза и клеточного некроза), увеличение размера кардиомиоцитов (гипертрофия) и увеличение количества соединительной ткани

Рисунок 1. Нормальный спектр трансмитрального потока при импульсно-волновом допплеровском исследовании



[8]. Кардиомиоциты заменяются фибробластами, которые продуцируют коллаген, с формированием фиброза миокарда ЛЖ. Более жесткий и менее податливый желудочек не может полноценно осуществить контрактильную функцию и не может иметь нормальную fazу релаксации. Изменения артериальной жесткости, которые происходят по мере старения организма, имеют непосредственное влияние на нарушение диастолической функции. Двумя основными проявлениями возрастной артериальной жесткости являются уменьшение растяжения аорты и увеличение скорости пульсовой волны. Потеря растяжения во время систолы приводит к повышенному систолическому давлению и меньшей энергии для увеличения потока во время диастолы, проявляющейся как низкое диастолическое давление. Полученное увеличение пульсового давления является значимым фактором риска для большинства сердечно-сосудистых событий. ХСНсохРФВ может приводить либо к ухудшению наполнения ЛЖ (пассивный механизм), либо к изменению релаксации ЛЖ (активный процесс). Структурные изменения миокарда, такие как гипертрофия и фиброз, влияют на позднюю fazу диастолы (наполнение), тогда как функциональные факторы, такие как ишемия, метаболические и воспалительные нарушения, оказывают неблагоприятное воздействие на релаксационную fazу диастолы [9].

Оценка пациентов с ХСН основана на данных анамнеза, физикального осмотра и рентгенографии

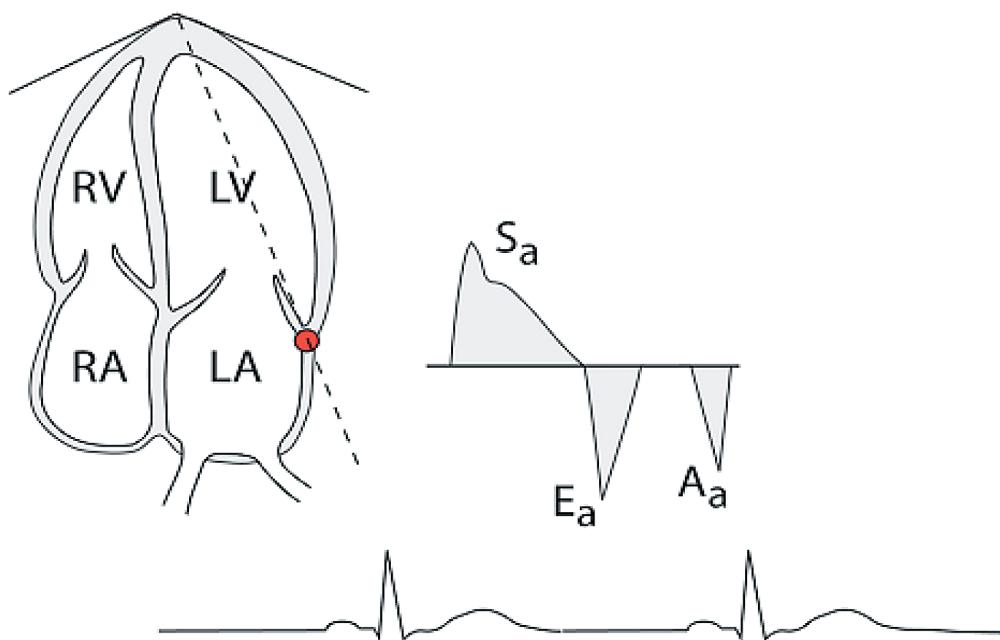
грудной клетки. Важную роль в прогнозировании ХСН, выявлении ее наличия, стратификации риска и инициации медикаментозной терапии играют биомаркеры. Натрийуретические пептиды считаются золотым стандартом для диагностики ХСН. Роль мозгового натрийуретического пептида В-натрийуретического пептида (BNP), N-терминального фрагмента про-BNP (NT-proBNP) и тропонина хорошо установлена для диагностики и прогнозирования СН (ХСН). У здоровых людей уровень BNP составляет менее 10 пг / мл. Значение BNP > 125 пг / мл имеет чувствительность 90 % и специфичность 76 % для диагностики наличия у пациента ХСН.

Эхокардиография является основным методом для подтверждения диастолической дисфункции. Для полной оценки диастолы в трансторакальной эхокардиографии используется:

- оценка трансмитрального кровотока импульсно-волновым допплеровским методом;
- тканевая доплерография митрального кольца (TVI);
- кровоток в легочных венах импульсно-волновым допплеровским методом;
- индекс объема ЛП;
- скорость систолической скорости триkuspidальной регургитации.

Дополнительно возможно использование маневра Вальсальвы для динамической оценки скорости потока митральной регургитации и времени изоволюметрической релаксации (IVRT).

Рисунок 2. Нормальный спектр трансмитрального потока при импульсно-волновом допплеровском исследовании



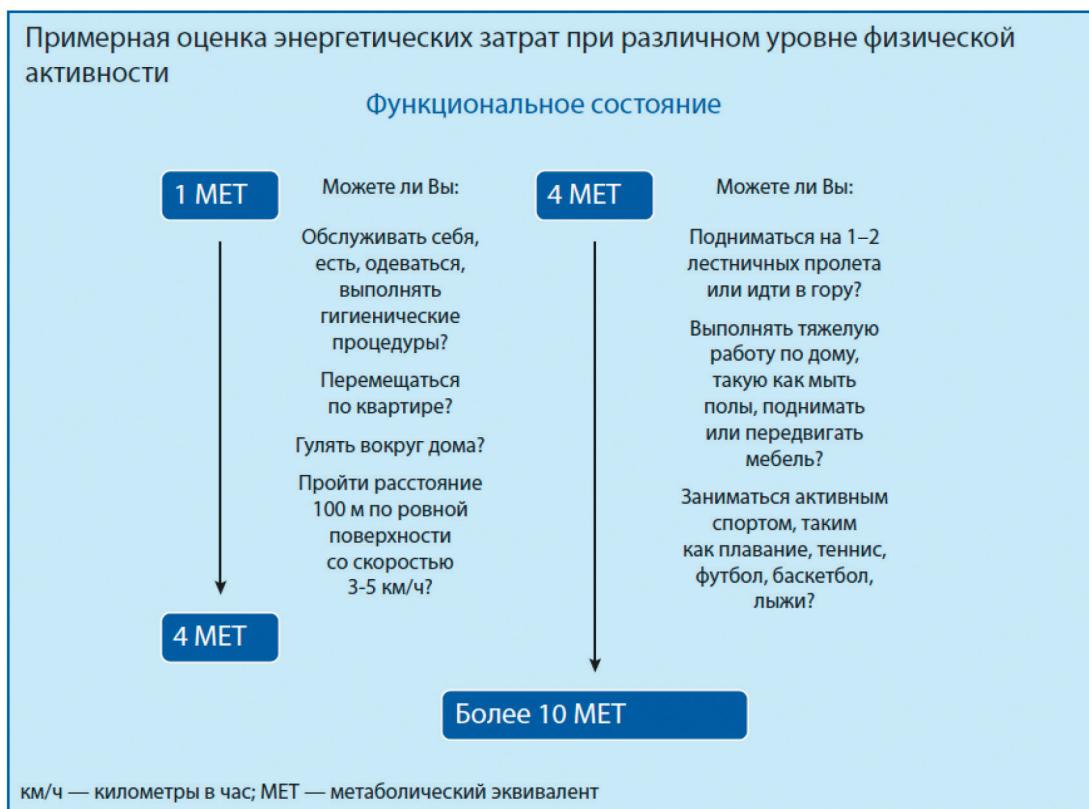
Выделяют 4 типа соотношения пиков трансмитрального кровотока [11]. Нормальная картина состоит из двух пиков (E и A) в допплеровском диастолическом профиле, которые формируются вследствие градиента давления между левым предсердием (ЛП) и ЛЖ. Волна E возникает на ранней стадии диастолы после открытия митрального клапана, когда давление в ЛЖ падает ниже давления ЛП, а волна A возникает в позднюю диастолу, когда систола предсердий увеличивает давление в ЛП выше давления в ЛЖ (рис 1). Как правило, отношение E/A варьирует в норме от 0,8 до 2,0. У молодых субъектов нередко можно наблюдать отношение пиков больше 2,0, а значение 0,75 может считаться нормальным у пациентов старше 75 лет. Нормальное время замедления волны DTE составляет 160–240 мсек. Укороченный DTE надежно предсказывает нарушение наполнения ЛЖ и ухудшение диастолической дисфункции [13]. Первый вариант измененного наполнения ЛЖ называется «замедленная, или нарушенная релаксация». В этой ситуации снижается пиковая скорость раннего наполнения (из-за уменьшения градиента давления между левым ЛП и ЛЖ), а также увеличивается наполнение предсердий, что приводит к обратному соотношению E/A < 1. Эти изменения соответствуют I стадии диастолической дисфункции ЛЖ. Модель «псевдонормализации» с отношением E/A больше единицы приводит к увеличению давления в ЛП, которое компенсирует медленную релаксацию ЛЖ и восстанавливает ранний диастолический градиент давления ЛЖ до базового уровня.

Объем ЛП увеличивается с прогрессирующими ухудшением диастолической функции, соответствующим II стадии. Его можно отличить от нормального диастолического спектра, уменьшая преднагрузку с помощью маневра Вальсальвы, при котором возникает инверсия пиков E < A. III стадия самая неблагоприятная — «рестриктивная» — при которой отношение E/A часто превышает 2,0.

В клинических ситуациях изменения преднагрузки, сердечного ритма и нарушений ритма ТVI является более чувствительным инструментом в оценке диастолической функции, по сравнению с допплеровским диастолическим трансмитральным спектром и пиками кровотока в легочных венах (соотношение E/A и значение E/e' являются взаимодополняющими; второе в большей степени отражает конечно-диастолическое давление ЛЖ). При этом способе скорость движения миокарда измеряется как e' и a' и независима от преднагрузки. Диастолическая дисфункция верифицируется, если скорость движения миокарда латеральной части фиброзного митрального кольца (Ea лат) составляет <10 см/с, или скорость движения миокарда септальной части фиброзного митрального кольца (Ea септ) <7 см/с, или соотношение скоростей Ea'/Aa' составляет <1 (рис. 2). Другим эхокардиографическим методом диагностики диастолической дисфункции является отношение скорости передачи E-волны к митральной кольцевой скорости, то есть отношение E/Ea' [11].

Критерии, прописанные в международных рекомендациях для диагностики диастолической дис-

Рисунок 3. Шкала функциональной активности пациента



функции: индекс объема ЛП >34 мл/м², триkuspidальной скорости регургитации >2,8 м/с, E/Ea' >14, септальная скорость <7 см/с и латеральная скорость <10 см/с [12]. Диастолическая функция ЛЖ является нормальной, если более половины доступных переменных не соответствуют патологическим значениям. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностируется, если более половины доступных параметров соответствуют этим значениям. Исследование неубедительно, если половина параметров не соответствует заявленным критериям [12].

Периоперационное лечение пациентов с ХСНсохрФВ может быть затруднено из-за коморбидного фона и возраста. Анамнез ХСН ассоциирован с повышенной заболеваемостью и смертностью после экстракардиальной хирургии [13]. Для оценки кардиального риска у этих пациентов необходима тщательная предоперационная оценка. Она включает в себя оценку функциональной способности, поскольку у лиц с функциональной способностью <4 метаболических эквивалентов (METs) повышен риск развития периоперационных осложнений (рис. 3). Неинвазивное и инвазивное предоперационное обследование является необязательным, если результаты не повлияют на тактику ведения. Бета-блокаторы, используемые в стратегии лечения ХСН, такие как бисопролол, карведилол или

метопролол, должны быть продолжены на весь периоперационный период, в том числе в день операции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина также продолжают в периоперационном периоде у пациентов с ХСН, если у пациента отсутствует предоперационная гипотензия.

Интраоперационно, гемодинамические цели у пациентов с ХСНсохрФВ — это предотвращение тахикардии (увеличение продолжительности диастолы), поддержание синусового ритма и предотвращение формирования легочной гипертензии. Следовательно, необходимо тщательное титрование жидкостей. Тахикардию, вызванную интубацией, хирургической манипуляцией, гиповолемией, гиперкарпнией, послеоперационным болевым синдромом и т. д., следует избегать и лечить активно. Пациенты с диастолической дисфункцией предрасположены к большей гемодинамической нестабильности и большей чувствительности к состоянию объема инфузии [14]. Анестезия у пациентов с ХСН должна выполняться плавным и контролируемым образом. Изменение давления наполнения у пациентов с диастолической дисфункцией может быть результатом вентиляции с положительным давлением, снижения венозного возврата и нарушенной сократительной способ-

ности предсердий [15]. Имеются ограниченные клинические данные о влиянии анестезирующих средств на диастолическую функцию. Сравнение изофлурана, десфлурана и севофлурана не оказалось существенного влияния на диастолическую функцию у здоровых добровольцев, а также у пациентов с диастолической дисфункцией [16]. Среди внутривенных анестезирующих средств барбитураты и кетамин могут снижать податливость камер за счет ингибирования сарколеммального переноса ионов кальция [17]. Этомуидат, пропофол, морфин, мидазолам и ремифентанил, по-видимому, никак не влияют на диастолические показатели [18]. В процессе интра- и послеоперационного мониторинга также важно предотвратить гипоксемию и гиперкапнию, поскольку эти пациенты склонны к легочной гипертензии. Диастолическое артериальное давление (ДАД) должно поддерживаться в пределах 10–20 % от базовой величины, так как низкое ДАД может привести к ишемии миокарда. Потенциальные положительные эффекты регионального метода (снижение нагрузки после операции, послеоперационная аналгезия, стрессовая реакция на оперативное вмешательство) должны быть индивидуально сбалансированы против риска гипотонии. Гемодинамическое лечение острой декомпенсированной ХСН включает использование вазодилататоров [при уровне систолического артериального давления (САД) более 110 мм рт. ст.], инотропов (левосимендан) для снижения конечно-диастолического давления [19]. В раннем послеоперационном периоде гипоксемия и/или фибрилляция предсердий являются одними из наиболее часто встречающихся осложнений. Было показано, что послеоперационная фибрилляция предсердий усугубляет течение ХСН у пациентов с диастолической дисфункцией, поэтому обследование послеоперационного пациента с подозрением на ХСН должно включать электрокардиограмму (для оценки ритма и очаговых изменений) и эхокардиографию (для выявления гипер/гиповолемии, диастолической и систолической функции).

Терапевтические варианты коррекции зависят от основного заболевания и коморбидного фона, включают внутривенный диуретик, бета-блокатор или блокатор кальциевых каналов, периферический вазодилататор, такой как нитроглицерин, и коррекцию сопутствующей патологии. Общие рекомендации для пациентов с ХСНсохрФВ включают регулярную умеренную физическую активность, аэробные упражнения, прекращение курения, снижение веса, ограничение жидкости (до 1,5–2 л/сут) и ограничение натрия [20].

Заключение

Диастолическая дисфункция является предиктором кардиального риска при внебородочных хирургических вмешательствах. Полная оценка диастолической функции ЛЖ при трансторакальном эхокардиографическом исследовании должна проводиться у всех пациентов с симптомами сердечной недостаточности, которым планируется плановое оперативное вмешательство среднего и высокого риска.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

1. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130(24):2215-45.
2. Fayad A, Ansari MT, Yang H et al. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Anesthesiology. 2016;125(1):72-91.
3. Afifalo J, Flynn AW, Shimony A et al. Incremental value of the preoperative echocardiogram to predict mortality and major morbidity in coronary artery bypass surgery. Circulation. 2013;127(3):356-64.
4. Bernard F, Denault A, Babin D et al. Diastolic dysfunction is predictive of difficult weaning from cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2001;92(2):291-8.
5. Gjertsson P, Caidahl K, Farasati M et al. Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: A novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129(4):890-6.
6. Matyal R, Hess PE, Subramaniam B et al. Perioperative diastolic dysfunction during vascular surgery and its association with postoperative outcome. J Vasc Surg. 2009;50(1):70-6.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240-327.
8. Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. Anesthesiol Clin. 2009;27(3):497-517.
9. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility. Circulation. 1997;95(3):745-52.
10. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). Am J Cardiol. 2008;101(7):1016-22.

11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
13. Pirracchio R, Cholley B, De Hert SG et al. Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth.* 2007;98(6):707-21.
14. Thomas JD, Newell JB, Choong CY et al. Physical and physiological determinants of transmitral velocity: numerical analysis. *Am J Physiol.* 1991;260(5 Pt 2):H1718-31.
15. Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(4):512-23.
16. Couture P, Denault AY, Shi Y et al. Effects of anesthetic induction in patients with diastolic dysfunction. *Can J Anaesth.* 2009;56(5):357-65.
17. Sarkar S, GuhaBiswas R, Rupert E. Echocardiographic evaluation and comparison of the effects of isoflurane, sevoflurane and desflurane on left ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(2):130-7.
18. Gare M, Parail A, Milosavljevic D et al. Conscious sedation with midazolam or propofol does not alter left ventricular diastolic performance in patients with preexisting diastolic dysfunction: a transmitral and tissue Doppler transthoracic echocardiography study. *Anesth Analg.* 2001;93(4):865-71.
19. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147-63.
20. Butler J, Fonarow GC, Zile MR et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.

Информация об авторах:

Джииева Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; руководитель научно-образовательного отдела, врач-кардиолог научно-образовательного центра при ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ.

Author information:

Dzhioeva Olga, MD, PhD, associate professor of the department of Hospital Therapy № 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; head of the scientific and educational department, cardiologist, Scientific and Educational Center of “City Clinical Hospital № 24”.

АДИПОНЕКТИН, КАК ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ

Рыжов Ю. Р.^{1,2}, Шпаков А. О.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шпаков Александр Олегович
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия
194223.

E-mail: alex_shpakov@list.ru

Статья поступила в редакцию 10.09.2018
и принята к печати 03.10.2018.

Резюме

Адипонектин — важнейший адипокин, контролирующий пищевое поведение и энергетический гомеостаз. В настоящее время получено много данных в пользу того, что адипонектин также регулирует функции репродуктивной системы, причем его мишениами являются гипоталамические нейроны, ответственные за синтез и секрецию гонадолиберина, гонадотрофы гипофиза, продуцирующие лютеинизирующий гормон, и гонады. В тканях-мишенях, являющихся звенями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, обнаружены все основные компоненты сигнальной системы, регулируемой адипонектином, включая сам адипонектин и оба типа адипонектиновых рецепторов. Нарушения в адипонектиновых сигнальных путях приводят к развитию репродуктивных дисфункций, вследствие чего эти пути в будущем могут стать одной из важнейших мишеней для терапии заболеваний мужской и женской репродуктивных систем. В обзоре рассмотрено современное состояние проблемы участия адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и взаимосвязи между функциональным статусом репродуктивной системы и активностью адипонектиновой системы в гипоталамических нейронах, гонадотрофах и гонадах.

Ключевые слова: адипонектин, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гипоталамический нейрон, гонадотроф, семенники, яичники.

Для цитирования: Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О. Адипонектин, как эндогенный регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 26–36.

ADIPONECTIN AS AN ENDOGENOUS REGULATOR OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS

Ryzhov J.R.^{1,2}, Shpakov A.O.¹

¹ I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Shpakov Alexander O.

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences

Torez av. 44, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Received 10 September 2018; accepted 03 October 2018.

Abstract

Adiponectin is the most important adipokine controlling the food behavior and energy homeostasis. At present, there is much evidence that adiponectin also regulates the functions of the reproductive system, and its targets are hypothalamic neurons responsible for the synthesis and secretion of gonadoliberin, the pituitary gonadotrophs producing the luteinizing hormone, and the gonads. In the target tissues, which are blocks of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, all the main components of adiponectin-regulated signaling system, including adiponectin and both types of adiponectin receptors, are detected. The impairments in the adiponectin signaling pathways lead to the development of reproductive dysfunctions, as a result of which this pathways in the future can become one of the most important targets of therapy of diseases of the male and female reproductive systems. In the review, the current state of the problem of the participation of adiponectin in the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and the relationship between the functional status of the reproductive system and the activity of the adiponectin system in hypothalamic neurons, gonadotrophs and gonads are considered.

Key words: adiponectin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, hypothalamic neuron, gonadotroph, testes, ovaries.

For citation: Ryzhov J.R., Shpakov A.O. Adiponectin as an endogenous regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (5): 26–36.

Список сокращений:

AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа, ЛГ — лутеинизирующий гормон, СМЖ — спинномозговая жидкость, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, AdipoR1 и AdipoR2 — адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, APPL-1 и APPL-2 — адапторные APPL-белки (Adaptor protein containing plekstrin-homologous domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif), GnRH — гонадолиберин, HMW комплексы — высокомолекулярные комплексы адипонектина, MAPK — митогенактивируемая протеинкиназа, PPAR α — рецептор- α , активируемый пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptor- α).

Введение

Важнейшими факторами, которые регулируют пищевое поведение, массу тела, накопление жира, периферический энергетический обмен, являются «гормоны жировой ткани» — адипокины. Одним из важнейших и сравнительно хорошо изученных адипокинов является адипонектин, который, наряду с лептином, контролирует аппетит, энергетический гомеостаз и чувствительность тканей к инсулину, тем самым играя определяющую роль в развитии метаболических расстройств — ожирения, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома [1, 2]. В последние годы появились убедительные доказательства того, что адипонектин, как и ряд других адипокинов (лептин, резистин, апеллин), вовлечен в регуляцию репродуктивных функ-

ций, что обуславливает тесную взаимосвязь между метаболическим статусом организма и функционированием гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы роли адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и взаимосвязи между адипонектиновой сигнализацией в гипоталамических нейронах, гонадотрофах и гонадах и функциональным статусом репродуктивной системы.

Структура и продукция адипонектина

Адипонектин — полипептидный гормон, состоящий из вариабельного N-концевого домена, значительного по размеру глобулярного C-концевого домена и расположенного между ними коллагенового домена, содержащего 22 коллагеновых повтора с консенсусной структурой Gly-X-Y [3]. С помощью коллагенового домена молекулы адипонектина взаимодействуют друг с другом и образуют сначала тримерные, а затем гексамерные и высокомолекулярные комплексы (high-molecular weight, HMW), структурно сходные с фактором- α некроза опухолей. Для образования тримеров необходимо гидроксилирование остатков пролина и лизина, расположенных в коллагеновых повторах, поскольку отсутствие этой модификации препятствует комплексообразованию и ведет к потере адипонектином функциональной активности [4]. Высокомолекулярные комплексы, в свою очередь, стабилизируются дисульфидными связями между тримерами. Тримерные, гексамерные и высокомолекулярные комплексы присутствуют в кровотоке, в то время как мономерные формы адипонектина обнаруживаются в крови в незначительных количествах [5]. Идентифицирован глобулярный адипонектин, который состоит лишь из глобулярного C-концевого домена. Таким образом, посттрансляционные модификации и олигомеризация адипонектина существенно влияют на его биодоступность, связывание со специфичными рецепторами и определяют биологическую активность адипонектина [5, 6].

Несмотря на то, что адипонектин продуцируется в основном жировой тканью [7], его концентрация в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела и запасами жира [8]. Концентрация адипонектина и соотношение его изоформ в крови характеризуются гендерными различиями. У мужчин концентрация адипонектина и удельное содержание его HMW-форм в крови существенно ниже, чем у женщин [9, 10]. При этом в препубертатном и раннем пубертатном периодах уровни адипонектина у мальчиков и девочек примерно одинаковы

[11, 12, 13]. В ходе полового созревания концентрация адипонектина и доля его HMW-форм у мальчиков снижается, в то время как у девочек эти показатели сохраняются на высоком уровне [11, 12, 13]. Это, в конечном итоге, приводит к отчетливо выраженным гендерным различиям в уровнях адипонектина во взрослом состоянии.

Адипонектиновые рецепторы и адипонектиновый сигналинг

Мишенями адипонектина являются жировая ткань, головной мозг, гипофиз, семенники, яичники и ряд других тканей и органов [14, 15]. Это обусловлено экспрессией в них двух типов адипонектиновых рецепторов — AdipoR1 и AdipoR2, которые специфично связываются с различными формами адипонектина [6, 8, 16, 17]. Рецептор AdipoR1 с высокой аффинностью связывается с глобулярной формой адипонектина и с низкой аффинностью с HMW-формой, в то время как AdipoR2, напротив, с высокой аффинностью связывается с HMW-формой и с низкой аффинностью с глобулярным адипонектином. Несмотря на то, что оба адипонектиновых рецептора семь раз пронизывают плазматическую мембрану, что делает их сходными по этому показателю с гептагеликальными G-белок-сопряженными рецепторами, они существенно отличаются от них тем, что C-концевой домен AdipoR1 и AdipoR2 имеет внеклеточную, а N-концевой домен внутриклеточную локализацию, в то время как в случае G-белок-сопряженных рецепторов расположение этих доменов в клетке противоположное. Более того, адипонектиновые рецепторы взаимодействуют не с G-белками, а с адапторными APPL-белками (Adaptor protein containing plekstrin-homologous domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif). Изучение адипонектинового сигналинга в миоцитах, гепатоцитах, адipoцитах и ряде других клеток показало, что по своей структурно-функциональной организации он достаточно консервативен [18]. Во всех типах клеток основными компонентами, осуществляющими сопряжение AdipoR1 и AdipoR2 с внутриклеточными эффекторами, являются адапторные белки APPL-1 и APPL-2, а также ретикулярный белок ERp46 (Endoplasmic reticulum protein 46), рецепторный белок RACK1 (Receptor for activated C Kinase 1) и протеинкиназа CK2 β (Casein kinase 2 β) [19, 20, 21, 22].

Рецепторный белок RACK1 опосредует стимулирующий эффект адипонектина на поглощение глюкозы гепатоцитами [23]. Ретикулярный белок ERp46 играет важную роль в регуляции адипонектином АМФ-зависимой протеинкиназы (AMPK)

и киназы p38-МАРК, являющейся важнейшим компонентом каскада митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК), причем оба этих эффекта реализуются через AdipoR1 [24]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что белок ERp46 образует прочный комплекс с рецептором AdipoR1. Выключение гена, кодирующего ERp46, приводит к компенсаторному повышению числа рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 и усилинию стимулированного адипонектином фосфорилирования AMPK, в то время как степень фосфорилирования p38-МАРК при этом снижается. В условиях гипергликемии экспрессия ERp46 подавляется, что, как полагают, является одной из первопричин усиления стресса эндоплазматического ретикулума в условиях сахарного диабета и метаболического синдрома [25].

Белки APPL-1 и APPL-2, несмотря на существенные различия в их функциональной активности, являются основными трансдукторными компонентами адипонектинового сигналинга. Они функционально взаимодействуют с обоими типами адипонектиновых рецепторов [20, 22]. Белок APPL-1 передает адипонектиновый сигнал с активированного рецептора на нижележащие каскады, в то время как APPL-2, напротив, препятствует его передаче. Ингибирующий эффект APPL-2 реализуется по двум механизмам — он либо конкурирует с APPL-1 за связывание с адипонектиновым рецептором, либо образует комплекс с APPL-1 и предотвращает APPL-1-опосредованную активацию эффекторных белков, мишений адипонектина. При связывании адипонектина с AdipoR1 комплекс APPL-1/APPL-2 диссоциирует, и это приводит к высвобождению APPL-1 и активации зависимых от него сигнальных путей [3, 20, 26]. Интересно, что метформин, препарат первой линии выбора при лечении сахарного диабета 2-го типа, подобно адипонектину, вызывает диссоциацию комплекса APPL-1/APPL-2, что хорошо объясняет сходство в эффектах адипонектина и метформина [20].

После связывания адипонектина с AdipoR1 активированный белок APPL-1 взаимодействует с протеинфосфатазой 2A, активирует ее, что ведет к дефосфорилированию протеинкиназы С ζ по Thr⁴¹⁰ и ее ингибированию. В норме протеинкиназа С ζ фосфорилирует киназу LKB1 по Ser³⁰⁷, обеспечивая ее транслокацию в ядро. Вызываемое адипонектином ингибирование протеинкиназы С ζ вызывает накопление LKB1 в цитоплазме и обеспечивает ее взаимодействие с APPL-1, результатом чего является фосфорилирование AMPK и ее активация [27].

Стимуляция AMPK приводит к ингибированию синтеза гликогена в печени вследствие AMPK-ави-

симого фосфорилирования гликогенсинтетазы [28]. В адипоцитах, кардиомиоцитах и скелетных мышцах стимуляция AMPK адипонектином усиливает транслокацию глюкозных транспортеров GLUT4 к плазматической мембране, повышая тем самым захват глюкозы клетками [28]. Наряду с этим, AMPK фосфорилирует фактор Rheb (Ras homology-enriched in brain), ингибируя рибосомальную p70 S6-киназу и фосфорилирование инсулинрецепторного субстрата-1 по Ser³⁰², что ведет к усилиению инсулиновых сигнальных путей [29]. Оба этих механизма лежат в основе усиливающего действия адипонектина на инсулиновую чувствительность. Адипонектин подавляет глюконеогенез в печени, что ведет к ослаблению гипергликемии и нормализует глюкозный гомеостаз, причем эти эффекты могут реализовываться как через AMPK-зависимые [26], так и через AMPK-независимые пути [30].

Стимуляция адипонектином рецептора AdipoR1 и нижележащего APPL-1-белка является одним из основных механизмов регуляции p38-МАРК пути и лежит в основе регуляторного влияния адипонектина на липогенез [31, 32]. В отсутствие адипонектиновой стимуляции киназа TAK1 (Transforming growth factor- β activated kinase) образует комплекс с белком APPL-1, в то время как другие компоненты p38-МАРК пути — MKK3 (MAP kinase kinase 3) и p38-МАРК не ассоциированы с APPL-1. После активации AdipoR1 все компоненты p38-МАРК пути образуют олигомерный комплекс, включающий AdipoR1, APPL-1, TAK1, MKK3 и p38-МАРК. В его составе киназа TAK1 фосфорилирует киназу MKK3, которая впоследствии фосфорилирует p38-МАРК. Помимо активации p38-МАРК пути, киназа TAK1 способна активировать AMPK, стимулируя AMPK-зависимые каскады [31, 32].

В то время как через AdipoR1 адипонектин регулирует в основном AMPK и p38-МАРК, через AdipoR2 он активирует транскрипционный фактор PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor- α). Его активация приводит к стимуляции ацетил-СоА-оксидазы и митохондриальных разбирающих белков, что усиливает окисление жиров и повышает расход энергии в тканях [16]. Вызываемое адипонектином усиление PPAR α -сигналинга улучшает чувствительность к инсулину, как это показано в гепатоцитах [33]. Кроме того, стимуляция PPAR α ведет к нормализации системы антиоксидантной защиты в печени, снижая окислительный стресс и предотвращая стресс эндоплазматического ретикулума [17]. Еще один механизм адипонектин-индуцированного улучшения чувствительности к инсулину состоит в активации фермента церамидазы, ответственной за превраще-

ние церамида в сфингозин-1-фосфат, причем этот эффект адипонектина реализуется при активации как AdipoR1, так и AdipoR2 [34].

Оба рецептора, AdipoR1 и AdipoR2, образуют гомо- и гетероолигомеры, причем AdipoR1 более склонен к комплексообразованию [16]. После связывания с адипонектином рецепторные комплексы диссоциируют. Показано, что гетероолигомеры распадаются легче, чем гомоолигомеры [35, 36]. Олигомеризация в большей степени влияет на сигнальные пути адипонектина, реализуемые через AdipoR1, и сравнительно слабо влияет на AdipoR2-сигналинг [35].

Экспрессия рецепторов адипонектина контролируется циркадными ритмами [37], зависит от чувства насыщения [38], определяется уровнем циркулирующих в крови инсулина и свободных жирных кислот [39, 40, 41]. Показано, что соматотропный гормон повышает экспрессию рецептора AdipoR2 [41], в то время как длительные физические нагрузки повышают экспрессию рецептора AdipoR1 [42, 43]. Эти данные указывают на тесную взаимосвязь между функциональной активностью адипонектиновых сигнальных путей, с одной стороны, и физиологическим, гормональным и метаболическим статусом организма, с другой.

Адипонектин и гипоталамические нейроны

Адипонектин контролирует стероидогенную функцию семенников и яичников, непосредственно воздействуя на гонады и опосредованно, через гипоталамические и гипофизарные механизмы (рис. 1). Для того чтобы воздействовать на гипоталамические нейроны, циркулирующий в крови адипонектин сначала должен преодолеть гематоэнцефалический барьер. За это отвечают оба типа рецепторов, AdipoR1 и AdipoR2, которые в большом количестве локализованы на эндолециатах сосудов мозга. Несмотря на то, что в крови имеются тримеры, гексамеры и HMW-формы адипонектина, в спинномозговой жидкости (СМЖ) обнаруживаются почти исключительно тримерные и гексамерные формы [44, 45], что указывает на неспособность HMW-форм проникать через гематоэнцефалический барьер.

Высокая плотность адипонектиновых рецепторов выявлена в аркуатных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [44, 45, 46]. Рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 выявлены и в ряде других областей мозга [47]. Хотя адипонектин сравнительно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, его концентрация в СМЖ составляет лишь 0,1 % от таковой в крови [44, 45, 46, 48]. При ожирении концентрация адипонектина снижается как в крови [12, 44], так и в тканях мозга [44]. Как и в случае с ади-

понектином, циркулирующим в крови, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина в СМЖ и массой тела [44, 46]. Имеются гендерные различия в концентрации адипонектина в СМЖ — у мужчин она существенно ниже, чем у женщин [48]. Адипонектин может синтезироваться в центральной нервной системе *de novo* [14, 15]. Однако большая часть пула адипонектина, обнаруживаемого в мозге, поступает туда из кровотока, и концентрация адипонектина в центральной нервной системе в основном определяется активностью адипонектин-транспортирующей системы мозга.

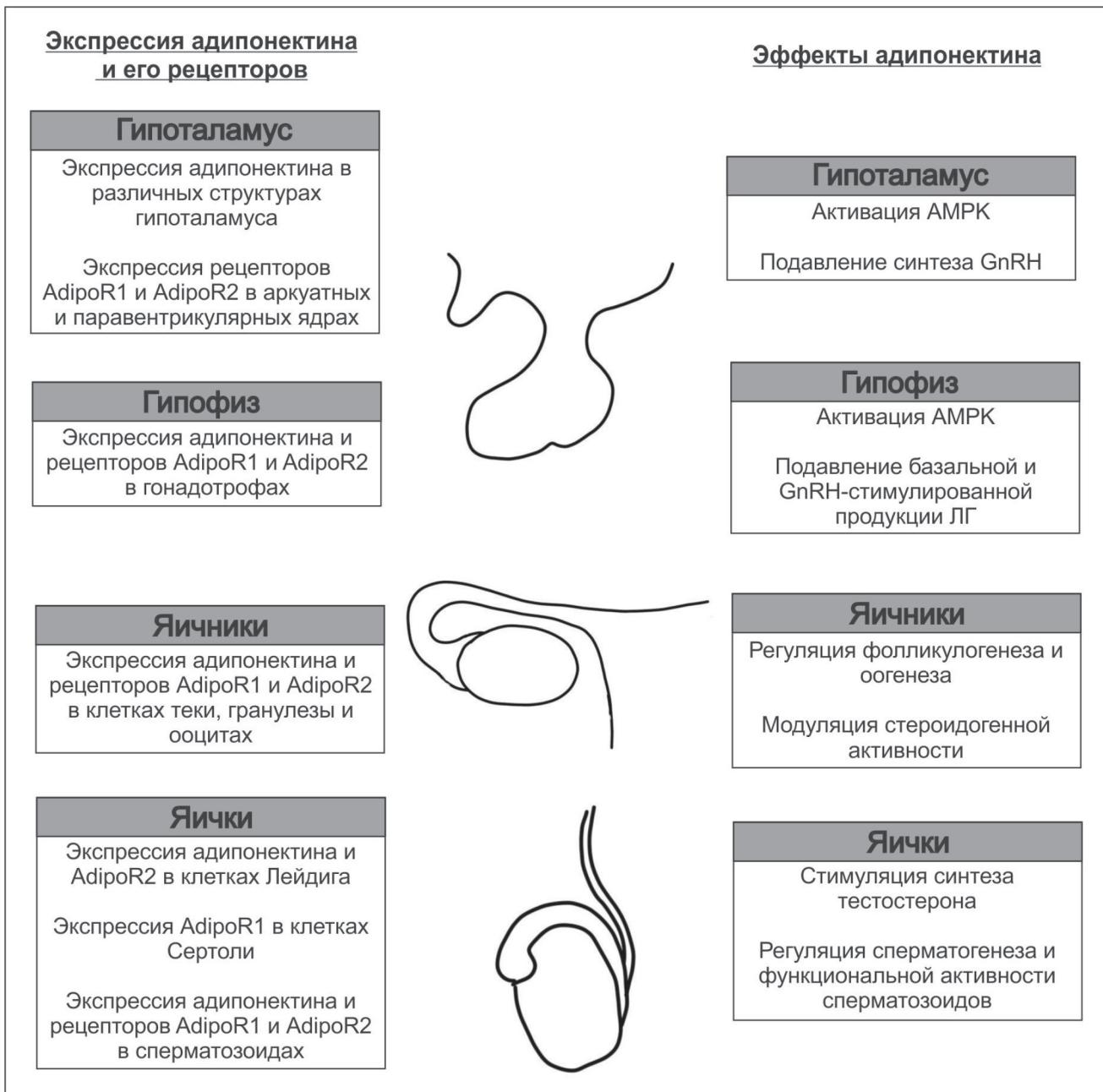
Активация адипонектиновых рецепторов, локализованных на поверхности нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса, приводит к активации AMPK [47, 49], снижению активности ERK1/2-киназ, ключевых компонентов MAPK каскада [47], а также к ингибированию активируемых гиперполаризацией ионных каналов, ответственных за пейсмкеровую активность нейронов, продуцирующих гонадолиберин (GnRH), рилизинг-фактор лутеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [50]. Вследствие этого снижается синтез и секреция GnRH и подавляется продукция ЛГ гонадотрофами гипофиза [47, 50]. Этим обусловлен супрессорный эффект адипонектина на гипоталамические и гипофизарные компоненты гонадной оси.

Адипонектин также воздействует на гипоталамические KNDy-нейроны, в которых экспрессируется полипептидный фактор — кисспептин, регулятор активности GnRH-продуцирующих нейронов. Вызванное адипонектином увеличение активности AMPK в KNDy-нейронах приводит к ингибированию AMPK-зависимого транспорта транскрипционного фактора SP1 в ядро, результатом чего является его накопление в цитоплазме. Следствием этого является подавление экспрессии гена, кодирующего кисспептин, и снижение стимулирующего эффекта кисспептина на активность GnRH-продуцирующих нейронов [51]. Есть основания полагать, что снижение активности фактора SP1 также происходит вследствие адипонектин-индукционного ингибирования ERK1/2-киназ в KNDy-нейронах [52].

Адипонектин и гипофизарные гонадотрофы

Ингибирующее влияние адипонектина на продукцию ЛГ может осуществляться на гипофизарном уровне, вследствие его воздействия на адипонектин-компетентную сигнальную систему в гонадотрофах гипофиза (рис. 1). В пользу этого свидетельствует обнаружение генов AdipoR1 и AdipoR2 в экспрессирующих ЛГ гонадотрофах человека и крысы [53, 54, 55]. Более того, в аденоhipофизе выявлена экспрессия гена для самого адипонекти-

Рисунок 1. Экспрессия адипонектина и его рецепторов, а также регуляторные свойства адипонектина в основных компонентах гонадной оси — гипоталамусе, гонадотрофах гипофиза и гонадах



Условные обозначения: AdipoR1 и AdipoR2 — адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; GnRH — гонадолиберин.

на [54, 55, 56]. Как результат, с AdipoR1 и AdipoR2 в гонадотрофах может связываться как адипонектин, поступающий из крови, так и адипонектин, синтезируемый в гипофизе *de novo*. Длительная обработка культуры гонадотрофов адипонектином снижает экспрессию AdipoR1, но слабо влияет на экспрессию AdipoR2, что указывает на receptor-специфичную десенситизацию в условиях длительной гиперактивации адипонектиновых рецепторов в гипофизе [56].

Адипонектин подавляет базальную и GnRH-стимулированную секрецию ЛГ, причем этот эффект выявляется даже при непродолжительном его воздействии на гонадотрофы [53, 56]. Это во многом обусловлено снижением экспрессии рецепторов GnRH на поверхности гонадотрофов [56]. Как в случае гипоталамических нейронов, производящих GnRH и кисспептин, регуляторный эффект адипонектина на гонадотрофы определяется его способностью активировать AMPK [53]. Хотя адипонектин

с высокой эффективностью ингибирует секрецию ЛГ гонадотрофами [49, 53, 56], его влияние на секрецию ФСГ выражено очень слабо [53]. На основании этого был сделан вывод о том, что основными мишениями адипонектина в гипофизе являются гонадотрофы, которые продуцируют ЛГ, а не ФСГ.

Адипонектин и яички

Обнаружение экспрессии гена для адипонектина в яичках указывает на его интратестикулярную продукцию, причем главным источником адипонектина являются клетки Лейдига, для которых характерна высокая стероидогенная активность (рис. 1). В жировой ткани продуктами транскрипции гена для адипонектина являются три транскрипта размером 2.5, 1.8 и 1.2 kb, в то время как в клетках Лейдига выявлены два транскрипта — 1.2 и <1.0 kb, причем в обоих случаях доминирующей является изоформа адипонектина с молекулярным весом 30 кДа [15]. При этом вклад синтезируемого яичками адипонектина в его общий интратестикулярный пул оценить сложно, тем более что его концентрация в плазме существенно выше, чем в яичках и семенной жидкости. Так уровень адипонектина в семенной жидкости здорового мужчины в 100 раз ниже, чем в крови. В пользу поступления значительной части адипонектина в яички из кровотока свидетельствует то, что уровень адипонектина в сперме человека и быка положительно коррелирует с таковым в плазме крови [57, 58]. У мужчин, подвергшихся вазэктомии, исключающей интратестикулярный источник адипонектина, его концентрация в семенной жидкости существенно не меняется, и это свидетельствует о том, что основным, если не единственным, источником адипонектина в сперме является адипонектин, поступающий из общего кровотока. Важно отметить, что уровень адипонектина в семенной жидкости положительно коррелирует с количеством сперматозоидов, их подвижностью и нормальной морфологией [57]. При этом имеются биохимические доказательства того, что в клетках Лейдига, по крайней мере часть адипонектина синтезируется интратестикулярно [3, 5].

Экспрессия гена, кодирующего адипонектин в яичках, регулируется гонадотропинами с ЛГ-активностью. Продукция адипонектина в яичках гипофизэктомированных крыс сильно снижена, но восстанавливается после их обработки с помощью хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), структурного и функционального гомолога ЛГ. У крыс во время неонатального периода, когда уровень ЛГ очень низок, содержание адипонектина в тестикулах также находится на низком уровне. Во время периода полового созревания самцов крыс,

когда концентрация ЛГ в крови и пролиферативная активность клеток Лейдига возрастают, экспрессия адипонектина также стремительно повышается, достигая максимума к возрасту 2 месяцев [15]. Обнаружена положительная корреляция между уровнем адипонектина и продукцией тестостерона, которая зависит от уровня ЛГ и активности ЛГ-сигнальной системы в клетках Лейдига [59]. В отличие от ЛГ и ХГЧ, ФСГ почти не влияет на содержание адипонектина в яичках. Причина этого в том, что экспрессия адипонектина в клетках Сертоли, главной мишени ФСГ, либо отсутствует, либо находится на крайне низком уровне. Экспрессия адипонектина в яичках контролируется гормонами щитовидной железы и кортикоэстрадиолами. Лечение *L*-тироксином увеличивает экспрессию гена адипонектина, в то время как лечение дексаметазоном ее уменьшает [15].

Рецепторы AdipoR2 располагаются на поверхности клеток Лейдига, в то время как AdipoR1 выявляются на клетках эпителия семенных канальцев. В сперматозоидах представлены оба типа рецепторов [15, 60, 61]. Мыши, нокаутные по гену AdipoR2, имеют сниженные массу тела и размер яичек, атрофию семенных канальцев и нарушенный сперматогенез [62]. Экспрессия AdipoR2 в клетках Лейдига контролируется ЛГ и не зависит от ФСГ. Экспрессия гена, кодирующего AdipoR2, в семенниках гипофизэктомированных крыс сильно снижена, в то время как их лечение с помощью ХГЧ ее восстанавливает [15]. Исследования на самцах крыс показали, что в период полового созревания, когда концентрация ЛГ в крови возрастает, экспрессия AdipoR2 в семенниках также увеличивается, что положительно коррелирует с увеличением экспрессии самого адипонектина.

В сперматозоидах, в дополнение к адипонектину, экспрессируются оба типа адипонектиновых рецепторов, причем экспрессия генов для адипонектина, AdipoR1 и AdipoR2 в сперматозоидах с высокой подвижностью в 3,5, 3,6 и 2,5 раза выше, чем в сперматозоидах с низкой подвижностью [61]. Наиболее выраженная корреляция обнаружена между подвижностью и экспрессией генов, кодирующих адипонектин и AdipoR1. Эти данные указывают на то, что AdipoR1 играет важную роль в контроле сперматогенеза, в то время как AdipoR2 необходим, в первую очередь, для нормальной стероидогенной активности клеток Лейдига.

Несмотря на негативное влияние на гипotalамические и гипофизарные звенья гонадной оси, адипонектин стимулирует синтез тестостерона в яичках. Обработка линии MA-10 клеток Лейдига адипонектином в концентрациях

от 50 до 5000 нг/мл повышает синтез прогестерона, предшественника тестостерона, что сопровождается цАМФ-зависимой активацией белка StAR, осуществляющего транспорт холестерина в митохондрии, и цитохрома P450_{sc}, превращающего холестерин в pregnenolon [63]. Следует отметить, что в ранних работах было показано, что адипонектин подавляет базальную и стимулированную ХГЧ продукцию тестостерона, хотя уровень экспрессии и активность таких ферментов стероидогенеза, как цитохром P450_{sc} и дегидрогеназы 3 β -HSD и 17 β -HSD3, при этом не менялись [15, 60]. Возможные противоречия связаны с тем, что регулирующий эффект адипонектина на стероидогенез в клетках Лейдига определяется его концентрацией, функциональным состоянием адипонектиновых рецепторов и их микроокружением.

Основными механизмами действия адипонектина на клетки Лейдига является активация 3-fosфоинозитидного пути и его эффекторного компонента Akt-киназы, вызывающая усиление экспрессии Akt-зависимых генов, а также стимуляция ERK1/2-киназ. Необходимо отметить, что активность ERK1/2-киназ снижается при действии низких концентраций адипонектина и повышается при его высоких концентрациях, что, как можно полагать, и определяет зависимость стероидогенного эффекта адипонектина от его концентрации [60]. При этом обработка клеток Лейдига адипонектином не влияет на экспрессию рецептора ЛГ и не влияет на его чувствительность к ЛГ и ХГЧ [60].

Адипонектин и яичники

Оба типа адипонектиновых рецепторов широко представлены в яичниках — в клетках гранулезы и теки, и в ооцитах [64, 65, 66]. Сам адипонектин экспрессируется в тека-клетках и ооцитах [64, 65, 66, 67] (рис.1). Он накапливается в фолликулярной жидкости [65, 67, 68, 69]. Экспрессия адипонектина в гранулезных клетках обнаружена у крыс и ряда других млекопитающих [64, 65, 66, 70], но до сих пор не выявлена у человека [67]. У крысы, курицы и крупного рогатого скота экспрессия адипонектина в тека-клетках превосходит таковую в клетках гранулезы [64, 66], в то время как для овец показано обратное соотношение [70]. В процессе роста и созревания фолликулов экспрессия адипонектина в гранулезе и ооцитах повышается, в теке — снижается [66], в то время как экспрессия AdipoR1 и AdipoR2 повышается во всех этих клетках.

У крыс ХГЧ увеличивает содержание адипонектина и AdipoR1 в яичниках, но не влияет на экспрессию AdipoR2 [64]. У женщин, получавших ле-

чение ЛГ, содержание адипонектина в фолликулярной жидкости повышалось [68]. Введение коровам ЛГ усиливало экспрессию AdipoR2 в тека-клетках [71]. Эти данные указывают на то, что адипонектиновая система яичников находится под контролем гонадотропинов с ЛГ-активностью.

Компоненты адипонектиновой сигнальной системы — адипонектин, AdipoR1 и AdipoR2 обнаружены в желтом теле [64, 65]. Поскольку в гранулезных клетках адипонектин через посредство активации Erk1/2-киназ повышает продукцию фактора роста эндотелия сосудов, поддерживающего функционирование желтого тела [72], то можно утверждать, что адипонектин играет важную роль в формировании желтого тела и предотвращает его васкуляризацию, вызываемую снижением уровня фактора роста эндотелия сосудов.

В экспериментах *in vitro* показано, что адипонектин в культуре гранулезных клеток свиней повышает экспрессию регуляторов перименструальных изменений фолликулов — циклооксигеназы-2, синтазы простагландинов Е и фактора роста эндотелия сосудов, а также компонентов стероидогенной системы — белка StAR и цитохрома P450_{sc} [69]. Он также повышал продукцию прогестерона и эстрадиола гранулезными клетками в условиях их стимуляции инсулиноподобным фактором роста-1 [67]. В то же время при действии на культуру тека-клеток коровы адипонектин снижал стимулированную ЛГ и инсулином продукцию прогестерона и андростендиона [71]. Эти данные указывают на то, что адипонектин обладает модулирующим действием на продукцию половых стероидов клетками яичников, стимулированную гонадотропинами и пептидами инсулинового семейства.

Изучение молекулярных механизмов действия адипонектина в гранулезных клетках показало, что он стимулирует в них компоненты MAPK каскада — ERK1/2 и p38-MAPK [64, 67, 69], активирует AMPK и фактор PPAR α [64, 69], а также фосфатидилинозитол-3-киназу и Akt-киназу [64]. Поскольку эти эффекторные белки участвуют в контроле роста и созревания фолликулов, то имеются все основания рассматривать адипонектин, как один из ключевых регуляторов фолликулогенеза.

Учитывая влияние адипонектина на стероидогенез в яичниках, можно предположить, что одним из регуляторов его продукции являются эстрогены. Однако данные о влиянии эстрогенов на уровень адипонектина противоречивы. Одни авторы показали повышение концентрации адипонектина в крови в ответ на введение эстрогенов [73], другие — его снижение [74], в то время как в ряде работ существенных изменений выявлено не было [75, 76]. Сле-

дует отметить, что на протяжении менструального цикла концентрация адипонектина в крови меняется слабо, несмотря на значительные колебания уровня эстрогенов [77]. При этом большинством исследователей не принимался во внимание паттерн изоформ адипонектина. Так показано, что концентрация HMW-форм адипонектина отрицательно коррелирует с уровнем эстрадиола у женщин в пременопаузе, в то время как ассоциация между концентрациями эстрадиола и общего адипонектина отсутствует [78]. После менопаузы, когда уровень эстрадиола снижен, отмечается значительное повышение уровня HMW-форм адипонектина, что приводит к небольшому повышению уровня общего адипонектина. В то же время на ранних сроках беременности, которые характеризуются повышением продукции эстрадиола, отмечается снижение концентрации HMW-форм адипонектина, а концентрация глобулярного адипонектина и его тримерных и гексамерных комплексов заметно не меняется [79].

Заключение

Еще сравнительно недавно дисфункции адипонектиновой сигнальной системы связывали почти исключительно с нарушениями пищевого поведения и метаболическими расстройствами — ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Однако в последние годы получены убедительные доказательства того, что адипонектин может быть отнесен к важнейшим регуляторам репродуктивной системы, и это лежит в основе тесных взаимосвязей между энергетическим и метаболическим статусом организма и его репродуктивными функциями. Действие адипонектина на гонадную ось реализуется на всех ее уровнях — его мишениями являются GnRH-продуцирующие гипоталамические нейроны, ЛГ-продуцирующие гонадотрофы гипофиза и различные популяции репродуктивных клеток, вовлеченных в процессы стероидогенеза, фолликулогенеза и сперматогенеза. При этом регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси является как циркулирующий в крови адипонектин, продуцируемый преимущественно жировой тканью, так и адипонектин, синтезируемый *de novo* в компонентах этой оси. Расшифровка роли адипонектина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси открывает широкие перспективы для разработки новых подходов, направленных на коррекцию нарушений репродуктивной системы, в основе которых лежит восстановление нормального уровня адипонектина и функциональной активности адипонектиновой сигнальной системы в гипоталамусе, гипофизе, семенниках и яичниках.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом РФФИ и ДНТ (№ 18-515-45004 ИНД-а) и частично госзаданием АААА-А18-118012290427-7.

Список литературы / References:

1. Khalil RB, El Hachem C. Adiponectin in eating disorders. *Eat Weight Disord.* 2014;19(1):3-10.
2. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2015;61(1):72-80.
3. Rak A, Mellouk N, Froment P et al. Adiponectin and resistin: Potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction.* 2017;153(6):R215-R226.
4. Richards AA, Stephens T, Charlton HK et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol Endocrinol.* 2006;20(7):1673-1687.
5. Martin LJ. Implications of adiponectin in linking metabolism to testicular function. *Endocrine.* 2014;46(1):16-28.
6. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23.
7. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab.* 2016;23(5):770-784.
8. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-451.
9. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12152-12162.
10. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV et al. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(3):409-417.
11. Andersen KK, Frystyk J, Wolthers OD et al. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional study of 859 Danish school children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1857-1862.
12. Böttner A, Kratzsch J, Müller G et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4053-4061.
13. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: Relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):429-434.
14. Wilkinson M, Brown R, Imran SA et al. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology.* 2007;86(3):191-209.

15. Caminos JE, Nogueiras R, Gaytán F et al. Novel expression and direct effects of adiponectin in the rat testis. *Endocrinology*. 2008;149(7):3390-3402.
16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-769.
17. Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13(3):332-339.
18. Pal China S, Sanyal S, Chattopadhyay N. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism. *Cytokine*. 2018. pii: S1043-4666(18)30260-6.
19. Heiker JT, Wottawah CM, Juhl C et al. Protein kinase CK2 interacts with adiponectin receptor 1 and participates in adiponectin signaling. *Cell Signal*. 2009;21(6):936-942.
20. Wang C, Xin X, Xiang R et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *J Biol Chem*. 2009;284(46):31608-31615.
21. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins — recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett*. 2010;584(20):4280-4286.
22. Liu Z, Xiao T, Peng X et al. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. *Cell Signal*. 2017;32:76-84.
23. Xu Y, Wang N, Ling F et al. Receptor for activated C-kinase 1, a novel binding partner of adiponectin receptor 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;378(1):95-98.
24. Charlton HK, Webster J, Kruger S et al. ERp46 binds to AdipoR1, but not AdipoR2, and modulates adiponectin signalling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;392(2):234-239.
25. Lampropoulou E, Lympopoulou A, Charonis A. Reduced expression of ERp46 under diabetic conditions in β-cells and the effect of liraglutide. *Metabolism*. 2016;65(1):7-15.
26. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(2):137-147.
27. Deepa SS, Zhou L, Ryu J et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKCζ signaling pathway. *Mol Endocrinol*. 2011;25(10):1773-1785.
28. Ceddia RB, Somwar R, Maida A et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2005;48(1):132-139.
29. Wang C, Mao X, Wang L et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 2007;282(11):7991-7996.
30. Miller RA, Chu Q, Le Lay J et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2518-2528.
31. Xin X, Zhou L, Reyes CM et al. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):E103-E110.
32. Yan J, Gan L, Qi R et al. Adiponectin decreases lipids deposition by p38 MAPK/ATF2 signaling pathway in muscle of broilers. *Mol Biol Rep*. 2013;40(12):7017-7025.
33. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab*. 2013;17(2):185-196.
34. Holland WL, Miller RA, Wang ZV et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*. 2011;17(1):55-63.
35. Almabouada F, Diaz-Ruiz A, Rabanal-Ruiz Y et al. Adiponectin receptors form homomers and heteromers exhibiting distinct ligand binding and intracellular signaling properties. *J Biol Chem*. 2013;288(5):3112-3125.
36. Kosel D, Heiker JT, Juhl C et al. Dimerization of adiponectin receptor 1 is inhibited by adiponectin. *J Cell Sci*. 2010;123(Pt 8):1320-1328.
37. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35(4):842-849.
38. Liu BH, Wang PH, Wang YC et al. Fasting regulates the expression of adiponectin receptors in young growing pigs. *J Anim Sci*. 2008;86(12):3377-3384.
39. Bullen JW Jr, Bluher S, Kelesidis T et al. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(4):E1079-E1086.
40. Bonnard C, Durand A, Vidal H et al. Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):52-61.
41. Liu BH, Wang YC, Wu SC et al. Insulin regulates the expression of adiponectin and adiponectin receptors in porcine adipocytes. *Domest Anim Endocrinol*. 2008;34(4):352-359.
42. Zeng Q, Isobe K, Fu L et al. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. *Life Sci*. 2007;80(5):454-459.
43. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM et al. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):911-919.
44. Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T et al. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: Distinct complex distribution from serum. *Diabetologia*. 2007;50(3):634-642.
45. Kubota N, Yano W, Kubota T et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6(1):55-68.
46. Kos K, Harte AL, da Silva NF et al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1129-1136.
47. Cheng XB, Wen JP, Yang J et al. GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. *Endocrine*. 2011;39(1):6-12.
48. Neumeier M, Weigert J, Buettner R et al. Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(4):E965-E969.
49. Reverchon M, Maillard V, Froment P et al. Adiponectin and resistin: a role in the reproductive functions? *Med Sci (Paris)*. 2013;29(4):417-424.
50. Wen JP, Lv WS, Yang J et al. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;371(4):756-761.

51. Wen JP, Liu C, Bi WK et al. Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *J Endocrinol.* 2012;214(2):177-189.
52. Chu S, Ferro TJ. Sp1: Regulation of gene expression by phosphorylation. *Gene.* 2005;348:1-11.
53. Lu M, Tang Q, Olefsky JM et al. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in L β T2 gonadotropes. *Mol Endocrinol.* 2008;22(3):760-771.
54. Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology.* 2009;89(1):38-47.
55. Kiezun M, Smolinska N, Maleszka A et al. Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 307(11): 1038-1046.
56. Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology.* 2007; 148(1): 401-410.
57. Thomas S, Kratzsch D, Schaab M et al. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1256-1263.
58. Heinz JF, Singh SP, Janowitz U et al. Characterization of adiponectin concentrations and molecular weight forms in serum, seminal plasma, and ovarian follicular fluid from cattle. *Theriogenology.* 2015;83(3):326-333.
59. Bai J, Liu Y, Niu GF et al. Relationship between adiponectin and testosterone in patients with type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21(1):65-70.
60. Pfahler A, Nanjappa MK, Coleman ES et al. Regulation of adiponectin secretion by soy isoflavones has implication for endocrine function of the testis. *Toxicol Lett.* 2012;209(1):78-85.
61. Kadivar A, Heidari Khoei H, Hassanpour H et al. Correlation of adiponectin mRNA abundance and its receptors with quantitative parameters of sperm motility in rams. *Int J Fertil Steril.* 2016;10(1):127-135.
62. Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly-Y M et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes.* 2007;56(3):583-593.
63. Landry D, Paré A, Jean S et al. Adiponectin influences progesterone production from MA-10 Leydig cells in a dose-dependent manner. *Endocrine.* 2015;48(3):957-967.
64. Chabrolle C, Tosca L, Dupont J. Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction.* 2007;133(4):719-731.
65. Maillard V, Uzbekova S, Guignot F et al. Effect of adiponectin on bovine granulosa cell steroidogenesis, oocyte maturation and embryo development. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:23.
66. Tabandeh MR, Hosseini A, Saeb M et al. Changes in the gene expression of adiponectin and adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in ovarian follicular cells of dairy cow at different stages of development. *Theriogenology.* 2010;73(5):659-669.
67. Chabrolle C, Tosca L, Ramé C et al. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1988-1996.
68. Gutman G, Barak V, Maslovitz S et al. Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: Implications for enhanced insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1837-1841.
69. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL et al. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology.* 2006;147(11):5178-5186.
70. Ortega HH, Rey F, Velazquez MM et al. Developmental programming: Effect of prenatal steroid excess on intraovarian components of insulin signaling pathway and related proteins in sheep. *Biol Reprod.* 2010;82(6):1065-1075.
71. Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahur JA et al. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;284(1-2):38-45.
72. Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ et al. Angiogenesis and vascular function in the ovary. *Reproduction.* 2009;138(6):869-881.
73. Chu MC, Cosper P, Orio F et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):100-104.
74. Im JA, Lee JW, Lee HR et al. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. *Maturitas.* 2006;54(1):65-71.
75. Chalvatzas N, Dafopoulos K, Kosmas G et al. Effect of ovarian hormones on serum adiponectin and resistin concentrations. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1189-1194.
76. Sumino H, Takahashi T, Itoh T et al. Plasma adiponectin levels in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Int Med Res.* 2004;32(6):639-645.
77. Rouen PA, Lukacs JL, Reame NE. Adipokine concentrations in nonobese women: A study of reproductive aging, body mass index, and menstrual cycle effects. *Biol Res Nurs.* 2010;12(1):54-61.
78. Merki-Feld GS, Imthurn B, Rosselli M et al. Serum concentrations of high-molecular weight adiponectin and their association with sex steroids in premenopausal women. *Metabolism.* 2011;60(2):180-185.
79. Leung KC, Xu A, Craig ME et al. Adiponectin isoform distribution in women—relationship to female sex steroids and insulin sensitivity. *Metabolism.* 2009;58(2):239-245.

Информация об авторах:

Рыжов Юлиан Рэммович, студент 6 курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова;

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук.

Author information:

Ryzhov Julian R., student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Shpakov Alexander O., MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Костеников Н. А.¹, Поздняков А. В.^{1,2}, Илющенко Ю. Р.¹,
Станжевский А. А.^{1,3}, Михелько А. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Станжевский Андрей Алексеевич
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова»
Минздрава России
ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный,
Санкт-Петербург, Россия, 197758
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Статья поступила в редакцию 29.10.2018
и принята к печати 12.11.2018.

Резюме

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной диагностике опухолей головного мозга и изучению их структурных и биологических особенностей на базе использования современных технологий ядерной медицины: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с различными РФП (радиофармацевтическими препаратами), в первую очередь, меченными аминокислотами, такими как ¹¹C-L-метионин и ¹⁸F-фтор-этилтирозин. Показано, что с помощью данных, полученных этими методами, особенно ПЭТ-КТ с меченными аминокислотами, могут быть неинвазивным путем изучены важнейшие биохимические процессы, лежащие в основе онкогенеза. Эти данные имеют решающее значение для раннего выявления опухолевого поражения, определения степени злокачественности опухоли, стадирования патологического процесса, обоснования лечебной тактики, персонализации лечения, оценки эффективности терапии в ранние сроки и прогнозирования исхода заболевания.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевые методы диагностики, молекулярная визуализация, радиофармпрепараты, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Для цитирования: Костеников Н. А., Поздняков А. В., Илющенко Ю. Р., Станжевский А. А., Михелько А. А. Современные технологии ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 37–45.

MODERN TECHNOLOGIES OF NUCLEAR MEDICINE IN DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

Kostenikov N. A.¹, Pozdnyakov A. V.^{1,2}, Iliuschenko Yu. R.¹,
Stanzhevskiy A. A.^{1,3}, Mihetko A. A.¹

¹Federal State Budgetary Institution “Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov”, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanzhevskiy Andrey Alexeevich
Russian Research Center of Radiology and
Surgical Technologies named after Academician
A. M. Granov
Leningradskaya str. 70, Pesochny, Saint
Petersburg, Russia, 197758
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Received 29 October 2018; accepted 12 November 2018.

Abstract

The review presents an analysis of the literature on the diagnosis of brain tumors and the study of their structural and biological features based on application of nuclear imaging: single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with different radiopharmaceuticals (RPHs), especially amino acids (¹¹C-L-methionine and ¹⁸F-FET). It is shown PET-CT and SPECT allow to noninvasively study the most important biochemical processes underlying the oncogenesis. The obtained data can be crucial for an early detection of tumor lesion, staging the pathological process, personalization of treatment, evaluation of the efficiency of therapy and prognosis of the oncologic disease outcome.

Key words: brain tumors, radiation diagnostic methods, molecular imaging, radiopharmaceuticals, positron emission tomography, single-photon emission computed tomography.

For citation: Kostenikov NA, Pozdnyakov AV, Iliuschenko YuR, Stanzhevskiy AA, Mihetko AA. Modern technologies of nuclear medicine in diagnosis of brain tumors (literature review). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018; 5 (5): 37–45.

Список сокращений:

ИН — индекс накопления, КТ — компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, РФП — радиофармацевтический препарат, ¹¹C-БН — ¹¹C-бутират натрия, ¹¹C-МЕТ — ¹¹C-L-метионин, ¹⁸F-ДОФА—L-6-[¹⁸F] фтор-3,4-диоксифенилаланин, ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, ¹⁸F-ФЛТ — ¹⁸F-фтор-L-тимидин, ¹⁸F-ФЭТ — ¹⁸F-фторэтилтиродин, ^{99m}Tc-МИБИ — ^{99m}Tc-технетрил.

Среди более чем 146 видов первичных опухолей головного мозга около половины новообразо-

ваний составляют глиомы. Большинство образований глиального ряда (61–70 %) являются злокачественными (gliобластомы, анатомические астроцитомы). Глиомы занимают четвертое место в структуре онкологической смертности и одинаково часто встречаются как у женщин, так и у мужчин [1]. За последние десятилетия заболеваемость опухолями головного мозга увеличилась в 1,5–2 раза, а частота его метастатических поражений выросла в 6 раз. Во многом это связано с повышением выявляемости поражений головного мозга за счет совершенствования методов лучевой диагностики, а также с увеличением продолжительности жизни онкологических больных [2]. Наиболее часто встречающейся опухолью центральной нервной системы является мультиформная gliобластома

[1]. Следует отметить, что в настоящее время средняя продолжительность жизни больных с мультиформной глиобластомой не превышает 14 месяцев, а пятилетняя выживаемость — 10 % [3].

В современной клинике диагностика объемных образований головного мозга обеспечивается комплексным обследованием, включающим в себя клинико-биологические и инструментальные методы. Использование технологий ядерной медицины — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), — дает возможность получить ценную информацию о состоянии метаболизма глюкозы, аминокислот, жирных кислот, а также мозгового кровотока, проницаемости гематоэнцефалического барьера, активности различных ферментов, синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров, плотности рецепторов и экспрессии генов и т. д. [4]. Методы ядерной медицины позволяют провести дифференциальную диагностику патологического процесса, определить локализацию образования, уточнить биологическую природу опухоли, выявить зоны продолженного роста, а также оценить ответ новообразования на проводимое лечение. Определенное значение имеет возможность корректного выбора участка опухолевого очага для выполнения функциональной биопсии, а также мониторинг состояния доброкачественных опухолей при высоком риске их малигнизации [5].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

В основе ОФЭКТ лежит принцип математической (компьютерной) реконструкции томографического изображений исследуемого объекта из серии последовательных планарных сканов (проекций) [4]. Метод ОФЭКТ последовательно развивается и широко используется в нейроонкологии, так как обладает достаточно широкой доступностью по сравнению с позитронно-эмиссионной томографией [6]. Однако возможности ОФЭКТ ограничены относительно невысокой разрешающей способностью метода [7]. Кроме того, для получения статистически достоверных данных методом ОФЭКТ требуется не менее 10–30 секунд сканирования на каждую из проекций: в связи с этим оценка быстро протекающих физиологических и биохимических процессов в томографическом режиме для ОФЭКТ недоступна [6, 7]. В последнее время для ОФЭКТ разработаны кольцевые схемы детекторов, а также созданы и повсеместно используются ОФЭКТ-системы, комбинированные с компьютерными томографами, которые позволяют уточнять

анатомическую локализацию и корректировать неравномерность поглощения излучения различными тканями с помощью рентгеновского излучения [4].

Для визуализации злокачественных опухолей головного мозга методом ОФЭКТ широкое применение нашел неспецифический туморотропный радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -технетрил (^{99m}Tc -МИБИ). Этот препарат в повышенных количествах накапливается в злокачественных и гиперваскулярных доброкачественных новообразованиях и, таким образом, позволяет их визуализировать в виде очагов патологического накопления [4]. Было показано, что ^{99m}Tc -МИБИ доставляется в клетки опухолей мембранны-связанными белками-гликопротеинами, обеспечивающими энергетический обмен, и накапливается в митохондриях, расположенных в клеточном ядре. При использовании ^{99m}Tc -МИБИ удается определять форму, размеры, пространственное расположение опухолей, их соотношение со структурами головного мозга [6, 7]. Следует отметить, что уровень накопления ^{99m}Tc -МИБИ в опухоли напрямую зависит от степени ее васкуляризации [4, 6]. Так, например, гиперваскулярные доброкачественные менингиомы накапливают ^{99m}Tc -МИБИ в повышенных количествах, тогда как в анатомических астроцитомах, васкуляризация которых варьирует в широких пределах, захват ^{99m}Tc -МИБИ может быть относительно низким. Предпринимаются также попытки найти прямую корреляционную связь между накоплением ^{99m}Tc -МИБИ в опухолях глиального ряда и степенью их злокачественности [8]. Так, было показано, что при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ индексы накопления (ИН) в мультиформных глиобластомах достигают высоких значений, позволяя визуализировать и убедительно дифференцировать эти опухоли от других новообразований [9]. Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в выявлении мультиформной глиобластомы и некоторых других новообразований считают близкой к 100 %. Однако многие авторы справедливо указывают, что ИН для ^{99m}Tc -МИБИ в большинстве новообразований головного мозга колеблются в очень широких пределах [9, 10]. К недостаткам ^{99m}Tc -МИБИ следует отнести повышенное накопление этого РФП в очагах воспаления (в том числе в абсцессах головного мозга), а также кавернозных гемангиомах, что объясняется нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера [8]. Необходимо отметить, что ^{99m}Tc -МИБИ, как правило, не позволяет выявлять гиповаскулярные доброкачественные опухоли головного мозга и дифференцировать их от неопухолевых образований. Исключение составляют

конвекситально расположенные доброкачественные гиперваскулярные менингиомы, которые всегда четко визуализируются с этим РФП [9].

На протяжении многих лет не ослабевает интерес к изучению возможности применения для визуализации опухолей головного мозга аминокислот, меченых ^{123}I [11–14]. Так, например, I-3-[^{123}I]-йод-а-метилтироzin (^{123}I -IMT) достаточно широко применяется для визуализации опухолевого поражения, определения степени его злокачественности, выявления продолженного роста, а также с целью проведения стереотаксической биопсии [12, 13]. В работе Grosu A.L., et al. (2000) приводятся данные об успешном использовании ^{123}I -альфа-метил-тироzина для планирования лучевой терапии и оценки эффективности лечения [14]. С целью визуализации новообразований предлагалось также использовать ^{123}I -йодфенилаланин. Было обнаружено повышенное накопление этого РФП в новообразованиях, однако механизм его захвата опухолевыми клетками, а также диагностические возможности препарата до настоящего времени изучены недостаточно [15].

Продолжается изучение возможности использования в нейроонкологии других РФП, в частности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА. Этот препарат может быть использован для дифференциальной диагностики рецидива злокачественных глиом и зон лучевого некроза [16]. Определенное значение для визуализации опухолей может иметь ^{201}Tl -хлорид [17, 18], однако в настоящее время интерес к этому РФП ограничен, что связано с относительно высокой лучевой нагрузкой при его использовании [19].

В настоящее время для ОФЭКТ разрабатываются принципиально новые РФП, такие как производные глюкозы, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [91], которые обладают диагностическими свойствами, во многом сопоставимыми с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Однако эти перспективные РФП находятся на стадии испытаний [20].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Метод позитронно-эмиссионной томографии был предложен в начале 60-х годов [4]. Отсутствие физического коллиматора обеспечивает позитронно-эмиссионным томографам на порядок более высокую скорость счета по сравнению с ОФЭКТ-системами. Это дает возможность корректно измерять быстротекущие биохимические процессы в томографическом режиме, что невозможно сделать другими способами [5]. Позитронные эмиссионные томографы последнего поколения отличаются высокой разрешающей способностью (от 2 до 5 мм),

высокой скоростью сбора данных, эффективными алгоритмами реконструкции, обработки и представления изображений [21].

Функциональный характер методов радионуклидной диагностики вызывает затруднения в определении анатомического расположения новообразований, особенно доброкачественных, когда часть опухоли на изображении частично или полностью сливается с неизмененными структурами и тканями головного мозга. Поэтому комплексное использование методов лучевой диагностики, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) или КТ в комбинации с ПЭТ, позволяет получать исчерпывающую информацию о расположении, структуре и биологических особенностях новообразований. Для решения этой проблемы в 2000 году был создан совмещенный ПЭТ-КТ сканнер, а в 2009 году — ПЭТ-МРТ-система [5, 21].

Отличительной особенностью позитрон-излучающих радионуклидов циклотронного производства (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu), а также генераторных радионуклидов (^{68}Ga , ^{82}Rb), используемых для позитронной эмиссионной томографии, является их принадлежность к естественным биоэлементам или их аналогам, а также относительно короткие периоды полураспада, измеряемые минутами или часами [22]. РФП на основе указанных радионуклидов являются либо меченными биологически активными веществами, совпадающими по структуре и своим химическим свойствам с естественными веществами, такими как вода, молекулярный кислород, жирные кислоты, аминокислоты, пептиды, глюкоза, либо их синтетическими аналогами [4, 5, 22]. Исходя из данных мировой литературы, можно считать общепризнанным тот факт, что позитронно-эмиссионная томография является важнейшим диагностическим инструментом в нейроонкологии, что обусловлено уникальными техническими возможностями этого метода, свойствами применяемых радионуклидов и радиофармпрепараторов, а также относительно невысокими лучевыми нагрузками для пациентов.

Первым препаратом, применявшимся для диагностики злокачественных опухолей головного мозга методом ПЭТ, была ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) [21]. Возможность использования данного РФП в онкологии основана на явлении повышенного гликолиза в новообразованиях, которое было описано еще в 1930 году О. Варбургом. Механизм захвата ^{18}F -ФДГ в опухолях хорошо изучен: явление повышенного гликолиза в злокачественных новообразованиях обусловлено высокой плотностью мембранных белков-транспортеров, ответственных за доставку глюкозы в клетку, а также высокой

активностью гексокиназы, фермента, превращающего ^{18}F -ФДГ в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат. ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не вступает в обменные процессы и из клетки не выводится [22, 23]. Активность фермента фосфорилазы, превращающего ^{18}F -ФДГ-6-фосфат обратно в ^{18}F -ФДГ, в клетках злокачественных новообразований низкая, что и приводит к повышенному накоплению [^{18}F] в клетках опухолей. Это явление получило название «метаболической ловушки». Следует отметить, что на уровень захвата ^{18}F -ФДГ практически не влияет степень васкуляризации опухолей. Так, например, в доброкачественных менингиомах, которые, как известно, имеют высокую васкуляризацию, ^{18}F -ФДГ не накапливается, в то время как в злокачественных опухолях отмечается патологическая гиперфиксация этого РФП. Высокий захват ^{18}F -ФДГ и физиологическая очаговая асимметрия гликолиза в коре головного мозга в норме рассматриваются всеми исследователями как препятствие для визуализации и идентификации злокачественных опухолей [23]. Кроме того, ^{18}F -ФДГ одинаково хорошо накапливается как в злокачественных опухолях, так и в очагах воспаления, в том числе в зонах послеоперационных грануляционных изменений [22, 23].

Задачу визуализации и идентификации опухолей головного мозга, в том числе доброкачественных, от неопухолевых образований позволяет решать ПЭТ-КТ с меченными аминокислотами, такими как ^{11}C -L-метионин (^{11}C -МЕТ) и ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ).

В настоящее время для диагностики опухолей головного мозга и их продолженного роста широко применяется нативная меченая аминокислота ^{11}C -L-метионин. РФП ^{11}C -МЕТ слабо накапливается в неизмененной коре головного мозга, что позволяет определять границы и объем солидной части опухоли, дает возможность визуализировать доброкачественные опухоли и выявлять рецидивы опухолей [23]. Относительно низкое накопление ^{11}C -МЕТ в неизмененной коре головного мозга позволяет получать более высокие индексы накопления (ИН — отношение уровня накопления метки в опухоли к неизмененной коре или участку головного мозга) в новообразованиях, чем ^{18}F -ФДГ. Кроме того, ^{11}C -МЕТ дает возможность надежно отграничивать отек и участки рубцово-некротических изменений от продолженного роста опухоли [25]. Ряд авторов указывают на высокую информативность ПЭТ с ^{11}C -МЕТ при дифференциальной диагностике астроцитом [26, 27]. По данным этих авторов, чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении астроцитом составляет 89–100 %, а специфичность колеблется в пределах от 92 % до 100 %. Однако

мнение о высокой специфичности ^{11}C -МЕТ не согласуется с данными, приводимыми большинством авторов [4, 5, 21, 23, 28]. Установлено, что повышенный захват ^{11}C -МЕТ в опухоли определяется активностью белков-транспортеров, обеспечивающих его ускоренную доставку через клеточную мембрану [23]. В тоже время, уровень захвата ^{11}C -МЕТ прямо связан со степенью васкуляризации опухолей [21]. По этой причине значения ИН- ^{11}C -МЕТ не всегда могут служить надежным критерием при определении степени злокачественности опухолей. Так, накопление ^{11}C -МЕТ в доброкачественных менингиомах и олигодендроглиомах может превышать захват в анатомических астроцитомах, в которых васкуляризация высоко вариабельна [4]. Показано, что захват ^{11}C -МЕТ в доброкачественных астроцитомах, как правило, достоверно ниже, чем в злокачественных, что также прямо связано с различиями их васкуляризации. Критерием отсечки для разграничения доброкачественных и злокачественных глиом было выбрано значение ИН- ^{11}C -МЕТ равное 2,0 [25]. Предлагаемые более высокие значения ИН- ^{11}C -МЕТ (2,5) не дают очевидных преимуществ в дифференциальной диагностике злокачественных глиом, но снижают чувствительность метода в целом [23].

Предпринимаются попытки использования уровня захвата ^{11}C -МЕТ (ИН- ^{11}C -МЕТ) в опухолях в качестве прогностического фактора [27]. Высокий уровень накопления РФП в опухоли до начала консервативного лечения является неблагоприятным прогностическим фактором, так как в этом случае достоверно увеличивается время образования радионекроза и возрастает вероятность рецидива опухоли. Снижение захвата метионина в опухолях в процессе лечения объективно отражает позитивный эффект от проведенной консервативной терапии [4, 23].

Важнейшим аспектом применения ^{11}C -МЕТ является возможность оценки с его помощью эффекта от проведенного лечения доброкачественных опухолей головного мозга [21]. Показано, что снижение захвата метионина в опухоли в процессе ее лечения объективно отражает позитивный эффект от проведенной консервативной терапии [26]. Доброкачественные глиомы в 49–85 % случаев подвергаются малигнизации, поэтому своевременное обнаружение трансформации доброкачественных новообразований также является важной проблемой, а больные с такими опухолями нуждаются в регулярном наблюдении. По данным литературы, критерием для обнаружения малигнизации опухоли в зоне поражения является постепенное устойчивое или быстрое повышение ИН в процес-

се динамического наблюдения при ПЭТ с ^{11}C -МЕТ до 1,7 и выше [23]. Сроки возможной малигнизации доброкачественных опухолей могут колебаться в очень широких пределах — от нескольких месяцев до 8 лет и более [26].

Как было показано выше, ^{11}C -МЕТ накапливается в повышенных количествах в большинстве известных новообразований и позволяет их визуализировать. Однако существует большая группа доброкачественных астроцитом (36 %), в которых метионин не накапливается, что связано с их крайне низкой васкуляризацией [23, 29]. В неопухолевых образованиях ^{11}C -МЕТ, как правило, не накапливается, за исключением образований воспалительного характера [4, 5, 27].

^{18}F -фторэтилтиозин (^{18}F -ФЭТ) представляет собой синтетическую аминокислоту, которая активно захватывается клетками опухолей некоторых локализаций, в том числе головного мозга [22]. При этом ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить высококонтрастные изображения как низко-, так и высокозлокачественных опухолей головного мозга [23]. Как указывают некоторые авторы, при исследовании с ^{18}F -ФЭТ наиболее информативным является динамический протокол сканирования [30–32]. Полученные данные позволяют провести дифференциальную диагностику низко- и высокозлокачественных опухолей, а также зон рецидива опухолевого поражения и участков лучевого некроза [30]. При этом средние и максимальные индексы накопления для глиом с высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток по данным литературы составляют $1,7 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 0,9$ соответственно. Для глиом высокой степени злокачественности эти показатели оказались достоверно выше — $2,6 \pm 1,0$ и $3,1 \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,001$) [23]. Чувствительность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФЭТ по некоторым данным составляет 94 %, а специфичность — 100 %. Было показано, что уровень захвата ^{18}F -ФЭТ (ИН- ^{18}F -ФЭТ) в опухолях сопоставим с ИН- ^{11}C -МЕТ [30]. Однако, в отличие от метионина, значения ИН- ^{18}F -ФЭТ в очагах воспаления значительно ниже [33–35]. Это свойство ^{18}F -ФЭТ позволяет надеяться на повышение эффективности дифференциальной диагностики между продолженным ростом опухолей и образованиями инфекционной или воспалительной природы [23, 33, 35]. Также была проведена оценка возможности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ у пациентов с доброкачественными глиомами в оценке прогнозирования их малигнизации и рецидивирования. По результатам исследования был сделан вывод, что при появлении тенденции к повышению захвата ^{18}F -ФЭТ в послеоперационной зоне прогноз заболевания резко ухудшается [23, 36].

Ряд работ посвящен изучению роли ^{18}F -ФЭТ в планировании лучевой терапии. Показано, что применение ^{18}F -ФЭТ снижает погрешность в определении границ опухоли и, тем самым, повышает эффективность лучевой терапии [5, 23, 37]. Использование величины ИН- ^{18}F -ФЭТ может иметь большое значение при прогнозировании течения опухолевого процесса у пациентов с глиобластомами, а также в выборе адекватного метода лечения глиальных опухолей [37].

К активно исследуемым в настоящее время синтетическим аналогам аминокислот относится L-6-[^{18}F] фтор-3,4-диоксифенилаланин (^{18}F -ДОФА). Некоторые исследователи сообщают, что этот РФП имеет преимущества перед другими препаратами для дифференциальной диагностики высоко- и низкозлокачественных опухолей, так как уровень захвата ^{18}F -ДОФА в опухоли коррелирует со степенью ее злокачественности [39–41]. Транспорт ^{18}F -ДОФА в опухолевые клетки не зависит от состояния гематоэнцефалического барьера [39]. Так, было показано, что ПЭТ с ^{18}F -ДОФА позволяет проводить эффективную дифференциальную диагностику между рецидивом опухоли и лучевым некрозом [5, 23, 39]. Ряд авторов проводили сравнение ^{18}F -ДОФА и ^{18}F -фтор-L-тимицина (^{18}F -ФЛТ) [23, 42]. Установлено, что ^{18}F -ФЛТ позволяет более точно прогнозировать результаты выживаемости пациентов с рецидивом злокачественной глиомы, чем ^{18}F -ДОФА. Сообщается, что у пациентов с рецидивом глиомы уровень накопления ^{18}F -ФЛТ в опухоли коррелирует с уровнем пролиферативной активности Ki-67 [43]. Результаты одновременного применения ПЭТ ^{18}F -ДОФА и ^{18}F -ФЛТ в определении выживаемости больных глиомой практически не отличались от данных, полученных только с ^{18}F -ФЛТ [42].

Помимо меченых аминокислот и производных нуклеозидов для диагностики опухолей исследовались и другие меченные биологически активные вещества, такие как ацетат, холин, жирные кислоты, путресцин, депренил [4, 21, 27]. Было показано, что ^{11}C -ацетат накапливается в опухолях в большей степени, чем меченные ароматические жирные кислоты, такие как ^{11}C -фенилацетат и ^{18}F -фторфенилацетат [44]. Авторами отмечено, что ^{11}C -ацетат точно отражает скорость окислительных процессов в опухолях, и тем самым может использоваться не только для визуализации злокачественных опухолей головного мозга, например астроцитом, но и для контроля метаболических изменений, происходящих в опухоли в процессе лечения. Группа японских авторов показала, что ^{11}C -холин — маркер синтеза клеточ-

ных мембран — позволяет визуализировать злокачественные астроцитомы, дифференцировать их от доброкачественных опухолей и неопухолевых образований [23]. За последнее десятилетие отмечен возрастающий интерес к применению холина, меченного ^{11}C и ^{18}F , в нейроонкологической практике. [23, 45, 46].

В исследованиях на животных еще в 1995 году была продемонстрирована возможность измерения захвата фосфолипидов в сером и белом веществе головного мозга при введении ^{11}C -пальмитата, являющегося структурным компонентом мембран нейронов и глиальных тканей мозга [22]. В РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова совместно с ИТЭФ-НИЦ «Курчатовский институт» была синтезирована короткоцепочечная жирная кислота, меченная углеродом-11 — ^{11}C -бутират натрия (^{11}C -БН). При изучении этого нового РФП было обнаружено его повышенное накопление в новообразованиях головного мозга [5]. Установлено, что ^{11}C -БН позволяет одновременно оценивать васкуляризацию, метаболизм и скорость утилизации жирных кислот в опухолях головного мозга. Таким образом, полученные с ^{11}C -БН результаты показали перспективность этого направления в изучении опухолей головного мозга [5].

На сегодняшний день наиболее эффективным диагностическим алгоритмом в нейроонкологии представляется комбинированное использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и методов ядерной медицины, прежде всего, ПЭТ-КТ с меченными аминокислотами [5, 23, 24]. Сочетание возможностей этих технологий позволяет решать наиболее сложные дифференциально-диагностические проблемы. Полученные данные открывают широкие возможности для раннего выявления опухолевых поражений, их дифференциальной диагностики, прогнозирования исхода, а также своевременной оценки эффективности и индивидуализации проводимого лечения. Перспективы развития технологий ядерной медицины в нейроонкологии во многом связаны с синтезом новых высокоэффективных тумороспецифичных радиофармпрепараторов (в том числе с направленным транспортом в ядро опухолевой клетки), совершенствованием программного обеспечения, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

- Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017;135(3):571-579.
- Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. Brain metastases epidemiology and biology. *Bull Cancer.* 2013;100(1):57-62.
- de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):776-83.
- Inubushi M, Tatsumi M, Yamamoto Y et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann Nucl Med.* 2018;32(9):579-582.
- Karpuz M, Silindir-Gunay M, Ozer AY. Current and Future Approaches for Effective Cancer Imaging and Treatment. *Cancer Biother Radiopharm.* 2018;33(2):39-51.
- Mabray MC, Barajas RF Jr, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8-23.
- Livieratos L. Technical pitfalls and limitations of SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2015;45(6):530-40.
- Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol.* 2006;77(2):177-83.
- Cecchin D, Chondrogiannis S, Della Puppa A et al. Presurgical 99mTc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl Med Commun.* 2009;30(9):660-8.
- Shibata Y, Yamamoto T, Takano S et al. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J Clin Neurosci.* 2009;16(2):264-9.
- Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C et al. Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with ^{123}I - α -methyl tyrosine and PET with ^{18}F -deoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(4):428-34.
- Kuczer D, Feussner A, Wurm R et al. ^{123}I -IMT SPECT for evaluation of the response to radiation therapy in high grade gliomas: a feasibility study. *Br J Radiol.* 2007;80(952):274-8.
- Vander Borght T, Asenbaum S, Bartenstein P et al. EANM Procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(11):1374-80.
- Grosu AL, Feldmann H, Dick S et al. Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):842-54.
- Samnick S, Hellwig D, Bader JB et al. Initial evaluation of the feasibility of single photon emission tomography with p-[^{123}I]iodo-L-phenylalanine for routine brain tumour imaging. *Nucl Med Commun.* 2002;23(2):121-30.
- Amin A, Moustafa H, Ahmed E et al. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [^{99m}Tc (V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS): initial results. *J Neurooncol.* 2012;106(3):579-87.

17. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R et al. Mechanism of 201Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med*. 1989;15(7):376-9.
18. Sun D, Liu Q, Liu W et al. Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. *J Nucl Med*. 2000;41(1):5-10.
19. Matsunaga S, Shuto T, Takase H et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):47-52.
20. Nadeem Q, Khan I, Javed M, et al. Synthesis, characterization and bioevaluation of technetium-99m labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose as a tumor imaging agent. *Pak J Pharm Sci*. 2013;26(2):353-357.
21. Ono Y, Chernov MF, Muragaki Y et al. Imaging of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2018;30:12-62.
22. Jung JH, Ahn BC. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat*. 2018;6(2):47-53.
23. Larsson EM, Wikström J. Overview of neuroradiology. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:579-599.
24. Herzog H, Van Den Hoff J. Combined PET/MR systems: an overview and comparison of currently available options. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(3):247-67.
25. Palanichamy K, Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Front Oncol*. 2017;7:257.
26. Dandois V, Rommel D, Renard L et al. Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J Neuroradiol*. 2010;37(2):89-97.
27. Sharma S. PET Radiopharmaceuticals for Personalized Medicine. *Curr Drug Targets*. 2016;17(16):1894-1907.
28. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A et al. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1962-8.
29. Grosu AL, Weber WA, Riedel E et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):64-74.
30. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med*. 2014;55(2):198-203.
31. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2015;56(1):9-15.
32. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B et al. Early static 18F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1105-14.
33. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 2006;33(3):287-94.
34. Dunet V, Rossier C, Buck A et al. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2012;53(2):207-14.
35. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(12):1933-42.
36. Harat M, Malkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiother Oncol*. 2016;120(2):241-7.
37. Galldiks N, Langen KJ, Holy R et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med*. 2012;53(7):1048-57.
38. Demetriades AK, Almeida AC, Bhangoo RS et al. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surgeon*. 2014;12(3):148-57.
39. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1532-8.
40. Walter F, Cloughesy T, Walter MA et al. Impact of 3-, 4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2012;53(3):393-8.
41. Chen W, Silverman DH, Delaloye S et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006;47(6):904-11.
42. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF et al. 18F-FLT and 18F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1199-1209.
43. Yamamoto Y, Ono Y, Aga F et al. Correlation of 18F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1911-5.
44. Jonson SD, Welch MJ. Investigations into tumor accumulation and peroxisome proliferator activated receptor binding by F-18 and C-11 fatty acids. *Nucl Med Biol*. 2002;29(2):211-6.
45. Lam WW, Ng DC, Wong WY et al. Promising role of [18F]fluorocholine PET/CT vs [18F]fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors—early experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(2):156-61.
46. Giovannini E, Lazzeri P, Milano A et al. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. *Curr Pharm Des*. 2015;21(1):121-7.

Информация об авторах:

Костеников Николай Анатольевич, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией радиофармацевтических технологий отдела фундаментальных исследований ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Поздняков Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики клиники, заведующий кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО «СПБГПМУ» Минздрава России; главный научный сотрудник, заведующий лабораторией нейропозитронной томографии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова», Минздрава России.

Илющенко Юрий Ренальдович, радиолог, ФГБУ «РНЦРХИ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,

Станжевский Андрей Алексеевич, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, профессор курса радиологии кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Михелько Алла Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий отдела фундаментальных исследований ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Author information:

Kostenikov Nikolay A., MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Radiopharmaceutical Investigations of the Department of Fundamental Researches, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.

Pozdnyakov Alexander V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Medical Biophysics, Saint Petersburg State Medical Pediatric University; Chief Researcher and Head of the Neuroimaging Laboratory, Department of Radiation Diagnostics, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.

Ilyushchenko Yurii R., radiologist, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Stanzhevskiy Andrey A., MD, Ph.D., Deputy director for scientific work Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; Professor, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center.

Mihetko Alla A., MD, Junior Researcher, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, Department of Fundamental Researches, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.

⁶⁸GA-ПСМА — МЕЧЕНЫЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Пойда М. Д.¹, Рыжкова Д. В.¹, Станжевский А. А.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Рыжкова Дарья Викторовна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 18.09.2018
и принята к печати 28.09.2018.

Резюме

Обзор литературы посвящен анализу диагностической эффективности совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с радиофармацевтическим препаратом ⁶⁸Ga-ПСМА при первичном стадировании рака предстательной железы у пациентов среднего и высокого риска, определении опухолевого очага при биохимическом рецидиве заболевания и мониторингу эффективности системной и радионуклидной терапии. Перечислены причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ. Сформулированы показания к выполнению процедуры. Даны краткая характеристика ⁶⁸Ga-ПСМА как меченому биомаркеру неоваскуляризации при злокачественных новообразованиях других локализаций.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, рак предстательной железы, радионуклидная терапия, ⁶⁸Ga-ПСМА.

Для цитирования: Пойда М. Д., Рыжкова Д. В., Станжевский А. А. ⁶⁸Ga-ПСМА — меченный биомаркер для позитронной эмиссионной томографии (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 46–52.

^{68}Ga -PSMA — LABELED BIOMARKER FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (LITERATURE REVIEW)

Poyda M. D.¹, Ryzhkova D. V.¹, Stanzhevsky A. A.^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Ryzhkova Daria V.

Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: Ryzhkova_dv@almazovcentre.ru

Received 18 September 2018;

accepted 28 September 2018.

Abstract

The review is devoted to the analysis of the diagnostic efficiency of combined positron emission and computed tomography (PET / CT) with the radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA in the initial staging of prostate cancer in middle- and high-risk patients, the determination of the tumor focus in the biochemical recurrence of the disease, and monitoring the effectiveness of systemic and radionuclide therapy. The causes of false positive and false negative results of PET / CT are listed and indications for the procedure are presented as well. ^{68}Ga -PSMA diagnostic possibilities as a labeled biomarker of neovascularization in malignant neoplasms of other localizations are briefly described.

Key words: positron emission tomography, prostate cancer, radionuclide therapy, ^{68}Ga -PSMA.

For citation: Poyda MD, Ryzhkova DV, Stanzhevsky AA. ^{68}Ga -PSMA — labeled biomarker for positron emission tomography (review). Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 5 (5): 46–52.

Список сокращений:

КТ — компьютерная томография, ЛУ — лимфатический узел, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСА — простат-специфический антиген, ПСМА — простат-специфический мембранный антиген, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РПЖ — рак предстательной железы, РФП — радиофармацевтический препарат.

По данным мировой статистики рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости и пятое в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1]. В настоящее время методы лучевой диагностики и ядерной медицины играют ведущую роль в первичной диагностике, стадировании, рестадировании, а также выявлении рецидивов данного заболевания. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РПЖ [2], всем пациентам с впервые выявленным заболеванием, находящимся в группе среднего и высокого риска, показано проведение исследования области малого таза и брюшной полости методами компьютерной томографии

(КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для стадирования заболевания по категориям Т и N, а также остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратами (РФП) на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для выявления костных метастазов. Однако первичное стадирование при помощи КТ и МРТ не лишено недостатков, так как данные методы фокусируются на структурных изменениях, а вовлечение лимфоузлов (ЛУ) в патологический процесс оценивается только с точки зрения их размера. Учитывая этот факт, наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации на основе МРТ (МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионная МРТ) и гибридные технологии ядерной медицины (ПЭТ-КТ с различными РФП). Для первичного стадирования и рестадирования РПЖ методом ПЭТ-КТ было предложено множество различных радиофармацевтических препаратов, однако наиболее перспективными представляются меченные лиганды к простат-специфическому мембранныму антигену (ПСМА).

Простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкар-

боксипептидаза II — интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [3]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в клетках целого ряда злокачественных новообразований, в том числе в первичном опухолевом узле и метастазах РПЖ [4]. Предполагается участие данного мембранных протеина в процессах неоваскуляризации, так как было показано увеличение его экспрессии в строме окружающей новообразованные сосуды опухоли [5]. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляцию между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму [6]. Кроме того, уровень гиперэкспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором рецидива заболевания [7]. Таким образом, ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но мишенью для таргетной терапии с помощью меченых лигандов.

В настоящее время в зарубежной литературе широко представлены результаты доклинических исследований радиофармацевтических препаратов на основе молекул-ингибиторов ПСМА, меченные различными изотопами: ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga для ПЭТ-КТ. Данные исследования показали, что используемые меченные молекулы аккумулируются в ПСМА-экспрессирующей опухолевой ткани у мышей, при этом пик максимального накопления достигался через 0,5–1,0 часа после внутривенной инъекции, поэтому для включения в состав молекулы были выбраны позитрон излучающие изотопы, обладающие относительно продолжительным периодом физического полураспада — ^{68}Ga и ^{18}F [8]. Радиоизотоп ^{68}Ga имеет оптимальные физические характеристики — период физического полу распада 68 минут и энергию позитрона 1899 КэВ, а также генераторный способ получения радионуклида из $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератора.

Изобретено три меченные радиоизотопом ^{68}Ga лиганды к ПСМА: ^{68}Ga -ПСМА-11, ^{68}Ga -ПСМА-I&T и ^{68}Ga -ПСМА-617, из которых наиболее хорошо изучены диагностические свойства ^{68}Ga -ПСМА-11 [9]. Доклиническое исследование свойств ^{68}Ga -ПСМА-11 показало, что он обладает высокой аффинностью к человеческому ПСМА и способностью к специфической интернализации с помощью клатриновой системы [10]. За этим последовало первое клиническое исследование ^{68}Ga -ПСМА-11 группы пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (средний уровень простат-специфического

антигена (ПСА) = 3,3 нг/мл, средняя величина индекса Глисона = 7,0), целью которого было подтвердить имеющиеся данные о биораспределении РФП и определить его возможности в определении локализации рецидива заболевания [11]. Физиологическое накопление ^{68}Ga -ПСМА-11 наблюдалось в слюнных и слезных железах, селезенке, печени, тонкой кишке, почках и мочевыводящих путях, неизмененной ткани предстательной железы. У 84 % больных были обнаружены метастазы РПЖ, определявшиеся на ПЭТ изображениях как очаги гиперфиксации РФП. При этом, в группе пациентов с уровнем ПСА < 2,2 нг/мл очаги РПЖ были обнаружены у 60 % больных, у пациентов с ПСА > 2,2 нг/мл — у 100 %. Таким образом, была продемонстрирована возможность визуализации очагов даже при относительно низких показателях ПСА. Всем пациентам было проведено 2 сканирования: через 1 час и через 3 часа после введения РФП. Анализ полученных результатов продемонстрировал стабильную концентрацию РФП в клетках РПЖ на протяжении 3 часов, в то время как концентрация ^{68}Ga -ПСМА-11 в неизмененных органах и тканях значительно снижалась. Авторами научно обоснована необходимость выполнения отсроченного сканирования в некоторых случаях: в частности у пациентов с неоднозначными результатами первичного ПЭТ-КТ сканирования. В первых клинических исследованиях, посвященных диагностическим возможностям трех типов меченой молекулы ^{68}Ga -ПСМА: ^{68}Ga -ПСМА-11, ^{68}Ga -ПСМА-617 и ^{68}Ga -ПСМА-I&T [12, 13, 14] существенные отличия в биораспределении трех РФП выявлены не были.

В клинической практике применяется целый ряд РФП, задачей которых является индикация первичного опухолевого очага, местного рецидива РПЖ и метастазов. Поэтому требуется научно обоснованный подход к выбору оптимального РФП в каждом клиническом случае. Превосходство ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА по диагностической точности над ^{18}F -холином и ^{1}C -ацетатом отражено в статье Lütje S., et al (2015) [8]. В исследовании Afshar-Oromieh A., et al. (2014) выполнено сравнение диагностической эффективности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином в определении локализации патологических очагов у 37 больных с биохимическим рецидивом РПЖ [15]. Было продемонстрировано диагностическое превосходство ^{68}Ga -ПСМА над ^{18}F -холином в обнаружении метастазов РПЖ: 78 очагов у 32 пациентов против 56 очагов у 26 пациентов. Кроме того, оказалось, что различие в чувствительности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином значительно увеличивается при низких уровнях ПСА. Так, при ПСА > 2,82 нг/мл с помощью

⁶⁸Ga-ПСМА удалось обнаружить очаги у 100 % пациентов, а с помощью ¹⁸F-холина — у 91 % пациентов, в то время как при ПСА < 2,82 нг/мл различие в чувствительности было существенное — 69 % против 44 % соответственно. Наиболее важным представляется тот факт, что все очаги, обнаруженные при выполнении ПЭТ-КТ с ¹⁸F-холином, были так же обнаружены при ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА. Кроме того, сопоставление с гистологической картиной послеоперационного материала не выявило ложноположительных результатов ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА [15]. Позднее той же группой авторов выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА у 319 больных с биохимическим рецидивом РПЖ [16]. Оказалось, что, как минимум, один очаг, характерный для РПЖ, был обнаружен у 264 из 319 больных, и чувствительность метода составила 82,8 %. Кроме того, была подтверждена высокая аффинность РФП к морфологическому субстрату — клеткам РПЖ. Данные морфологических исследований постоперационного материала, которые удалось получить у 42 из 319 больных, свидетельствовали о полном соответствии между локализацией очагов гиперфиксации РФП, рецидивных узлов и метастазов РПЖ. Похожее исследование было выполнено Eiber M., et al. (2015) у 248 больных с биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии [17]. Авторы продемонстрировали высокую чувствительность ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА равную 89,5 %. Была выявлена прямая зависимость между чувствительностью метода и уровнем ПСА: 96,8 % для значения ПСА более 2,1 нг/мл, 93 % — для уровней ПСА 2,0–1,0 нг/мл, 72,7 % — для уровней ПСА 1,0–0,5 нг/мл и 57,9 % — для уровней ПСА менее 0,5. В другом исследовании Eiber M., et al. (2016) отмечено преимущество ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА перед остеосцинтиграфией с ^{99m}Tс-пирофосфатом в диагностике костных метастазов [18].

В работе Mauger T., et al. (2016) исследованы диагностические возможности ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА в первичном стадировании РПЖ у пациентов среднего и высокого риска. Основная идея исследования заключалась в аналитическом сопоставлении информативности традиционных технологий лучевой диагностики — КТ и МРТ и метода ядерной медицины — ПЭТ-КТ в первичном стадировании РПЖ. Результаты исследования показали, что по чувствительности (65,9 % против 43,9 %) и специфичности (98,9 % против 85,4 %), ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА превосходит методы лучевой визуализации, т. к. метастатическое поражение лимфатических узлов по данным КТ и МРТ диагностируется на основании увеличения их размера, тогда

как ПЭТ-КТ позволяет идентифицировать метастазы в неувеличенных лимфатических узлах [19]. Тем не менее, во всех вышеупомянутых работах в 8–12 % случае авторы отмечают появление ложноотрицательных результатов ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, и было сделано предположение о существовании фенотипа РПЖ, характеризующегося низкой экспрессией ПСА. Этот факт также был всесторонне изучен и изложен в зарубежных публикациях. В работе Ceci F., et al. (2015) исследовались факторы, влияющие на чувствительность ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА [20]. Был выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ у 70 пациентов с рецидивом РПЖ. Одновременно были проанализированы методы лечения первичного опухолевого очага, значения ПСА и время удвоения ПСА. В исследовании было установлено, что ложноотрицательные результаты ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА могут быть минимизированы при условии значений ПСА в сыворотке крови выше 0,83 нг/мл и времени удвоения ПСА менее 6,5 месяцев, при этом наиболее значимым фактором оказалось время удвоения ПСА. Полученные данные играют важную роль при отборе пациентов на процедуру ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА.

Несмотря на большое число публикаций, посвященных диагностическим возможностям ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, крупные многоцентровые проспективные исследования, предоставляющие высокую степень доказательности и формирующие класс рекомендаций по использованию этой методики не выполнялись. Однако в некоторых работах перечислены показания к применению ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА у больных РПЖ [14, 21], согласно которым эту процедуру следует выполнять с целью первичного стадирования больным РПЖ среднего и высокого риска, а также поиск опухолевого очага у пациентов с биохимическим рецидивом заболевания и низкими уровнями ПСА (0,2–10 нг/мл). Исследование не показано больным РПЖ низкого риска. Также авторы указывают, что выполнение ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА может быть показано с целью навигации при таргетной биопсии предстательной железы у лиц с высокой вероятностью РПЖ и отрицательными результатами предыдущих биопсий. Мониторинг системного лечения метастатической кастрационно-резистентной и чувствительной к гормонотерапии формы РПЖ и оценка эффективности радионуклидной терапии также являются показаниями к ПЭТ диагностике с ⁶⁸Ga-ПСМА.

К настоящему времени накоплен богатый мировой опыт диагностического применения ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, и сформулированы причины

появления ложных результатов метода, которые связаны с особенностями биораспределения ^{68}Ga -ПСМА. Как уже упоминалось выше, у 5–8 % больных обнаружен фенотип РПЖ с низкой экспрессией ПСМА, что приводит к возникновению ложноотрицательных данных. Кроме того, в норме отмечается высокое физиологическое накопление ^{68}Ga -ПСМА в паренхиме печени, на фоне которого трудно обнаружить метастатическое поражение органа. Поэтому требуется дополнительное исследование печени с помощью компьютерной томографии с контрастным усилением [14]. Ложноположительные результаты ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА обусловлены неспецифическим захватом РФП паравертебральными, шейными и крестцовыми симпатическими ганглиями, а также мезентериальными ганглиями. В исследовании Krohn T., et al. (2015) установлено, что гиперфиксация ^{68}Ga -ПСМА хотя бы в одном кишечном ганглии встречалась у 89,4 % обследованных ими пациентов [22]. Исходя из вышесказанного, при интерпретации результатов ПЭТ-КТ дифференциальная диагностика истинных и ложных результатов основана на различиях в анатомической локализации и паттернах накопления РФП. Также повышенная аккумуляция ^{68}Ga -ПСМА наблюдается вadenомах щитовидной железы, шванномах, adenомах надпочечников, при гранулематозном воспалении: при саркоидозе, туберкулезе, гранулематозе Вегенера, при болезни Педжета, фиброзной дисплазии, при переломах в стадии консолидации [21].

Важным направлением в ядерной медицине является тераностика — область медицины, сочетающая в себе терапию и определение опухолевых заболеваний путем использования одной молекулы, меченной радиоизотопами для диагностики и лечения. В настоящее время лиганды к ПСМА, меченные альфа- (^{225}Ac) или бета-эмиттерами (^{90}Y и ^{177}Lu), нашли широкое применение в таргетном лечении РПЖ. Были проведены исследования возможностей радионуклидной терапии с использованием ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{177}Lu -ПСМА-I&T. В работе, выполненной Kratochwill C., et al. (2015), в качестве терапевтического РФП у больного с метастатической формой РПЖ был применен ^{177}Lu -ПСМА-617. Оценка эффективности лечения проводилась путем сравнения результатов ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-617 до и после лечения, а также по динамике показателя ПСА. В ходе исследования было установлено существенное снижение накопления РФП в опухолевых очагах в ответ на радионуклидную терапию и снижение ПСА с 38 нг/мл до 4,6 нг/мл [23]. В исследовании Baum R.P., et al. (2015) 34 больных РПЖ получили несколько ли-

ний радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617. У 11 пациентов наблюдалось исчезновение очагов патологического накопления — молекулярный ответ на терапию, у 6 больных установлен полный морфологический ответ [16]. Новый радиолиганд ^{177}Lu -ПСМА-I&T превосходит ^{68}Ga -ПСМА-617 в способности к связыванию с ПСМА и проникновению в опухолевые клетки [24].

Известно, что ^{68}Ga -ПСМА является биомаркером неоваскуляризации, поэтому особый интерес представляет изучение диагностической эффективности ПЭТ-КТ в определении злокачественных опухолей других локализаций. В мировой литературе представлены единичные работы, посвященные возможностям использования ^{68}Ga -ПСМА для диагностики и радиолигандной терапии злокачественных неоплазий. Согласно данным зарубежной литературы гиперфиксация этого РФП в опухолевых очагах установлена при раке мочевого пузыря, раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке, колоректальном раке, раке пищевода, раке щитовидной железы, раке легкого, злокачественных опухолях головного мозга, множественной миеломе, фолликулярной лимфоме и пр. Однако наибольшие перспективы возложены на ПЭТ-КТ диагностику светлоклеточного рака почки [21]. Высокая диагностическая эффективность метода обусловлена высокой васкуляризацией опухоли и гиперэкспрессией ПСМА во вновь образованных сосудах (75–97 % по оценкам различных авторов). Оценка неоваскуляризации опухоли может внести существенный вклад при планировании хирургического лечения и радиоабляции [25]. Гиперэкспрессия ПСМА также обнаружена на участках неоваскуляризации рака молочной железы. Работа Denmeade S.R., et al. (2012) посвящена оценке уровня экспрессии ПСМА в очагах светлоклеточного рака почки и рака молочной железы, при этом было установлено, что уровень экспрессии ПСМА в клетках светлоклеточного рака почки был существенно выше, чем рака молочной железы (97 % против 68 %) [26]. В ряде публикаций отмечена гипераккумуляция ^{68}Ga -ПСМА при раке легкого. В работе Pyka T., et al. (2016) выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА с целью дифференциальной диагностики метастазов РПЖ и первичного рака легкого. У всех больных раком легкого отмечено высокое накопление РФП в опухолевом узле [27]. В более масштабном исследовании результаты иммуногистохимического анализа обнаружили гиперэкспрессию ПСМА в сосудах опухоли в 74 из 87 случаев [28].

Таким образом, ^{68}Ga -ПСМА — меченный биомаркер для позитронной эмиссионной томографии

является перспективным радиолигандом, нашедшим широкое применение в клинической практике для первичного стадирования рака предстательной железы у пациентов среднего и высокого риска, а также идентификации опухолевого очага при биохимическом рецидиве опухоли. Перспективным направлением представляется использование ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА при таргетной биопсии первичного опухолевого узла, планировании и оценке эффективности системной и радионуклидной терапии метастатического рака предстательной железы. Изучение свойств ^{68}Ga -ПСМА как маркера неоваскуляризации солидных опухолей может иметь важное практическое значение при определении стратегии противоопухолевого лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer J Clin. 2015;65(2):87–108.
2. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. Fort Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2018
3. Israeli RS, Powell CT, Fair WR et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res. 1993;53(2):227-30.
4. Silver DA, Pellicer I, Fair WR et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res. 1997;3(1):81–5.
5. Conway RE, Petrovic N, Li Z et al. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. Mol Cell Biol. 2006;26(14):5310-24.
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem. 2004;91(3):528–39.
7. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003;9(17):6357-62.
8. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. Theranostics. 2015;5(12):1388–401.
9. Virgolini I, Dechristoforo C, Haug A et al. Current status of theranostics in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2018;45(3):471-495.
10. Eder M, Schafer M, Bauder-Wüst U et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem. 2012;23(4):688–97.
11. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M et al. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(4):486-95.
12. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C et al. The Theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. J Nucl Med. 2015;56(11):1697–705.
13. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. J Nucl Med. 2015;56(6):855–61.
14. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for PC imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(6):1014-1024.
15. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a (^{68}Ga)-labelled PSMA ligand and (^{18}F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(1):11–20.
16. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (^{68}Ga)-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):197-209.
17. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Nucl Med. 2015;56(5):668-74.
18. Eiber M, Pyka T, Okamoto S et al. $^{68}\text{Gallium}$ -HBED-CC-PSMA PET compared to conventional bone scintigraphy for evaluation of bone metastases in prostate cancer patients. European Urology Supplements. 2016;15(3):e566.
19. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of (^{68}Ga)-Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2016;195(5):1436-1443.
20. Ceci F, Uprimny C, Nilica B et al. (^{68}Ga)-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(8):1284-94.
21. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP et al. (^{68}Ga)-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. Cancer Imaging. 2016;16(1):14.
22. Krohn T, Verburg FA, Pufe T et al. [(^{68}Ga)]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in celiac ganglia: an important pitfall in clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):210-4.
23. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U et al. Preclinical evaluation of a Tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. J Nucl Med. 2015;56(6):914-20.
24. Baum RP, Wahl RL. Third Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT: Abstracts. J Nucl Med. 2015;56(Suppl 2):2A–30.
25. Backhaus P, Noto B, Avramovic N et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease—current status and future perspectives. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(5):860-877.
26. Denmeade SR, Mhaka AM, Rosen DM et al. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. Sci Transl Med. 2012;4(140):140ra86.

27. Pyka T, Weirich G, Einspieler I et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET for differential diagnosis of suggestive lung lesions in patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(3):367–71.

28. Wang HL, Wang SS, Song WH et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125924.

Информация об авторах:

Пойда Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, клинический ординатор второго года по специальности «Радиология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Станжевский Андрей Алексеевич, профессор курса радиологии кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России.

Autor information:

Poyda Michael D., a fellow of the Department of Nuclear Medicine and Theranostics Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Ryzhkova Daria V., MD, PhD, professor, Researcher of the Department of Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Stanzhevsky Andrey A., a professor of the course of Nuclear Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; MD, PhD, deputy director of science, Federal State Budgetary Institution “Granov Russian Scientific Centre of Radioligy and Surgical Technology” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОДЕЛИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ»

Плисс М. Г.^{1,2}, Кузьменко Н. В.^{1,2}, Князева А. А.¹,
Мишанин А. И.¹, Цырлин В. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Кузьменко Наталия Владимировна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15, лит Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию 25.09.2018
и принята к печати 27.11.2018.

Резюме

Цель работы — исследовать влияние качества лабораторных крыс на динамику вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Эксперименты проводились на крысях стока Wistar — конвенциональных и с SPF статусом. Исследовались динамика систолического артериального давления (САД), межисстоличного интервала (МСИ) и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) через 1, 2 и 8 недель после клипирования почечной артерии. Установлено, что конвенциональные и SPF животные различаются по исходным параметрам. У SPF крыс САД ниже, МСИ и ВСР больше, по сравнению с конвенциональными животными. У крыс с SPF статусом подъем САД через 8 недель после стенозирования почечной артерии был ниже, по сравнению с конвенциональными животными. Отмечены общие моменты в динамике вазоренальной гипертензии двух групп животных: увеличение маркеров активности симпатической нервной системы спектра ВСР в первые недели после клипирования почечной артерии, устойчивая вазоренальная гипертензия развивалась не у всех клипированных крыс, а также тенденция уменьшения длины МСИ при развитии устойчивой вазоренальной гипертензии. Кроме того, у крыс с SPF статусом наблюдалось существенное уменьшение ВСР через 8 недель после клипирования почечной артерии. В итоге, хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

Ключевые слова: конвенциональные животные, SPF статус, вазоренальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Князева А.А., Мишанин А.И., Цырлин В.А. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 53–61.

EFFECT OF THE QUALITY OF LABORATORY RATS ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF VASORENAL HYPERTENSION IN THE “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” MODEL

Pliss M. G.^{1,2}, Kuzmenko N. V.^{1,2}, Knyazeva A. A.¹, Mishanin A. I.¹,
Tsyrlin V. A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Kuzmenko Natalia V.
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenco str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 25 September 2018; accepted
27 November 2018.

Abstract

The aim of this study was to investigate the effects of the quality of laboratory rats on the dynamics of vasorenal hypertension in model “2 kidneys, 1 clamp”. Experiments were conducted on rats strain Wistar - conventional and SPF status. The dynamics of systolic blood pressure (SBP), beat-to-beat interval (RR) and components of the spectrum of heart rate variability (HRV) were explored via 1, 2 and 8 weeks after renal artery clipping. It was found, that conventional and SPF animals differ in basic parameters. SPF rats have a SBP below, RR and HRV more, compared to conventional animals. Through 8 weeks after renal artery clipping in rats with SPF status rise SBP was lower, compared to conventional animals. Marked similarities in the dynamics of vasorenal hypertension for both groups of animals: increase sympathetic nervous system activity markers of spectrum HRV in the initial weeks after renal artery clipping, stable vasorenal hypertension did not develop in all clipped rats, and the tendency to decrease the length of RR in the development of stable vasorenal hypertension. In addition, there was a significant reduction in HRV through 8 weeks following renal artery clipping in SPF rats. As a result, although vasorenal hypertension developed better in the group of conventional rats, the dynamics of variability of RR was more pronounced in animals with SPF status, besides, fewer animals with SPF status were required to detect changes in the components of the HRV spectrum than conventional animals.

Key words: conventional animals, SPF status, vasorenal hypertension, heart rate variability.

For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Mishanin AI, Tsyrlin VA. Effect of the quality of laboratory rats on the dynamics of parameters in the development of vasorenal hypertension in the “2 kidneys, 1 clamp” model. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (5): 53–61.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЧ — высокие частоты, МСИ — межсистоличный интервал, НЧ — низкие частоты, САД — систолическое артериальное давление, SPF — specific-pathogen-free (животные, свободные от определенных патогенов).

Введение

Получение корректных и воспроизводимых результатов в медико-биологическом эксперименте тесно связано с соблюдением стандартности объекта и всех этапов исследования. Основным объектом экспериментальной работы являются лабораторные

животные. На лабораторных животных оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы: собственная микрофлора, сбалансированность кормов, микроклимат в помещении. Лабораторных животных можно условно разделить на две большие группы: конвенциональные животные, содержащиеся в открытой системе, и животные со статусом свободных от определенных патогенов (SPF), содержащиеся в строгой барьерной системе. Основным критерием стандартизации лабораторных животных является исключение возможности возникновения у животных инфекционной и инвазивной патологии, вызванной патогенными и ус-

ловно-патогенными микроорганизмами. Считается, что использование животных низкого качества (конвенциональных) может привести к необходимости увеличения объема выборки или даже нивелировать результаты эксперимента [1].

Моделирование артериальной гипертензии широко используется в медико-биологическом эксперименте для исследования патогенеза и разработки новых схем лечения данного заболевания. Одной из основных классических моделей является модель вазоренальной Goldblatt гипертензии в модификациях «2 почки, 1 зажим» и «1 почка, 1 зажим» [2]. Во многих экспериментах по изучению вазоренальной гипертензии показано, что если в модели «1 почка, 1 зажим» изменение параметров гемодинамики происходит однозначно, то в модели «2 почки, 1 зажим» результаты экспериментов очень противоречивы [3, 4, 5]. Это связано с тем, что в ответ на одностороннюю ишемию почечной артерии активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, которая, с одной стороны, вызывает подъем артериального давления (АД), а с другой стороны, стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида, обладающего гипотензивным действием [6]. Поэтому при стенозировании почечной артерии гипертензия развивается не у всех животных, а приблизительно в 35 % случаев [7]. Этот факт следует учитывать при расчете объема выборок контрольной и опытной группы для исследования вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим».

Известно, что развитие вазоренальной гипертензии сопровождается не только подъемом уровня артериального давления, но также угнетением барорецепторного рефлекса и изменением активностей отделов вегетативной нервной системы [5, 6, 8, 9]. В соответствии с рекомендациями American Heart Association (1996 г.) при анализе состояния вегетативной нервной системы используются математические методы анализа спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР), позволяющие косвенно оценить симпато-вагусный баланс [10]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатической активностью, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатической. Известно, что на ВСР оказывают действие многочисленные эндогенные и экзогенные факторы [11], и это затрудняет выявление закономерностей при исследовании динамики компонентов спектра ВСР. Цель настоящего исследования сравнить изменения параметров гемодинамики и компонентов спектра ВСР при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у конвенциональных и SPF крыс стока Wistar. Выявить общие стойкие закономерности.

Материалы и методы

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010, № 16-3 от 17.02.16).

Для сравнения динамики вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» у конвенциональных и у SPF крыс были отобраны результаты двух экспериментальных работ, которые существенно не отличались по объему выборок и в которых клипирование почечной артерии происходило весной, так как ранее нами было показано, что сезон оказывает влияние на частоту развития вазоренальной гипертензии [7]. В экспериментах было использовано 20 конвенциональных животных (12 в опытной и 8 в контрольной группе) и 15 аутбредных крыс с SPF статусом (10 в опытной и 5 в контрольной группе). Все крысы были самцами стока Wistar массой 250–300 г.

Конвенциональные крысы разводились в виварии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, крысы с SPF статусом были получены из питомника лабораторных животных «Пущино». Эксперименты были поставлены на модели вазоренальной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим». Животным из опытных групп проводилась операция по установке зажима на левую почечную артерию, правая почка оставалась интактной. Крысы из контрольных групп подвергались процедуре ложнооперативного вмешательства. В динамике развития вазоренальной гипертензии исследовались изменения САД (системического артериального давления), МСИ (межсистолического интервала) и компонентов спектра ВСР. Осуществлялась регистрация исходных параметров и затем через 1, 2 и 8 недель после стенозирования почечной артерии.

Конвенциональные животные размещались в конвенциональном виварии. В комнате содержания животных поддерживались световой режим — с 8.45 до 20.45 день, с 20.45 до 8.45 ночь (искусственное освещение) — и постоянная температура около 20°C. Комната содержания животных искусственно вентилировалась, а также каждый день в течение 2 часов проводилось проветривание помещения. Конвенциональные крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Для кормления животных использовался гранулированный комбинированный корм для лабораторных грызунов, а также овощи, фрукты, хлебобулочные изделия, каши, пища животного происхождения и водопроводная вода (неочищенная).

SPF крысы размещались в «чистой» зоне вивария в вентилируемых клетках. В комнате содержания животных поддерживалась температура 20–24°C, световой режим: с 8.45 по 20.45 — день,

с 20,45 по 8,45 — ночь (искусственное освещение). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Для кормления животных использовался гранулированный комбинированный полнорационный корм для лабораторных грызунов (из расчета 30 г на одно животное в сутки) и очищенная путем осмоса водопроводная вода.

Операция по клипированию левой почечной артерии (установка зажима калибром 0,30 мм на левую почечную артерию) проводилась по стандартной методике [12]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (наркоз масочный, изофлуран) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия и на нее накладывался зажим. Ложнооперативное вмешательство осуществлялось по аналогичной методике, но без наложения зажима на почечную артерию. Конвенциональным животным операции проводили в стандартной операционной с использованием антибактериальных препаратов (бицилин-5 ОАО «Синтез»). Крыс с SPF статусом оперировали в «чистой» операционной без использования антибиотиков.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики проводилась на бодрствующих крысах, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart (Австралия) на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADIstruments Pty Ltd.), включющей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система по-

зволяет регистрировать САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ вариабельности ритма.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart анализировалась ВСР. Для анализа брались участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Европейским Обществом Кардиологии и Североамериканским Обществом Электро-стимуляции и Электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [10], проводился расчет в мс²/Гц низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010. Поскольку исследуемые группы включали небольшое количество животных, были использованы методы непараметрической статистики. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ исходных параметров показал, что SPF и конвенциональные крысы линии Wistar отличались по уровню САД, длине МСИ и величине компонентов вариабельности сердечного ритма. Так

Таблица 1. Исходные параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом

Параметры	Крысы стока Wistar	
	Конвенциональные	SPF
САД, мм рт. ст.	127,8 (115,7; 131,7)	107,3 (107,3; 119,4) *
МСИ, мс	145,8 (139,7; 153,7)	182,1 (177,0; 184,2) **
НЧ, мс ² /Гц	16,7 (9,6; 31,1)	31,6 (30,7; 32,3)
ВЧ, мс ² /Гц	90,7 (81,4; 106,3)	134,3 (122,9; 144,4) **
НЧ+ВЧ, мс ² /Гц	109,0 (88,8; 125,7)	166,6 (163,4; 176,0) **
НЧ/ВЧ	0,20 (0,12; 0,28)	0,22 (0,19; 0,24)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — значимость различий SPF крыс относительно конвенциональных крыс, САД — sistолическое артериальное давление, МСИ — межsistолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности МСИ, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности МСИ, n — количество животных в группе.

Таблица 2. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 1 неделю после клипирования почечной артерии

Параметры	Конвенциональные крысы		SPF крысы	
	Контроль (n=8)	Опыт (n=12)	Контроль (n=5)	Опыт (n=10)
САД, мм рт. ст.	136,3 (132,9; 138,7)	130,7 (123,6; 136,8)	105,0 (103,5; 109,0)	116,4 (110,3; 124,2)
МСИ, мс	140,8 (134,1; 152,7)	154,4 (148,8; 158,8)	173,2 (163,6; 182,7)	177,5 (176,3; 185,9)
НЧ, мс²/Гц	12,0 (10,3; 15,5)	29,2 (11,7; 54,6)	16,5 (15,8; 24,1)	38,1 * (20,9; 47,7)
ВЧ, мс²/Гц	81,6 (72,7; 96,0)	102,9 (87,6; 133,1)	110,5 (104,2; 111,7)	112,9 (102,9; 142,7)
НЧ+ВЧ, мс²/Гц	93,3 (86,4; 115,1)	125,6 (87,2; 150,9)	127,0 (126,8; 128,3)	148,4 (119,4; 156,9)
НЧ/ВЧ	0,17 (0,12; 0,18)	0,23 (0,15; 0,33)	0,15 (0,15; 0,23)	0,33 * (0,23; 0,41)

* $p < 0,05$ — значимость различий относительно контроля. САД —sistолическое артериальное давление, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности МСИ, ВЧ - высокочастотный компонент вариабельности МСИ, n — количество животных в группе.

у SPF крыс САД было ниже, длина МСИ короче, а плотность ВЧ и НЧ+ВЧ компонентов спектра ВСР больше по сравнению с конвенциональными животными (табл. 1).

Сроки восстановления после оперативного вмешательства конвенциональных и SPF крыс не отличались, ни одно животное не погибло от послеоперационных осложнений.

Через 1 неделю после клипирования почечной артерии (табл. 2) у SPF крыс отмечалось достоверное увеличение НЧ ($p = 0,049$) и НЧ/ВЧ ($p = 0,019$) компонентов ВСР по сравнению с ложнооперированными животными. В группе конвенциональных животных была зарегистрирована лишь тенденция увеличения НЧ ($p = 0,075$) и НЧ/ВЧ ($p = 0,129$) по сравнению с крысами из контрольной группы. По характеру изменений остальных исследуемых параметров через 1 неделю после стенозирования почечной артерии существенных отличий между конвенциональными и SPF крысами не было.

Через 2 недели после наложения зажима на почечную артерию (табл. 3) у SPF крыс не было существенных изменений исследуемых параметров по сравнению с животными из контрольной группы. У конвенциональных животных в этот период отмечались увеличение МСИ, а также тенденция увеличения НЧ ($p = 0,091$), ВЧ ($p = 0,075$) и НЧ/

ВЧ ($p = 0,110$) компонентов спектра ВСР по сравнению с крысами из контрольной группы.

Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию (табл. 4) вазоренальная гипертензия развивалась у 4 из 10 крыс (у 40 % животных) со статусом SPF. Подъем САД у них составил в среднем 25 мм рт. ст. относительно крыс из контрольной группы. В группе конвенциональных крыс через 8 недель после клипирования почечной артерии гипертензия развивалась у 6 из 12 крыс (у 50 % животных). Подъем САД в среднем составил 45 мм рт. ст. относительно контрольных животных. У крыс с развившейся гипертензией, независимо от их микробиологического статуса, не было существенных изменений в длине МСИ по сравнению с животными из контрольных групп, а наблюдалась лишь тенденция к учащению сердечного ритма. У гипертензивных SPF крыс наблюдалось существенное уменьшение общей мощности спектра ВСР по сравнению с ложнооперированными животными ($p = 0,032$) и клипованными крысами без гипертензии ($p = 0,033$); а также уменьшение плотности НЧ компонента спектра ВСР по сравнению с клипованными крысами без гипертензии ($p = 0,031$). У конвенциональных крыс с вазоренальной гипертензией не было существенных отличий по компонентам спектра ВСР от животных

Таблица 3. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 2 недели после клипирования почечной артерии

Параметры	Конвенциональные крысы		SPF крысы	
	Контроль (n=8)	Опыт (n=12)	Контроль (n=5)	Опыт (n=10)
САД, мм рт. ст.	127,4 (119,2; 132,7)	138,6 (128,5; 142,3)	115,9 (111,2; 117,9)	115,3 (106,8; 119,2)
МСИ, мс	147,2 (140,3; 154,0)	162,1 * (151,0; 165,3)	185,9 (182,5; 186,7)	176,5 (162,1; 192,7)
НЧ, мс²/Гц	13,9 (11,5; 16,8)	35,2 (13,2; 42,4)	35,0 (32,6; 42,4)	47,9 (25,1; 73,6)
ВЧ, мс²/Гц	78,9 (75,1; 99,9)	108,5 (96,3; 120,0)	136,9 (136,4; 166,7)	128,9 (117,3; 215,1)
НЧ+ВЧ, мс²/Гц	92,1 (87,5; 119,2)	121,4 (97,4; 159,5)	178,8 (169,5; 222,7)	160,8 (148,5; 285,0)
НЧ/ВЧ	0,17 (0,14; 0,20)	0,28 (0,16; 0,39)	0,24 (0,19; 0,31)	0,30 (0,22; 0,37)

* $p < 0,05$ — значимость различий относительно контроля. САД —sistолическое артериальное давление, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности МСИ, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности МСИ, n — количество животных в группе.

из контрольной группы и от клипированных крыс без гипертензии.

Обсуждение

Известно, что развитие вазоренальной гипертензии сопровождается существенным ростом артериального давления, а также угнетение барорецепторного рефлекса [8, 9]. Кроме того, в исследованиях артериальных гипертензий различного генеза показано уменьшение ВСР [3, 13]. В опытах Oliveira-Sales E. B., et al. (2014), проведенных на крысах-самцах стока Wistar, с использованием модели «2 почки, 1 зажим» и телеметрического метода регистрации параметров через 6 недель после стенозирования почечной артерии были зафиксированы: существенный устойчивый подъем АД, учащение сердечного ритма, угнетение барорецепторного рефлекса, изменения ВЧ компонента спектра ВСР.

В нашей работе через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию вазоренальная гипертензия развивалась у 4 из 10 крыс с SPF статусом и у 6 из 12 конвенциональных крыс. У конвенциональных крыс уровень подъема САД был больше, чем в группе SPF животных. Возможно, это объясняется тем, что у крыс с SPF статусом по сравнению с конвенциональными животными исходный уровень САД был ниже, а длина МСИ и общая мощность

спектра ВСР больше. Известно, что большая ВСР это признак эффективности вегетативных механизмов и хорошей адаптации сердечно-сосудистой системы к возмущающим влияниям, наоборот, маленькая ВСР — признак нарушения вегетативных механизмов [14]. Так, например, снижение ВСР при повреждении барорецепторного рефлекса [15] способствует развитию солечувствительной и вазоренальной гипертензии [4, 16]. Однако проведенные нами ранее исследования на большой выборке конвенциональных крыс не выявили зависимости развития унилатеральной вазоренальной гипертензии от исходной величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР [17]. С другой стороны, меньший подъем САД у SPF крыс может быть связан с более сбалансированным питанием в этой группе животных. Кроме того, Xiao Y. H., et al. (2004) показали, что конвенциональные и SPF крысы отличаются по биохимическим показателям крови [18].

В данной работе вазоренальная гипертензия у всех животных, независимо от микробиологического статуса, не сопровождалась существенным укорочением МСИ, наблюдалась лишь тенденция уменьшения длины МСИ. Увеличение объема выборки позволили установить учащение сердечного ритма при развитии вазоренальной гипертензии как у животных с SPF статусом (18 крыс) [19], так и у конвенциональных

Таблица 4. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 8 недель после клипирования почечной артерии

Параметры	Конвенциональные крысы			SPF крысы		
	Контроль (n=8)	С гипертен- зией (n=6)	Без гипертензии (n=6)	Контроль (n=5)	С гипертен- зией (n=4)	Без гипертензии (n=6)
САД, мм рт. ст.	131,8 (126,8; 134,2)	177,0** ## (152,5; 195,0)	134,8 (132,1; 138,3)	124,8 (124,6; 124,8)	150,5** ## (146,9; 152,3)	116,1 (110,7; 122,6)
МСИ, Мс	167,4 (162,6; 174,8)	154,0 (149,5; 162,3)	165,6 (159,3; 167,0)	177,3 (167,8; 177,8)	155,9 (148,6; 166,0)	171,9 (167,3; 175,4)
НЧ, мс²/Гц	25,9 (20,2; 34,8)	45,5 (16,0; 89,3)	50,8 (28,1; 71,3)	50,1 (46,2; 68)	33,6 # (25,6; 39,1)	67,0 (48,3; 94,1)
ВЧ, мс²/Гц	137,5 (119,6; 150,5)	115,4 (85,7; 153,2)	135,2 (119,4; 144,8)	125,5 (123,2; 135,9)	104,1 (95,4; 112,3)	122,5 (115,4; 136,9)
НЧ+ВЧ, мс²/ Гц	167,1 (139,4; 181,2)	161,0 (101,7; 279,7)	178,0 (167,8; 197,9)	182,1 (169,2; 191,2)	144,1* # (127,9; 150,9)	199,4 (154,0; 236,6)
НЧ/ВЧ	0,23 (0,20; 0,28)	0,36 (0,16; 0,47)	0,39 (0,21; 0,61)	0,35 (0,26; 0,56)	0,30 (0,22; 0,38)	0,48 (0,34; 0,53)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно контроля. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — значимость различий гипертензивных крыс и крыс без гипертензии в рамках одной статусной группы. САД —sistолическое артериальное давление, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности МСИ, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности МСИ, n — количество животных в группе.

крыс (39 крыс) [4]. Результаты других авторов, исследующих изменение частоты сердечных сокращений в модели гипертензии «2 почки, 1 зажим» очень противоречивы. Так, например, через 8–10 недель после клипирования почечной артерии Zhi J. M., et al. (2002) на выборке из 15 животного наблюдали существенную тахикардию, а Lee T. M., et al. (2006) на выборке из 10 крыс не зарегистрировали изменений частоты сердечных сокращений.

В экспериментах установлено существенное уменьшение ВСР при эссенциальной гипертензии [13] и при вазоренальной гипертензии «1 почка, 1 зажим» [3]. Уменьшение ВСР при артериальной гипертензии может быть связано с укорочением длины МСИ [22], с угнетением барорецепторного рефлекса [15, 23], а также с ремоделированием миокарда [19]. Проведенный нами через 8 недель после стенозирования почечной артерии анализ спектра ВСР показал, что в группе животных с SPF статусом отмечалось существенное снижение общей мощности спектра ВСР. У конвенциональных крыс не было существенных изменений компонентов ВСР по сравнению с ложнооперированым контролем. Увеличение объема выборки до 54 животных позволило установить угнетение

ВЧ компонента спектра ВСР у конвенциональных крыс при развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии [17]. В опытах на крысах с гипертензией «2 почки, 1 зажим» Oliveira-Sales E. B., et al. (2014) с помощью телеметрической регистрации АД и МСИ наблюдали угнетение ВЧ компонента спектра ВСР относительно исходного значения, но не относительно ложнооперированного контроля [8]. В экспериментах Nobre F., et al. (2006), использовавших прямой метод регистрации параметров (с помощью артериального катетера), не было показано изменений ВСР при унилатеральной вазоренальной гипертензии [24].

Есть мнение, что в развитии вазоренальной гипертензии большую роль играет симпатическая нервная система [2, 5, 6, 25]. В опытах на крысах в модели «2 почки, 1 зажим» блокада симпатических ганглиев хлоризондамином препятствовала развитию гипертензии при наложении зажима на почечную артерию [26]. Ранее нами было обнаружено усиление электрической активности, регистрируемой на шейном симпатическом стволе, через 2, 6 и 8 недель после клипирования почечной артерии [25]. В настоящем исследовании через 1 неделю после стенозирования почечной артерии при анализе ВСР

мы наблюдали у крыс стока Wistar с SPF статусом существенное увеличение НЧ и НЧ/ВЧ компонентов по сравнению с животными из контрольной группы. У конвенциональных крыс в первые две недели после клипирования отмечалась лишь тенденция увеличения симпатических маркеров спектра ВСР. Однако исследования, проведенные на большем объеме выборки конвенциональных крыс (39 животных), также позволили установить увеличение НЧ и НЧ/ВЧ компонентов спектра ВСР при ишемии почечной артерии [4]. Данный эффект клипирования почечной артерии на маркеры симпатической активности спектра ВСР у SPF животных наблюдался только через 1 неделю после стенозирования почечной артерии, а у конвенциональных крыс — через 1 и через 2 недели после наложения зажима. Интересно отметить, что Oliveira-Sales E. B., et al. (2014) не зафиксировали изменений НЧ компонента спектра ВСР при телеметрическом наблюдении за динамикой гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим», возможно, из-за использования ими маленькой выборки животных (по 6 крыс в контрольной и опытной группах). Также нельзя исключить, что в нашем случае условия проведения эксперимента (бодрствующая крыса зафиксирована врестрайнере при измерении АД) могли помочь проявиться изменениям ВСР.

В итоге, хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

Заключение

1. Нами было установлено, что животные с SPF статусом отличаются от конвенциональных животных по исходным параметрам гемодинамики и компонентам спектра ВСР.

2. Отмечены общие моменты в динамике вазоренальной гипертензии двух групп животных: увеличение маркеров активности симпатической нервной системы спектра ВСР в первые недели после клипирования почечной артерии, развитие устойчивой вазоренальной гипертензии не у всех клипированных крыс, а также тенденция уменьшения длины МСИ при развитии устойчивой вазоренальной гипертензии.

3. Устойчивая вазоренальная гипертензия у крыс с SPF статусом сопровождалась уменьшением ВСР, при этом у конвенциональных крыс существенных изменений ВСР не было.

4. Хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика

вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00745-П.

Список литературы / References:

1. Karkishchenko NN. The basics of biomodeling. Moscow: Interacademic publishing house VPK, 2005. p. 608. In Russian [Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования.. Москва: Межакадемическое издательство ВПК, 2005. с. 608].
2. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. Kidney Int. 1986;30(3):437–52.
3. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ et al. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. Auton Neurosci. 2008;139(1-2):38-45.
4. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Possible mechanisms prolonged elevation of blood pressure in the clamping of the renal artery in rats of Wistar line. Russian journal of physiology. 2017;103(4):447-458. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Возможные механизмы длительного повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar. Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова. 2017;103(4):447-458].
5. Cabral AM, Vasquez EC. Time course of cardiac sympathetic and vagal tone changes in renovascular hypertensive rats. Am J Hypertens. 1991; 4(10 Pt 1):815-9.
6. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. Hypertension. 1991;17(5):707-19.
7. Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. Arterial'naya Gipertensiya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):561-573. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):561-573].
8. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR et al. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. Auton Neurosci. 2014;183:23-9.
9. Jones JV, Floras JS. Baroreflex sensitivity changes during the development of Goldblatt two-kidney one-clip hypertension in rats. Clin Sci (Lond). 1980;59(5):347-52.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Circulation, 1996;93(5): 1043-65.
11. Fatission J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart

- rate variability: an extended literature overview. Heart Int. 2016;11(1):e32-e40.
12. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. J Clin Invest. 1987;80(2):443-457.
 13. Friberg P, Karlsson B, Nordlander M. Autonomic control of the diurnal variation in arterial blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. J Hypertens. 1989;7(10):799-807.
 14. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009;24(2):205-17.
 15. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. Am J Physiol. 1991;261(6 Pt 2):H1811-8.
 16. Weinstock M, Gorodetsky E, Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment. Clin Sci (Lond). 1996;90(4):287-93.
 17. Kuzmenko NV, Tsyrlyn VA, Pliss MG. Predictors and markers of development of experimental vasorenal hypertension in the model "2 kidneys, 1 clamp". Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):416-426. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Артериальная гипертензия. 2018;24(4):416–426].
 18. Xiao YH, Zhan CL, Li JJ et al. Comparison of serum biochemistry between specific pathogen-free and conventional aged Wistar rats. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2004;24(7):733-5.
 19. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. Russian journal of physiology. 2017;103(12):1377-1394. In Russian [Кузьменко Н.В., Князева А.А., Головкин А.С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова. 2017;103(12):1377-1394].
 20. Zhi JM, Zhao LY, Jiao XY et al. Changes in autoantibody against cardiovascular AT1-receptor during development of renovascular hypertension in rats. Sheng Li Xue Bao. 2002;54(4):317-20.
 21. Lee TM, Lin MS, Tsai CH et al. Effect of pravastatin on left ventricular mass in the two-kidney, one-clip hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(6):H2705-13.
 22. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. Hypertension. 2014;64(6):1334-43.
 23. Rodrigues FL, de Oliveira M, Salgado HC et al. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. Exp Physiol. 2011;96(9):853-62.
 24. Nobre F, da Silva CA, Coelho EB et al. Antihypertensive agents have different ability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. Am J Hypertens. 2006;19(10):1079-83.
 25. Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG et al. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys -1 clip). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):513-521. In Russian [Кузьменко Н.В., Щербин Ю.И., Плисс М.Г. и др. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). Артериальная гипертензия. 2014;20(6):513-521].
 26. Nakada T, Kubota Y, Suzuki H et al. Suppression of sympathetic nervous system attenuates the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. J Urol. 1996;156(4):1480-4.

Информация об авторах:

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НФМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Князева Анастасия Алексеевна, лаборант-исследователь Института Молекулярной Биологии и Генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мишанин Александр Игоревич, младший научный сотрудник Института Молекулярной Биологии и Генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Pliss Mikhail G., PhD, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Head of laboratory of Biophysics of circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health;

Kuzmenko Natalia V., PhD, senior researcher, Department of experimental physiology and pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; senior researcher of laboratory of Biophysics of circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health;

Knyazeva Anastasia A., research assistant, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Mishanin Alexander I., junior researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Tsyrlyn Vitaly A., MD, PhD, chief researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre.