



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №2 / 2019

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



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №2 / 2019

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)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (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. Пузырёв (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. Корректурa — А. А. Попова



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 «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

Все права защищены. © 2019.

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 -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)	

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. Zaklyazminkaya (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. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (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.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. 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. © 2019.

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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

НЕВРОЛОГИЯ

NEUROLOGY

5 Шова Н. И., Михайлов В. А., Одинцова Г. В., Дружинин А. К., Попов Ю. В., Улитин А. Ю.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ФОРМИРОВАНИЯ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

5 Shova N. I., Mikhailov V. A., Odintsova G. V., Druzhinin A. K., Popov Yu. V., Ulitin A. Yu.
THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF FORMATION OF SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH A PHARMACORESISTANCE FORM OF EPILEPSY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD (REVIEW)

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

12 Алдатов Р. Х., Труфанов Г. Е., Фокин В. А.
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

12 Aldatov R. Kh., Trufanov G. E., Fokin V. A.
NEUROIMAGING OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: CURRENT STATE

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

18 Лепёхина А. С., Константинова Л. Г., Труфанов Г. Е.
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ

18 Lepekhina A. S., Konstantinova L. G., Trufanov G. E.
RADIOGRAPHIC CRITERIA FOR THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE NEWBORN

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

25 Шпаков А. О.
ВИСФАТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

25 Shpakov A. O.
VISFATIN AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

37 Мельничникова О. С., Семенов А. П., Панов А. В., Сироткина О. В., Назарова И. А., Карпенко М. А., Вавилова Т. В.
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

37 Melnichnikova O. S., Semenov A. P., Panov A. V., Sirotkina O. V., Nazarova I. A., Karpenko M. A., Vavilova T. V.
EVALUATION OF THROMBIN GENERATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH A PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

46 Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Цырлин В. А.
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

46 Pliss M. G., Kuzmenko N. V., Tsyrlin V. A.
POSSIBLE MECHANISMS FOR NORMALIZATION OF THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE WITH UNILATERAL VASORENAL HYPERTENSION

////////////////////////////////////

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ФОРМИРОВАНИЯ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Шова Н. И.¹, Михайлов В. А.¹, Одинцова Г. В.², Дружинин А. К.¹,
Попов Ю. В.¹, Улитин А. Ю.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
²Российский научно-исследовательский нейрохирургический
институт имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Шова Наталия Игоревна,
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева»
Минздрава России,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург,
Россия, 196019.
E-mail: skins_cassi@outlook.com

Статья поступила в редакцию 13.02.2019
и принята к печати 31.03.2019.

////////////////////////////////////

Резюме

Количество пациентов с эпилепсией и завершённой попыткой суицида в 5 раз выше, чем в общей популяции, и занимает третью позицию среди причин смерти в этой нозологической группе. Изучение психопатологических характеристик больных эпилепсией приближает нас к пониманию возможного суицидального поведения в этой группе пациентов. Особый интерес представляют больные с фармакорезистентной формой в послеоперационном периоде. Длительное течение заболевания и наличие «кризисной ситуации» как осознания факта оперативного лечения может деформировать внутреннюю картину болезни и на фоне изменений личности в послеоперационном периоде приводить к социальной дезадаптации, ухудшая прогноз заболевания, вплоть до возникновения суицидальных намерений. Учитывая клиническую значимость заболевания и высокую частоту психических нарушений при эпилепсии, в том числе возникающих после операции, лучшее понимание возможных суицидальных намерений может помочь в оптимизации социальной адаптации больных и превенции суицидов.

Ключевые слова: эпилепсия, риск суицида, непсихотические психические расстройства, оперативное лечение, фармакорезистентность, аффективные нарушения.

Для цитирования: Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинцова Г.В. и соавт. Современный взгляд на проблему формирования суицидального поведения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде (литературный обзор). Трансляционная медицина. 2019;6(2): 5–11.

THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF FORMATION OF SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH A PHARMACORESISTANCE FORM OF EPILEPSY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD (REVIEW)

Shova N. I.¹, Mikhailov V. A.¹, Odintsova G. V.², Druzhinin A. K.¹, Popov Yu. V.¹, Ulitin A. Yu.²

¹Federal State Institution «National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology by V. M. Bekhterev» Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

²Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Shova Natalya I.,
National Medical Research Center of
Psychiatry and Neurology by V. M.
Bekhterev,
Bekhterev str. 3, Saint Petersburg, Russia,
196019.
E-mail: skins_cassi@outlook.com

Received 13 February 2019; accepted
31 March 2019.

Abstract

The number of patients with epilepsy and completed attempt at suicide is 5 times higher than in the general population and ranks third among the causes of death in this group. Studying the psychopathological characteristics of patients with epilepsy brings us closer to an understanding of the possible suicidal behavior in this group of patients. Of particular interest are patients with pharmacoresistant form in the postoperative period. The long course of the disease and the presence of a “crisis situation”, as an awareness of the fact of operative treatment, can deform the internal picture of the disease and, against the background of personality changes in the postoperative period, lead to social disadaptation, worsening the prognosis of the disease, up to the occurrence of suicidal intentions. Given the clinical significance of the disease and the high incidence of mental disorders during epilepsy, including those that occur after surgery, a better understanding of possible suicidal intentions can help in optimizing the social adaptation of patients and the prevention of suicides.

Key words: epilepsy, risk of suicide, non-psychotic mental disorders, operative treatment, pharmacoresistance, affective disorders.

For citation: Shova NI, Mikhailov VA, Odintsova GV et al. The Modern View on the Problem of Formation of Suicidal Behavior in Patients with a Pharmacoresistance Form of Epilepsy in the Postoperative Period (Review). Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2019;6(2):5–11. (In Russ.)

Эпилепсия — хроническое инвалидизирующее заболевание. Заболеваемость составляет почти 4–10 человек на 1000 в развитых странах [1]. Известно, что развитие непсихотических психических расстройств при эпилепсии крайне частое явление [2]. Данная коморбидность влияет на качество жизни и социальную адаптацию пациентов [3, 4] и не зависит от наличия судорожных приступов [5]. В. М. Бехтерев, основоположник отечественной психоневрологии, поставивший сложнейшую задачу «познать человека», не мог обойти вниманием и такой вопрос человеческого бытия, как стремле-

ние индивида к лишению себя жизни. Одной из основополагающих работ того времени в области изучения суицидального он обозначил круг наиболее значимых вопросов в области суицидологии, которые только с началом XX века были лишь частично разрешены. В определенной степени этот труд способствовал усилению интереса к данной проблеме и со стороны других ученых того времени. Начиная с этого периода было предложено много различных подходов к концептуальной проблеме самоубийства [6, 7]. Наиболее распространенной в отечественной суицидологии является концепция

А. Г. Амбрумовой, согласно которой «суицидальное поведение — это следствие социально-психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого микроконflikта» [8]. По мнению автора, в структуре суицидентов 20 % составляют психические больные, 65 % — лица с легкими психическими нарушениями (акцентуации, пограничные расстройства) и 15 % — здоровые в психическом отношении люди. С позиции автора суицидальное поведение является одним из видов общеповеденческих реакций в экстремальных ситуациях по всему диапазону диагностических вариаций — от психической нормы до выраженной патологии. С точки зрения А. Г. Амбрумовой, у всех суицидентов, независимо от диагностической принадлежности, обнаруживаются объективные и субъективные признаки социально-психологической дезадаптации личности. В настоящее время в рамках биопсихосоциальной парадигмы большинство исследователей занято изучением особенностей импульсивного парасуицидального и истинного суицидального поведения, что имеет несомненный практический смысл. Импульсивное парасуицидальное поведение характеризуется низким уровнем осознанных намерений индивида к самоповреждениям, возникает стремительно и под влиянием «ситуативно-сиюминутных» побуждений [9]. Истинное суицидальное поведение характеризуется высоким уровнем осознанности и является результатом длительного процесса, включающего формирование пассивных, затем активных суицидальных намерений, разработку суицидального плана с обдумыванием метода и условий совершения самоубийства, осознанным ожиданием смерти как результата запланированных действий. Анализ индивидуально-психологических характеристик лиц с импульсивным парасуицидальным поведением показал, что, по сравнению с пациентами с истинным суицидальным поведением, они характеризуются меньшим уровнем депрессии и безнадежности, высоким уровнем импульсивности, и, вероятно, аутоагрессивные действия, совершенные при данном типе поведения, носят больше демонстративный характер [9, 10]. В отличие от импульсивного, истинное суицидальное поведение, имеющее в своей основе высокую опосредованность осознанными намерениями индивида, обладает более длительным периодом формирования, при этом степень влияния средовых факторов в динамике существенным образом снижается, а уровень депрессивной симптоматики возрастает [11]. В результате многочисленных психологических исследований были выделены такие индивидуально-психологические особенности, predisposing

к истинному суицидальному поведению, как дисфункциональные установки и убеждения [12], негативный атрибутивный стиль [13], недостаточный уровень развития способности к решению проблем [6], склонность к переживанию безнадежности [14] и сниженная способность к прогнозированию позитивных событий в будущем [15]. В связи с данными когнитивно-эмоциональными особенностями на фоне переживания различного рода стрессовых ситуаций у индивида возникает формирование патологического круга постоянно нарастающих негативных мыслей, депрессивных переживаний и субъективно неразрешимых проблем. Процесс нарастания взаимосвязанных изменений в когнитивной и эмоциональной сферах развивается, пока не достигает определенного критического уровня, когда у индивида возникает состояние суицидальной настроенности, характеризующееся переживаниями безнадежности, «тупика» и доминированием идеи самоубийства как единственного «выхода», в частности такой ситуацией может быть подготовка к оперативному вмешательству в связи с фармакорезистентной формой эпилепсии.

Несмотря на фармакологические успехи, примерно 20–40 % людей с эпилепсией не поддаются медикаментозному лечению. Хирургия оказалась лучшей альтернативой для лечения резистентной к лекарственным средствам эпилепсии, что приводит к отсутствию судорожных приступов примерно у двух третей пациентов и улучшению качества жизни. Развитие непсихотических психических расстройств при лекарственно-устойчивой форме частое явление, и оно, несомненно, негативно влияет на качество жизни данной когорты пациентов. В то же время само оперативное вмешательство является стрессовым фактором и, возможно, в связи с улучшением клинической картины и качества жизни пациентов, может нивелировать развитие патопсихологической симптоматики.

Цель: проанализировать современные данные о динамике суицидального поведения у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде.

Материалы и методы: проанализированы базы отечественной и зарубежной литературы (PubMed, Elibrary) с 1979 по 2018 год по ключевым словам: эпилепсия, риск суицида, непсихотические психические расстройства, оперативное лечение, фармакорезистентность.

Результаты и обсуждение. Первый послеоперационный год — «хрупкий период», который включает в себя множество адаптаций [16]. Формирование непсихотических психических расстройств в послеоперационном периоде протекает в три

фазы: 1) ранняя послеоперационная фаза обработки напряжений до выписки; 2) фаза преодоления в первые месяцы; 3) этап переориентации. Аффективные осложнения были описаны как побочные явления после оперативного вмешательства. Они могут развиваться первично или как обострение ранее существовавшей эндогенной патологии или основного неврологического заболевания [2, 3]. В современной литературе представлены различные результаты по динамике непсихотических психических расстройств пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии в послеоперационном периоде. Некоторые авторы отметили ухудшение психического состояния [17, 18], отсутствие динамики [19], тогда как другие описали положительный эффект послеоперационного лечения в виде улучшения психического состояния [20, 21, 22].

На данный момент не существует единого представления о влиянии оперативного вмешательства на динамику психопатологической симптоматики у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. В исследовании, проведенном в 2018 году, группа авторов [23] проанализировала динамику симптомов непсихотических психических расстройств в группе пациентов с фармакорезистентной формой без оперативного лечения ($n = 68$) и группе с оперативным лечением ($n = 84$). Оценки проводились во время предварительной хирургической подготовки, через 6 и 12 месяцев после операции. По их данным тревога и депрессия в течение 6 месяцев не различалась в обеих группах, но через 12 месяцев с использованием шкалы тревожности и депрессии (HADS) проявления тревоги уменьшились в обеих группах ($p = 0,000$), тогда как нивелирование депрессивного расстройства отмечено только в хирургической группе ($p = 0,016$). Более того, все показатели симптомов в SCL-90, а также уровень восприятия стресса уменьшились только в хирургической группе. Эти улучшения достигали не только статистической значимости, но и клинического уровня для депрессивного расстройства (HADS) ($p = 0,014$) и интериктального дисфорического расстройства ($p = 0,013$). Основными предикторами для формирования депрессивного расстройства после операции были: наличие эндогенной психиатрической патологии в анамнезе, отсутствие оперативного лечения, отсутствие контроля над приступами и прием некоторых противозэпилептических и психиатрических препаратов.

Среди ретроспективных исследований по динамике судорожных приступов у пациентов в послеоперационном периоде результаты неоднозначны. В большинстве работ сообщается об

улучшении состояния и достижении контроля над приступами, в некоторых — не отмечают динамики, и редко указывается на возможное ухудшение клинической картины, а также тяжести течения заболевания, связанного с возникновением или обострением психопатологической симптоматики (как правило, расстройствами эмоциональной и аффективной сферы). Результаты проведенных исследований показывают, что при наличии психиатрической патологии в анамнезе [24, 25], расстройства личности [26] или депрессивного расстройства [27] отмечается отрицательная динамика по достижению контроля над судорожными приступами в послеоперационном периоде. В работе Н. Н. Altalib и соавторов (2018) [28] при обследовании 379 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии не получено достоверных результатов по отрицательной или положительной динамике психопатологической симптоматики в послеоперационном периоде у этих пациентов. Данные результаты подтверждаются исследованием, проведенным в 2016 году S. Ramos-Perdigués и соавторами (2016) [29], одним из выводов которого является то, что группа послеоперационных больных характеризуется снижением психопатологической симптоматики, тогда как контрольная группа не дала достоверных результатов, в обеих группах сохранялся прием антиэпилептической терапии. Более того, восприятие «бедствия» улучшилось только у хирургических пациентов. Что касается тревоги и депрессии, те, кто подвергся хирургическому вмешательству, продемонстрировали снижение депрессивных и тревожных симптомов, тогда как в нехирургической группе увеличился уровень тревоги.

Имеются исследования, которые не отмечают данной коморбидности. По результатам двух проспективных исследований [26, 30] никакой взаимосвязи между предоперационными расстройствами настроения и результатами послеоперационного лечения не обнаружено. Несмотря на отсутствие абсолютных психиатрических противопоказаний к операции в связи с эпилепсией, некоторые ранее существовавшие психиатрические состояния (депрессия и психоз) нуждаются в тщательном рассмотрении, поскольку они могут усложнить постхирургический психиатрический и социальный исход. В этом смысле психиатрический анамнез является фактором риска для неспособности справиться с потребностями, связанными со здоровьем и адаптацией себя в обществе, но также и для пациентов с непсихиатрическими заболеваниями первые месяцы после операции часто являются стрессовыми [16].

Несмотря на этот факт, нет установленных руководящих принципов для предварительной психиатрической оценки пациентов на этапе предхирургической подготовки. Последствия оперативного лечения у фармакорезистентных пациентов с эпилепсией и развитием суицидальных намерений практически не рассмотрены в современной литературе.

В исследовании S. C. Castro и соавторов (2018) [31] был представлен риск перед оперативным лечением и оценивалось, как пациенты воспринимают свою болезнь и что соответственно ожидают от оперативного лечения. Было показано, что 20 % из исследуемой группы имели суицидальные намерения на этапе подготовки к операции, дальнейшее проспективное исследование не проводилось. D. C. Hesdorffer и соавторы (2012) [32] определили само оперативное вмешательство как «кризисное состояние» на основании обследования 3773 пациентов, а верификацию диагноза «эпилепсия» — первым этапом к формированию суицидальных намерений. Среди отечественных авторов многие писали о взаимосвязи эпилепсии, суицидального поведения, аффективных расстройств [7, 33, 34]. Но данные исследования проводились в рамках концепции психиатрического подхода, без учета влияния самого хирургического вмешательства как стрессогенного фактора. Недостаточно освещены в литературе вопросы гендерных различий в суицидальном поведении при фармакорезистентной эпилепсии, однако во многих работах отмечаются дополнительные негативные факторы, присущие женской эпилепсии [35, 36].

Заключение. Учитывая клиническую значимость заболевания и высокую частоту психических нарушений при эпилепсии, в том числе возникающих после операции, лучшее понимание такого рода нарушений и возможных суицидальных намерений может помочь в оптимизации социальной адаптации больных и превенции суицидов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP et al. The Prevalence of Epilepsy and Pharmacoresistant Epilepsy in Adults: A Population-Based Study in a Western European Country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230–1238.
2. Foong J, Flugel D. Psychiatric Outcome of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy and Presurgical Considerations. *Epilepsy Res*. 2007;75(2-3):84–96.
3. Liu SY, Yang XL, Chen B et al. Clinical Outcomes and Quality of Life Following Surgical Treatment for Refractory Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e500.
4. Kanner AM, Byrne R, Chicharro A et al. A lifetime Psychiatric History Predicts a Worse Seizure Outcome Following Temporal Lobectomy. *Neurology*. 2009;72(9):793–799.
5. Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato PP et al. Changes in Depression, Anxiety, Anger, and Personality after Resective Surgery for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A 2-year Follow-Up Study. *Epilepsy Res*. 2007;77(1):22–30.
6. Linehan MM. *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. NY: Guilford Press, 1993. p. 558.
7. Popov YuV, Pichikov AA. Features of Suicidal Behavior in Adolescents (Review). *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva* = Review of psychiatry and medical psychology. V. M. Bekhterev. 2011;(4):4–8. In Russian [Попов Ю. В., Пичиков А. А. Особенности суицидального поведения у подростков (обзор литературы). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2011;(4):4–8].
8. Ambrumova AG, Tikhonenko VA. Suicide as a Phenomenon of Socio-psychological Maladjustment of Personality. *Aktual'nye problemy suicidologii. Trudy Moskovskogo NII psikiatrii* = Actual problems of suicide. Proceedings of the Moscow Institute of psychiatry. 1978;82:6–28. In Russian [Амбрумова А. Г., Тихоненко В. А. Суицид, как феномен социально-психологической дезадаптации личности. *Актуальные проблемы суицидологии. Труды Московского НИИ психиатрии*. 1978;82:6–28].
9. Williams CL, Davidson JA, Montgomery I. Impulsive Suicidal Behavior. *J Clin Psychol*. 1980;36(1):90–94.
10. Simon OR, Swann AC, Powell KE et al. Characteristics of Impulsive Suicide Attempts and Attempters. *Suicide Life Threat Behav*. 2001;32(1):49–59.
11. Hawton K, van Heeringen K. Pathways to Suicide: An Integrative Approach. In: *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2000:223–234.
12. Beck AT. Cognitive Models of Depression. *J Cogn Psychother*. 1987;1:5–37.
13. Seligman ME, Abramson LY, Semmel A et al. Depressive Attributional Style. *J Abnorm Psychol*. 1979;88(3):242–247.
14. Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness Depression: A Theory-Based Subtype of Depression. *Psychol Rev*. 1989;96(2):358–372.
15. MacLeod AK, Rose GS, Williams JMG. Components of Hopelessness about the Future in Parasuicide. *Cognit Ther Res*. 1993;17(5):441–455.
16. Koch-Stoecker S, Schmitz B, Kanner AM. Treatment of Postsurgical Psychiatric Complications. *Epilepsia*. 2013;54(1):46–52.
17. Reuber M, Andersen B, Elger CE et al. Depression and Anxiety Before and After Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Seizure*. 2004;13(2):129–135.
18. Bujarski KA, Hirashima F, Roberts DW et al. Long-Term Seizure, Cognitive, and Psychiatric Outcome Following Trans-Middle Temporal Gyrus Amygdalohippocampectomy and Standard Temporal Lobectomy. *J Neurosurg*. 2013;119(1):16–23.

19. Cankurtaran ES, Ulug B, Saygi S et al. Psychiatric Morbidity, Quality of Life, and Disability in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Patients Before and After Anterior Temporal Lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(1):116–122.
20. Engman E, Malmgren K. A Longitudinal Study of Psychological Features in Patients Before and Two Years After Epilepsy Surgery. *Epilepsy Behav.* 2012;24(2): 221–226.
21. Guangming Z, Wenjing Z, Guoqiang C et al. Psychiatric Symptom Changes After Corticoamygdalohippocampectomy in Patients with Medial Temporal Lobe Epilepsy Through Symptom Checklist 90 Revised. *Surg Neurol.* 2009;72(6):587–591.
22. Glosser G, Zwil AS, Glosser DS. Psychiatric Aspects of Temporal Lobe Epilepsy Before and After Anterior Temporal Lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):53–58.
23. Ramos-Perdigués S, Baillés E, Mané A et al. Psychiatric Symptoms in Refractory Epilepsy During the First Year After Surgery. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):1082–1092.
24. Kanner AM. Psychiatric Issues in Epilepsy: The Complex Relation of Mood, Anxiety Disorders, and Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):83–87.
25. Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES et al. Psychiatric Outcome After Temporal Lobectomy: A Predictive Study. *Epilepsia.* 2000;41(12):1608–1615.
26. Guarnieri R, Walz R, Hallak JE et al. Do Psychiatric Comorbidities Predict Postoperative Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy Surgery? *Epilepsy Behav.* 2009;14(3):529–534.
27. de Araujo Filho GM, Gomes FL, Mazetto L et al. Major Depressive Disorder As a Predictor of a Worse Seizure Outcome One Year After Surgery in Patients With Temporal Lobe Epilepsy and Mesial Temporal Sclerosis. *Seizure.* 2012;21(8):619–623.
28. Altalib HH, Berg AT, Cong X et al. Presurgical Depression and Anxiety Are Not Associated With Worse Epilepsy Surgery Outcome Five Years Postoperatively. *Epilepsy Behav.* 2018;83:7–12.
29. Ramos-Perdigués S, Baillés E, Mané A et al. A Prospective Study Contrasting the Psychiatric Outcome in Drug-Resistant Epilepsy Between Patients Who Underwent Surgery and a Control Group. *Epilepsia.* 2016;57(10):1680–1690.
30. Blumer D, Wakhlu S, Davies K et al. Psychiatric Outcome of Temporal Lobectomy for Epilepsy: Incidence and Treatment of Psychiatric Complications. *Epilepsia.* 1998;39(5):478–486.
31. Castro SCC, Baroni GV, Martins WA et al. Suicide Risk, Temperament Traits, and Sleep Quality in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;80:254–258.
32. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L et al. Epilepsy, Suicidality, and Psychiatric Disorders: A Bidirectional Association. *Ann Neurol.* 2012;72(2):184–91.
33. Mikhaylov VA, Druzhinin AK, Shova NI. The Role of Psychopathological Disorders in the Probability of Development of Suicidal Behavior and Intentions in Patients with Epilepsy. *Rossiiskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*=Russian neurosurgical journal professor A. L. Polenov. 2018;10(S):170–171. In Russian [Михайлов В. А., Дружинин А. К., Шова Н. И. Роль психопатологических нарушений в вероятности развития суицидального поведения и намерений у больных эпилепсией. Российский

нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2018;10(S):170–171].

34. Neznanov NG, Mikhaylov VA, Gromov SA et al. Clinical Social and Psychological Aspects of Rehabilitation Treatment of Patients with Epilepsy (Effectiveness and Quality of Life). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*=Good clinical practice. 2004;(2):26–29. In Russian [Незнанов Н. Г., Михайлов В. А., Громов С. А. и др. Клинические социальные и психологические аспекты восстановительного лечения больных эпилепсией (эффективность и качество жизни). Качественная клиническая практика. 2004;(2):26–29].

35. Odintsova GV, Kuralbaev AK, Nezdorovina VG et al. Surgical Treatment of Temporal Epilepsia: Problems and Effectiveness (A Clinical Case). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*=Epilepsy and paroxysmal states. 2017;9(2):41–49. In Russian [Одинцова Г. В., Куралбаев А. К., Нездоровина В. Г. и др. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(2):41–49].

36. Ivanova NE, Kravtsova SV, Ivanov AYU et al. Epidemiological Aspects of Status Epilepticus Women with Epilepsy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*=Modern problems of science and education. 2018;(4). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27842>. In Russian [Иванова Н. Е., Кравцова С. В., Иванов А. Ю. и др. Эпидемиологические аспекты эпилептического статуса при женской эпилепсии. Современные проблемы науки и образования. 2018;(4). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27842>].

Информация об авторах:

Шова Наталья Игоревна, аспирант отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России;

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России;

Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Минздрава России;

Дружинин Андрей Константинович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими расстройствами, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России;

Попов Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Natalya I., Postgraduate Student of the Department of Rehabilitation of Patients With Psychosomatic Disorders of National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology by V. M. Bekhterev;

Mikhailov Vladimir A., PhD, Dr. Sc., Deputy Director for Innovative Scientific Development and International Cooperation, Head of the International Department, Chief Researcher and Scientific Director of the Department of Rehabilitation of patients with psychosomatic disorders of National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology by V. M. Bekhterev;

Odintsova Galina V., PhD, Senior Researcher, Department of Epileptology, Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center;

Druzhinin Andrey K., PhD, Junior Research of the Department of Rehabilitation of Patients With Psychosomatic Disorders of National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology by V. M. Bekhterev;

Popov Yuriy V., PhD, Dr. Sc., Professor, Chief Researcher and Scientific Director of the Department of Treatment of Mental Disorders in Young People of National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology by V. M. Bekhterev;

Ulitin Alexey Yu., PhD, Dr. Sc., Director of Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Center.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Алдатов Р. Х., Труфанов Г. Е., Фокин В. А.

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

Контактная информация:

Алдатов Руслан Хаджимуссаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341
E-mail: ru-ald@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 12.02.2019
и принята к печати 15.04.2019.*

Резюме

За последнее десятилетие отмечается значительное усовершенствование методов нейровизуализации для улучшения ранней диагностики острого инсульта. Компьютерная и магнитно-резонансная томография часто используются при внутримозговом кровоизлиянии или для оценки противопоказаний к тромболизису, чтобы обнаружить локализацию зоны ишемии и оценить время начала инсульта. С наличием быстрых и передовых методов визуализации отмечается растущий интерес к их применению для прогнозирования успеха и исключения рисков специфической терапии.

В данном обзоре рассматриваются существующие методы нейровизуализации при острых инсультах. Чтобы интерпретировать результаты нейровизуализации, важно знать клиническую картину. Кроме того, фактор времени, от момента начала инсульта до коллатерального кровоснабжения, должен быть включен в существующие терапевтические стратегии на основе визуализации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, артерии головного мозга, реканализация, тромболизис.

Для цитирования: Алдатов Р.Х., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Нейровизуализация острого ишемического инсульта: современное состояние. Трансляционная медицина. 2019; 6(2):12–17.

NEUROIMAGING OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: CURRENT STATE

Aldatov R. Kh., Trufanov G. E., Fokin V. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aldatov Ruslan Kh.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ru-ald@mail.ru

Received 12 February 2019; accepted
15 April 2019.

Abstract

Over the past decade, there has been a significant improvement in neuroimaging techniques to improve the early diagnosis of acute stroke. Computed tomography and magnetic resonance imaging are often used in intracerebral hemorrhage or to evaluate contraindications to thrombolysis, to detect the localization of the ischemic area and to estimate the time of stroke. With the availability of fast and advanced imaging techniques, there is a growing interest in their application to predict success and eliminate the risks of specific therapy.

This review examines the existing methods of neuroimaging in acute strokes. To interpret the results of neuroimaging, it is important to know the clinical picture. In addition, the time factor, from the onset of stroke to collateral blood supply, should be incorporated into existing imaging-based therapeutic strategies.

Key words: ischemic stroke, computed tomography, magnetic resonance imaging, cerebral arteries, recanalization, thrombolysis.

For citation: Aldatov RKh, Trufanov GE, Fokin VA. Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Current State. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019; 6(2):12-17. (In Russ.)

Список сокращений: ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; СBF — cerebral blood flow; СBV — cerebral blood volume; FLAIR — fluid attenuated inversion recovery; МТТ — mean time to peak; ТТР — time to peak.

Современные методы нейровизуализации играют важную роль в быстрой оценке состояния головного мозга при ишемическом инсульте.

Визуализация области ишемии мозга (зоны «ядра» и в том числе зоны ишемической полутени), оценка ее величины и локализации, исключение внутримозгового кровоизлияния, выявление окклюзии мозговой артерии, протяженность тромба, время от момента появления неврологических проявлений определяют выбор метода лечения в остром периоде ишемического инсульта [1].

Целью данного обзора является изучение возможностей компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемических инсультов, определение их роли в постановке диагноза и выборе правильной тактики лечения. Раскрыть клиническое значение современных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ) в комплексном обследовании больных с инфарктами головного мозга.

Компьютерная томография (КТ) при остром инсульте

Результаты нативной КТ, КТ-перфузии достаточны, чтобы выполнить тромболизис больным с острым инсультом, при исключении всех противопоказаний [1]. Клинические исследования (Объединенное европейское исследование острого инсульта) ECASS III — проведение системного тромболизиса с рекомбинантным активатором

плазминогена тканевого типа (rtPA) было одобрено в Европе до 4,5 часов от появления симптомов и является безопасным в течение этого временного периода [2, 3, 4, 5]. Существует обратная зависимость между временем от начала инсульта и успешной реканализацией с использованием тромболиза [6].

Нативная КТ головного мозга по-прежнему является первичным методом визуализации во многих сосудистых центрах. В дополнение к бесконтрастному КТ, КТ-ангиография (КТА) и КТ-перфузия становятся все более доступными для пациентов с инсультом [7]. Применение данной методики позволяет визуализировать артерии головы и шеи, охарактеризовать атеросклеротические бляшки, а также оценить проходимость сосудов [7, 8, 9]. Недостатком этой методики является большая доза облучения, но благодаря улучшению оборудования и возможности постпроцессорной обработки, появления интерактивных реконструкций нового поколения компьютерных томографов удалось снизить дозу облучения [10].

КТ-перфузия является методом функциональной визуализации, которая получает количественную оценку полученных данных на одном или нескольких срезах головного мозга, обнаруживает изменения показателя рентгеновской плотности единичных значениях Hounsfield в пикселе с течением времени, которые используются для получения параметров мозгового кровоснабжения, включая среднее время прохождения контрастного вещества по сосудистому руслу (МТТ — Mean Transit Time); скорость мозгового кровотока (мл/100 г/мин) (CBF — Cerebral Blood Flow); объемный кровоток (мл/100 г) (CBV — Cerebral Blood Volume) и время достижения максимальной концентрации контрастного вещества (ТТР — Time To Peak). По результатам исследования получают карты CBF, которые могут выявить местный инфаркт в объеме более 10 см³. Карты мозгового кровотока обладают большей чувствительностью, чем карты объема крови мозга (CBV), и более специфичны, чем карты времени до пика (ТТР) [11]. Данные карт КТ-перфузии дают более точную информацию о повреждении вещества головного мозга при острейшем периоде ишемического инсульта, чем КТ без контрастного усиления. Оценка параметров церебрального кровотока, получаемых при КТ-перфузии — это оптимальный подход в определении участка гипоперфузии и зоны ишемической полутени [12, 13].

Некоторые исследователи считают, что информативность КТ-перфузии идентична с информативностью перфузионной МРТ, но при КТ-перфу-

зии постпроцессорная обработка сложнее, чем при МР-перфузии [13].

Другие исследователи отдают предпочтение КТ-перфузии перед МРТ из-за более быстрого проведения исследования, что важно при диагностике острого ишемического инсульта и удобно при обследовании тяжелых больных [14].

КТ-перфузия представляет собой многообещающую методику в диагностике зон перфузионного расстройства, так как позволяет определить зону гипоперфузии, количественно оценить церебральный кровоток и исход ишемического инсульта в зависимости от снижения мозгового кровотока в той или иной степени. Но трудности в диагностике инсультов в вертебробазиллярном бассейне, лучевая нагрузка, использование йодсодержащих контрастных веществ ограничивают широкое применение данной методики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при остром инсульте

МРТ становится все более доступной в качестве альтернативы метода визуализации при остром инсульте, помимо стандартных импульсных последовательностей включает в себя: ангиографию (МРА), МР-диффузию и МР-перфузию.

Перфузия головного мозга — количество крови, прошедшее через вещество головного мозга за единицу времени (мл/100 г/мин). Методика основана на получении специальных карт с использованием быстрых импульсных последовательностей. При выполнении перфузионной МРТ оценивают основные параметры церебрального кровотока: CBV, CBF, МТТ, ТТР [15, 16].

По мнению одних исследователей, начальные изменения нарушения церебрального кровотока на МР-томограммах появляются уже в первые минуты от начала неврологической симптоматики. Другие исследователи утверждают, что первоначальные изменения можно выявить не ранее чем через 30–40 минут [17, 18].

Основные трудности, по данным ряда исследователей, при МР-перфузии связаны с диагностикой лакунарных и корковых инсультов [19, 20].

В 1990 году революцию в визуализации МРТ совершили диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) [21]. ДВИ более чувствительны при ишемическом поражении, чем КТ, и могут легко выявить даже небольшие ишемические изменения в течение первых нескольких минут/часов от начала заболевания [22, 23].

При МРТ также хорошо, как и при КТ, визуализируется острое внутричерепное кровоизлияние [22, 23, 24, 25]. Частота осложнений от тромбо-

лизиса при инсульте является низкой, однако без необходимости для пациента может быть опасной. У пациентов с неопределенной клинической картиной МРТ более предпочтительный метод визуализации. Другой проблемой являются инсульты, происходящие в течение ночи — «ночные инсульты» (wake-up stroke), или в других ситуациях, когда начало неизвестно: данная группа пациентов исключается от тромболизиса. Используя ДВИ и FLAIR, можно оценить время инсульта, то есть определить сколько прошло от начала заболевания (менее 3 часов или более 6 часов) [26, 27].

Таким образом, пациенты с «ночными инсультами», у которых визуализируется изменение МР-сигнала на ДВИ, но нет на FLAIR, находятся в пределах «терапевтического окна», где тромболизис может быть выполнен. Оба протокола проводятся в течение 5–10 минут. Поскольку инсульт происходит в ночное время у 25 % пациентов, эта тактика может значительно повысить приемлемость использования тромболизиса у пациентов с острым инсультом. Несмотря на эти преимущества МРТ, использование у больных с острым инсультом зачастую ограничено из-за требуемой неподвижности головы, трудностей в мониторинге пациентов с кардиостимуляторами, металлом в теле или клаустрофобией.

«Перфузионно-диффузионная разница»

Впервые описанная Аструпом в 1981 году ишемическая полутень является тканью, подверженной риску инфаркта вследствие уменьшения кровотока (15–40 мл/100 гр мозговой ткани/мин), гипоксии и потери функциональности, в этом участке сохранена структурная целостность и способность к восстановлению нейронов [27].

Понятие «разница» является попыткой определить область пенумбры путем визуализации с целью поиска ткани с гипоперфузией, но еще пригодной к реканализации, находящейся за терапевтическим окном, или для лечения пациентов эндоваскулярным способом. Первоначально он использовался в контексте МРТ-перфузии ДВИ для оценки МРТ в острейший период инсульта. Ядро ишемии — это область повреждения, где МРТ-перфузия и ДВИ накладываются друг на друга, указывая, что зона гипоперфузии в этой области прогрессировала до инфаркта, со временем с дальнейшей окклюзией сосудов ядро ишемии будет расти [28, 29].

По результатам некоторых исследований, было показано, что «перфузионно-диффузионная разница» может действительно помочь отобрать пациентов для безопасного тромболизиса с временем более 4,5 часа [30, 31, 32]. Данное понятие было

введено в более крупные клинические испытания, где пациенты были сгруппированы как имеющие разницу, когда поражение на МР-перфузии было на 20 % больше, чем ДВИ [33, 34, 35].

Исследования (DEFUSE, EPITHET, DIAS-2) хоть и показали благоприятный исход на тромболизисе «разницей», но не смогли доказать, что выбор для тромболизиса на основе «перфузионно-диффузионной разницы» выгоден [36, 37]. Результаты, вероятно, были под действием различий в постпроцессорной обработке перфузионных карт [38].

Ретроспективный анализ DEFUSE показал, что корреляция между поражениями МРТ-перфузии и конечным размером инфаркта зависит от порогового значения, применяемого к расчету перфузионных карт [39]. Однако повторный анализ совместных исследований DEFUSE-EPITHET показал, что не только технические аспекты приводят к неутешительным результатам в отношении интерпретации несоответствий. У пациентов между 3 и 6 часами от появления симптомов с несоответствием и с «неблагоприятным» исходом, определяемым как большое поражение (> 80 мл) ДВИ и МТТ (> 85 мл с T_{макс} > 8 секунд) на МРТ-перфузии, повышался риск возникновения кровотечения при реканализации [40].

Эти данные свидетельствуют о том, что стратегию реканализации следует проводить с осторожностью у больных на поздних этапах (> 3 часов) с точным указанием на МРТ «неблагоприятного» профиля. Исключение больных с «неблагоприятным» профилем и пациентов с или без «разницы» показало, что с перфузионно-диффузионной разницей лучше реагировали на реканализацию в рандомизированном испытании DEFUSE 2 [41].

Исследование DEFUSE 3, посвященное оценке безопасности и эффективности различных способов эндоваскулярного лечения, в сочетании со стандартным медикаментозным лечением в качестве альтернативы комплексной МРТ предлагается использовать КТ-перфузию вместе с КТ-ангиографией [42].

Заключение

Таким образом, по данным МР-перфузии и ДВИ в острейшей стадии ишемического инсульта можно прогнозировать исход и объем ишемического ядра и пенумбры, но какие показатели являются наиболее информативными — до конца неизвестно [43].

Реканализация может привести к клиническому улучшению в течение первых 3 часов после появления симптомов у пациентов с «неблагоприятным» исходом и с гипоперфузией, но положительный эффект может быть даже при более поздних

сроках. Данные отечественной литературы и результаты международных клинических исследований показывают, что комплексная МРТ головного мозга является серьезным методом для лучшей оценки предполагаемой оперативности от лечения тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Предстоящие улучшения оснащенности медицинских учреждений МРТ, а также модернизация методов анализа результатов комплексной МРТ головного мозга повысят исход от лечения пациентов с церебральными инфарктами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Best AC, Acosta NR, Fraser JE et al. Recognizing False Ischemic Penumbra in CT Brain Perfusion Studies. *Radiographics*. 2012;32(4):1179–1196.
- Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y et al. Intravenous Desmoteplase in Patients with Acute Ischaemic Stroke Selected by MRI Perfusion-Diffusion Weighted Imaging or Perfusion CT (DIAS-2): A Prospective, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):141–150.
- Ahmed N, Kellert L, Lees KR et al. Results of Intravenous Thrombolysis Within 4.5 to 6 Hours and Updated Results within 3 to 4.5 Hours of Onset of Acute Ischemic Stroke Recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): An Observational Study. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):837–844.
- de Los Rios la Rosa F, Khoury J, Kissela BM et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke*. 2012;43(6):1591–1595.
- Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M et al. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke: Speed is Critical. *CMAJ*. 2015;187(12):887–893.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of Outcome with Early Stroke Treatment: Pooled Analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Stroke Trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768–774.
- Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L et al. Differences in Process Management and In-Hospital Delays in Treatment with iv Thrombolysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75378.
- Mohan S, Agarwal M, Pukenas B. Computed Tomography Angiography of the Neurovascular Circulation. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(1):147–162.
- McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic Review of Methods for Assessing Leptomeningeal Collateral Flow. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):576–582.
- Hochberg AR, Young GS. Cerebral Perfusion Imaging. *Semin Neurol*. 2012;32(4):454–465.
- Xu S, Wang L, Zhao L. Clinical Application Value of Brain CT Perfusion Imaging in the Treatment of Acute Ischemic Stroke Thrombolytic Therapy. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):3971–3976.
- Campbell BC, Christensen S, Levi CR et al. Comparison of Computed Tomography Perfusion and Magnetic Resonance Imaging Perfusion-Diffusion Mismatch in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2648–2653.
- Burton KR, Dhanoa D, Aviv RI et al. Perfusion CT for Selecting Patients with Acute Ischemic Stroke for Intravenous Thrombolytic Therapy. *Radiology*. 2015;274(1):103–114.
- Michel P, Ntaios G, Reichhart M et al. Perfusion-CT Guided Intravenous Thrombolysis in Patients with Unknown-Onset Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Feasibility Trial. *Neuroradiology*. 2012;54(6):579–588.
- Fedorov MA, Diomidova VN, Migushkina LP. The Role of Magnetic Resonance Imaging in Improving the Quality of Medical Care Patients with Ischemic Stroke. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2015;6(91):115–118. In Russian [Федоров М. А., Диомидова В. Н., Мигушкина Л. П. Роль магнитно-резонансной томографии в повышении качества оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом. *Практическая медицина*. 2015;6(91):115–118].
- Meurée C, Maurel P, Ferré JC et al. Patch-Based Super-Resolution of Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Images. *Neuroimage*. 2019;189:85–94.
- Hendrikse J, Petersen ET, Golay X. Vascular Disorders: Insights from Arterial Spin Labeling. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22(2):259–269, x-xi.
- Zaharchuk G. Arterial Spin Labeling for Acute Stroke: Practical Considerations. *Transl Stroke Res*. 2012;3(2):228–235.
- Griebe M, Fischer E, Kablau M et al. Thrombolysis in Patients with Lacunar Stroke is Safe: An Observational Study. *J Neurol*. 2014;261(2):405–411.
- Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW et al. Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Am Coll Radiol*. 2013;10(11):828–832.
- Fokin VA, Yanishevskii SN, Trufanov AG. MRI in the Diagnosis of Ischemic Stroke. SPb: ELBI-SPb. 2012. p. 96. In Russian [Фокин В. А., Янишевский С. Н., Труфанов А. Г. МРТ в диагностике ишемического инсульта. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2012. с. 96].
- Moreau F, Asdaghi N, Modi J et al. Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3(1):130–136.
- Kidwell CS, Wintermark M, De Silva DA et al. Multiparametric MRI and CT Models of Infarct Core and Favorable Penumbra Imaging Patterns in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44(1):73–79.
- Förster A, Griebe M, Wolf ME et al. How to Identify Stroke Mimics in Patients Eligible for Intravenous Thrombolysis? *J Neurol*. 2012;259(7):1347–1353.
- Madai VI, Wood CN, Galinovic I et al. Clinical-Radiological Parameters Improve the Prediction of the Thrombolysis Time Window by Both MRI Signal Intensities and DWI-FLAIR Mismatch. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1–2):57–65.
- Tong E, Hou Q, Fiebach JB et al. The Role of Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Neurosurg Focus*. 2014;36(1):E3.

27. Kawano H, Hirano T, Nakajima M et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging May Underestimate Acute Ischemic Lesions: Cautions on Neglecting a Computed Tomography-Diffusion-Weighted Imaging Discrepancy. *Stroke*. 2013;44(4):1056–1061.
28. Hirano T. Searching for Salvageable Brain: The Detection of Ischemic Penumbra Using Various Imaging Modalities? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):795–798.
29. Stinear CM, Ward NS. How Useful is Imaging in Predicting Outcomes in Stroke Rehabilitation? *Int J Stroke*. 2013;8(1):33–37.
30. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S et al. The Infarct Core is Well Represented by the Acute Diffusion Lesion: Sustained Reversal is Infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(1):50–56.
31. Maksimova MYu, Domashenko MA, Krotchenkova MV et al. Neuroimaging in the Evaluation of Indications for Thrombolysis. Proceedings National Congress “Emergency Conditions in Neurology”. 2009:114–115. In Russian [Максимова М. Ю., Домашенко М. А., Кротенкова М. В. и др. Нейровизуализация в оценке показаний для тромболиза. Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». 2009:114–115].
32. Kushwaha S, Malik S, Sarraf G et al. Thrombolysis in Recurrent Stroke-Beyond Guidelines: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(8):e407–e408.
33. Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: Imaging, Selection and Outcome. The Johann Jacob Wepfer Award 2014. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):59–72.
34. Deprez N, De Herdt V, Vandersteene J et al. Delayed Intravenous Thrombolysis Based on MRI Mismatch in Posterior Circulation Stroke. *Acta Neurol Belg*. 2014;114(2):113–115.
35. Tisserand M, Naggara O, Legrand L et al. Patient “Candidate” for Thrombolysis: MRI is Essential. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12):1135–1144.
36. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L et al. Magnetic Resonance Imaging Profiles Predict Clinical Response to Early Reperfusion: The Diffusion and Perfusion Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508–517.
37. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al. Effects of Alteplase Beyond 3 h After Stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): A Placebo-Controlled Randomised Trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299–309.
38. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Perfusion Imaging in Ischemic Stroke: Definitions and Thresholds. *Ann Neurol*. 2011;70(3):384–401.
39. Bivard A, Krishnamurthy V, Stanwell P et al. Arterial Spin Labeling Versus Bolus-Tracking Perfusion in Hyperacute Stroke. *Stroke*. 2014;45(1):127–133.
40. Mlynash M, Lansberg MG, De Silva DA et al. Refining the Definition of the Malignant Profile: Insights from the DEFUSE-EPITHET Pooled Data Set. *Stroke*. 2011;42(5):1270–1275.
41. Lansberg MG, Straka M, Kemp S et al. MRI Profile and Response to Endovascular Reperfusion After Stroke (DEFUSE 2): A Prospective Cohort Study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):860–867.
42. Albers GW, Marks MP, Kemp S et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718.
43. Ginsberg MD. The Cerebral Collateral Circulation: Relevance to Pathophysiology and Treatment of Stroke. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt B):280–292.

Информация об авторах:

Алдатов Руслан Хаджимуссаевич, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Aldatov Ruslan Kh., Postgraduate Student of the Department of Radiology and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the Research Department of Radiology, Head of the Department of Radiology and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Fokin Vladimir A., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Head of Radiology Department, Almazov National Medical Research Centre.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ

Лепёхина А. С., Константинова Л. Г., Труфанов Г. Е.

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

Контактная информация:

Лепёхина Анна Станиславовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 14.02.2019
и принята к печати 14.04.2019.*

Резюме

Рентгенологическая диагностика респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДС) является актуальной задачей. В статье представлены клиничко-рентгенологические параллели течения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Выделены рентгенологические критерии, определяющие степень тяжести РДС, позволяющие улучшить раннюю рентгенологическую диагностику. С учетом поставленных задач в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было проанализировано 143 рентгенограммы новорожденных за 2017 год с установленным диагнозом РДС (мальчиков $n = 66$, 46,2 %; девочек $n = 77$, 53,8 %). Гестационный возраст новорожденных составил: на сроке гестации до 32 недель — 100 (69,9 %) детей, 32–34 недели — 43 (30,1 %) детей. Масса тела новорожденных составила 1190 ± 510 г. Тяжесть состояния новорожденных с РДС обусловлена степенью выраженности острой дыхательной недостаточности, что определяет проведение рентгенографического исследования в первые 1–3 часа жизни ребенка для решения вопроса о выборе дыхательной поддержки и метода терапии сурфактантами.

Ключевые слова: рентгенологическая диагностика, респираторный дистресс-синдром, неонатология.

Для цитирования: Лепёхина А.С., Константинова Л.Г., Труфанов Г.Е. Рентгенологические критерии оценки степени тяжести респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Трансляционная медицина. 2019; 6(2):18–24.

RADIOGRAPHIC CRITERIA FOR THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE NEWBORN

Lepekhina A. S., Konstantinova L. G., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lepekhina Anna S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

Received 14 February 2019; accepted
14 April 2019.

Abstract

Radiological diagnosis of respiratory distress syndrome of newborns (RDS) is an urgent task. The article presents clinical and radiological parallels of respiratory distress syndrome in newborns. X-ray criteria determining the degree of severity of RDS, allowing to improve early x-ray diagnosis, are identified. Taking into account the tasks in the Perinatal Center of Almazov National Medical Research Center 143 radiographs of newborns for 2017 with established diagnosis of RDS (boys $n = 66$, 46.2 %, girls $n = 77$, 53.8 %) were analyzed. The gestational age of newborns was 100 (69.9 %) children at the gestational age up to 32 weeks, and 43 (30.1 %) children at the age of 32 weeks. The body weight of the newborns was 1190 ± 510 g. The severity of neonates with RDS due to the severity of acute respiratory failure that determines the conduct of radiographic studies in the first 1–3 hours of a child's life to solve the question about the choice of respiratory support and treatment with surfactants.

Key words: X-ray diagnostics, respiratory distress syndrome, neonatology.

For citation: Lepekhina AS, Konstantinova LG, Trufanov GE. Radiographic Criteria for the Assessment of the Severity of Respiratory Distress Syndrome of the Newborn. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019; 6(2):18–24. (In Russ.)

Список сокращений: РДС — респираторный дистресс-синдром; БЛД — бронхолегочная дисплазия.

Введение

Ранняя диагностика респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных является актуальной задачей в перинатологии. Для оценки степени выраженности дыхательных нарушений и быстрого принятия алгоритма лечения и тактики ведения недостаточно только клиничко-лабораторных данных, неопределимый вклад вносит рентгенографическая оценка состояния легочной ткани [1]. Респираторный дистресс-синдром новорожденных является одним из наиболее часто встречающихся клинических синдромов в первые дни жизни. Так, на долю РДС приходится около 25 % среди всех

умерших новорожденных, а у детей, родившихся на 26–28-й неделях гестации — 80 %.

РДС (синдром дыхательных расстройств) — неинфекционный патологический процесс, представляющий собой совокупность симптомов: развитие первичных ателектазов, интерстициальный отек легких и гиалиновых мембран, клинически проявляющийся в виде острой дыхательной недостаточности [2, 3].

К факторам повышенного риска развития РДС из анамнестических критериев относят: преждевременные роды, асфиксия в родах (оценка по шкале Апгар менее 6), резус-конфликт, многоплодная беременность, инфекционные процессы со стороны матери, влагалищные кровотечения, сахарный диабет и другие метаболические нарушения, родоразрешение путем кесарева сечения, РДС у братьев

и сестер, рождение вторым из двойни [2, 4]. Но основную группу риска составляют новорожденные с низкой и экстремально низкой массой тела [5].

В структуре РДС новорожденных прослеживается прямая зависимость: чем меньше масса тела и гестационный возраст новорожденного, тем чаще встречаемость острых дыхательных расстройств [6]. По данным литературы, 56 % детей с массой тела менее 1500 г имеют РДС новорожденных и острую дыхательную недостаточность, что служит показанием к переводу на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [2, 7], поэтому основной задачей терапии является оптимизация режима респираторной поддержки и подбор максимально безопасных параметров ИВЛ.

Степень тяжести дыхательных нарушений и прогнозирование РДС в клинической практике проводится по шкалам Silverman и Downes, которые представляют собой оценку признаков по бальной системе [8].

Диагностика РДС новорожденных проводится на основании клинических проявлений и рентгенологического исследования органов грудной клетки, также имеются данные об успешном применении методов ультразвуковой диагностики [7, 9].

Цель исследования

Выявить клиничко-рентгенологические параллели течения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Выделить рентгенологические критерии, определяющие степень тяжести РДС, позволяющие улучшить раннюю рентгенологическую диагностику.

Материалы и методы

С учетом поставленных задач в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было проанализировано 143 рентгенограммы новорожденных за 2017 год с установленным диагнозом РДС (мальчиков $n = 66$, 46,2 %;

девочек $n = 77$, 53,8 %). Гестационный возраст новорожденных составил: на сроке гестации до 32 недель — 100 (69,9 %) детей, 32–34 недели — 43 (30,1 %) детей. Масса тела новорожденных составила 1190 ± 510 г.

Респираторная поддержка проводилась 74 (52 %) новорожденным, длительность в среднем составила 7 суток (от 1 до 35 суток). У большинства детей в первые дни проводили ИВЛ со средними параметрами: концентрация кислорода во вдыхаемой смеси больше или равна 40 %, давление на вдохе 20–28 см вод. ст.

Рентгенографическое исследование новорожденных проводили с учетом данных анамнеза, клинических признаков РДС. Из обследования были исключены новорожденные с установленным диагнозом врожденного порока развития и с генетическими заболеваниями.

Всем детям рентгенографическое исследование проводили в первые 1–3 часа жизни на передвижном рентгенологическом аппарате Mobelett XP Digital (Siemens). Физико-технические условия рентгенографии представлены в таблице 1.

Центрацию осуществляли на нижнюю треть грудины, рентгенограммы производили с захватом брюшной полости и конечностей для исключения сопутствующей патологии, а также аномалий развития и травм. Цифровой детектор накрывали стерильной пленкой и помещали под ребенка. Новорожденные находились в кувезах, в горизонтальном положении на спине, максимально освобожденные от одежды.

Предварительную оценку рентгенограммы осуществляли у «постели пациента» с экрана дисплея аппарата. Более подробную оценку проводили после обработки рентгенограммы на рабочей станции.

Все дети родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: преждевременные роды (42 %), многоплодная беременность (27,2 %), инфекционный процесс со стороны

Таблица 1. Физико-технические условия получения рентгенограмм в зависимости от массы новорожденного на передвижном рентгенологическом аппарате Mobelett XP Digital (Siemens)

Масса тела ребенка, г	Проекция	kV	mAs	Фокусное расстояние, мм	Поле облучения, см
500–800	ПЗ/Б	42–44	2,5–3,6	100–115	18 × 24
800–1000	ПЗ/Б	44	3,6–3,8	100–115	18 × 24
1000–1500	ПЗ/Б	44–46	3,8–4,5	100–115	18 × 24
1500–2000	ПЗ/Б	46	4,0–4,5	100–115	18 × 24
2000–2500	ПЗ/Б	46–48	4,5	100–115	18 × 24

матери (30,8 %) — хориоамнионит, бактериальный вагиноз и др. Многоплодная беременность как фактор риска встретилась в 39 случаях (27,2 %), при этом на двойню пришлось 28 (71,8 %), а на тройню — 11 (28,2 %).

Роды были самостоятельными у 112 (78,3 %), путем операции кесарева сечения — у 31 (21,7 %) женщины. Показаниями к проведению операции были: острая или прогрессирующая хроническая гипоксия плода, поперечное положение плода, многоплодная беременность, экстрагенитальная патология со стороны матери.

Все дети родились в тяжелом состоянии: оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни менее 4 баллов была у 16 %, 5–7 — у 80 %, 8–9 — у 4 % детей. Признаки острых дыхательных расстройств у всех детей наблюдались сразу после рождения.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают прямую зависимость между гестационным возрастом новорожденных, массой тела и развитием острых дыхательных расстройств: статистически значимо преобладал РДС у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела ($p < 0,01$).

Клинические признаки острых дыхательных расстройств отмечались у всех новорожденных ($n = 143$) через 1–3 часа после рождения: нараста-

ние одышки до 90 дыхательных движений в минуту, усиление цианоза, рассеянная крепитация в легких на фоне ослабленного дыхания при аускультации. Клиническую оценку степени тяжести дыхательных нарушений проводили по шкале Silverman. Срочность проведения рентгенографического исследования обуславливает степень выраженности острой дыхательной недостаточности.

При анализе рентгенограмм выделены рентгенологические критерии, определяющие степень тяжести РДС.

РДС легкой степени тяжести был выявлен у 41 (28,7 %) новорожденного.

При рентгенологической оценке 1 степени тяжести РДС отмечается легкое диффузное снижение пневматизации легочной ткани и мелкогранулярные изменения легких (ателектазированные области), которые проявляются ретикулярно-нодозным усилением легочного рисунка, контуры сердечной тени и диафрагмы четкие (рис. 1). РДС средней степени тяжести был выявлен у 60 (42 %) новорожденных.

При 2 степени тяжести РДС к мелкогранулярным изменениям присоединяется обогащенная азрограмма бронхов — симптом «воздушной бронхографии», которая может визуализироваться на фоне умеренного диффузного снижения пневматизации легочной ткани. Ретикулярно-нодозная сетчатость визуализируется. Контур сердечной тени и купола диафрагмы прослеживаются четко (рис. 2).

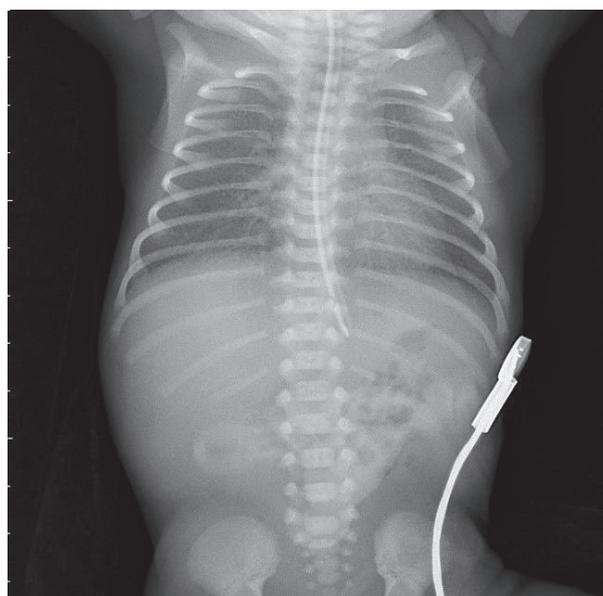


Рис. 1. Респираторный дистресс-синдром 1 степени тяжести

Новорожденный мальчик, 26 неделя гестации, масса тела при рождении — 960 грамм. Сумма баллов по шкале Silverman — 2. По легочным полям отмечается слабовыраженная диффузная гиповентиляция. Легочный рисунок усилен за счет формирования интерстициально-нодозной сети и мелкогранулярных изменений легких. Сердечная тень расположена срединно, не расширена, контур прослеживается четко. Купол диафрагмы визуализируется на обычном уровне, ровный, четкий.



Рис. 2. Респираторный дистресс-синдром 2 степени тяжести

Новорожденный мальчик, 25 неделя гестации, масса тела при рождении — 780 грамм. Сумма баллов по шкале Silverman — 4. На рентгенограмме отмечается умеренное диффузное снижение пневматизации. Ретикулярно-нодозное усиление легочного рисунка за счет мелкогранулярных изменений легких прослеживается. Сердечная тень расположена срединно, не расширена, контур прослеживается четко. Купол диафрагмы ровный, четкий. Воздух в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в умеренном количестве.

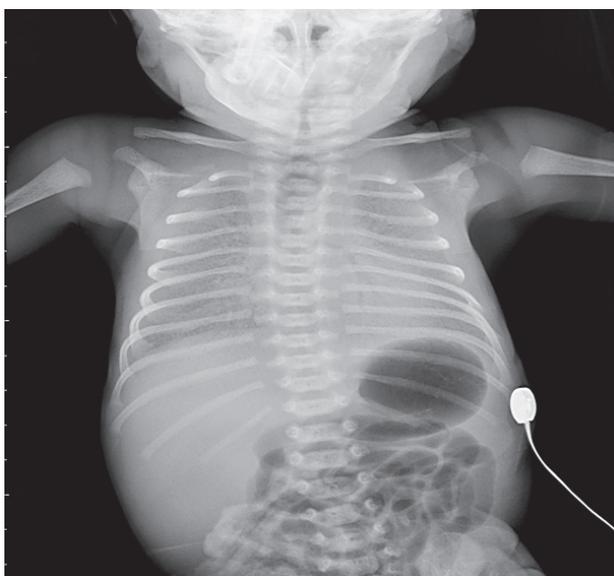


Рис. 3. Респираторный дистресс-синдром 3 степени тяжести

Новорожденная девочка, 28 неделя гестации, масса тела при рождении — 1420 грамм. Сумма баллов по шкале Silverman — 7. На рентгенограмме отмечается выраженное снижение пневматизации. Двусторонняя выраженная гиповентиляция легочной ткани, на фоне которой видны просветы главных и долевых бронхов — симптом «воздушной бронхографии». Интерстициально-нодозная сеть легочного рисунка неотчетливая. Контур сердечной тени и купола диафрагмы прослеживаются фрагментарно

Более тяжелым и крайне тяжелым течением характеризуются 3 и 4 степени тяжести течения РДС. РДС 3 степени тяжести был выявлен у 34 (23,8 %) новорожденных.

При тяжелой степени РДС рентгенологически отмечается выраженное диффузное снижение пневматизации легочной ткани, на фоне которой дифференцировать интерстициально-нодозную

сетчатость легочного рисунка становится трудно, однако симптом «воздушной бронхографии», наоборот, на этом фоне прослеживается отчетливее, чем при легкой и средней степени тяжести. Контуры сердечной тени и купола диафрагмы практически не различимы (рис. 3).

РДС 4 степени тяжести был выявлен у 8 (5,5 %) новорожденных.

При крайне тяжелой степени РДС на рентгенограмме визуализируются «белые легкие». Этот симптом обусловлен резким диффузным снижением пневматизации легочной ткани, на фоне которого «симптом воздушной бронхографии» может не дифференцироваться. Границы сердца и купола, и диафрагмы не различимы (рис. 4).

Заключение

Концепция о том, что РДС наиболее часто поражает недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела полностью подтверждается и нашими данными: на долю детей, родившихся до 32 недели гестации и весом менее 1500 г с рентгенологическими критериями РДС пришлось 100 (69,9 %) детей. Соотношение новорожденных мужского и женского пола составило 66 (46,2 %) и 77 (53,8 %) соответственно.

Чем более выражены признаки острой дыхательной недостаточности, тем срочнее проводится

рентгенографическое исследование с целью выбора тактики ведения пациента. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки новорожденных выделены рентгенологические критерии в зависимости от степени РДС, которые позволяют улучшить раннюю диагностику изменений легких у новорожденных:

1. Диффузное снижение пневматизации легочной ткани (незначительное — 1 степень, умеренное — 2 степень, выраженное — 3 степень, резкое — 4 степень).

2. Границы сердечной тени (прослеживаются четко — 1–2 степень, прослеживаются фрагментарно — 3 степень, отсутствуют — 4 степень).

3. Ретикулярно-нодозная сетчатость легочного рисунка (прослеживается при 1–2 степени, при 3–4 степени не дифференцируется).

4. Симптом «воздушной бронхографии».

Выявлена прямая зависимость: чем ниже пневматизация легочной ткани, тем более затруднена оценка легочного рисунка ($p < 0,01$).

Выводы

Тяжесть состояния новорожденных с респираторным дистресс-синдромом обусловлена степенью выраженности острой дыхательной недостаточности, что определяет проведение рентгенографического исследования в первые 1–3 часа жизни

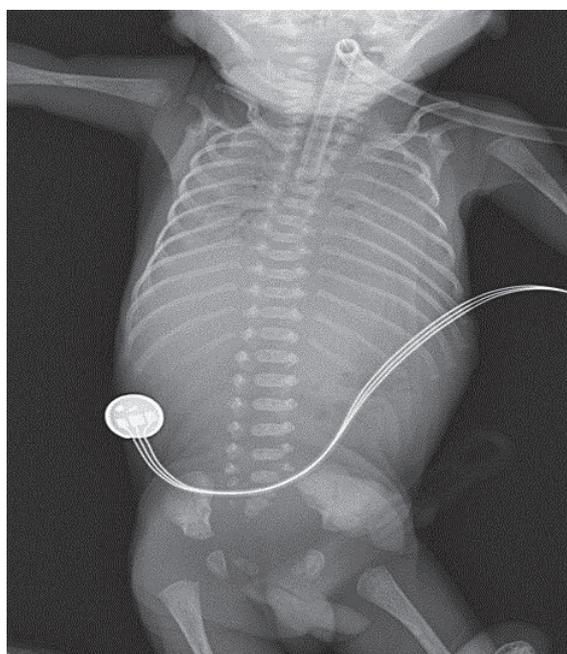


Рис. 4. Респираторный дистресс-синдром 4 степени тяжести

Новорожденный мальчик, 26 неделя гестации. Масса тела при рождении — 530 грамм. Сумма баллов по шкале Silverman — 8. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечается выраженное снижение пневматизации. Отсутствие воздушности легочной ткани, на фоне чего отчетливо прослеживаются долево- и сегментарные бронхи. Контуры сердечной тени и тени диафрагмы не дифференцируются. Воздух в ЖКТ отсутствует. Видна трубка ИТ выше уровня бифуркации трахеи

ребенка для решения вопроса о выборе дыхательной поддержки и метода терапии сурфактантами. Выделены рентгенологические критерии РДС новорожденных в зависимости от степени тяжести, позволяющие улучшить раннюю диагностику.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Trufanov GE, Fokin VA, Ivanov DO et al. Peculiarity of Methods' Application of Imaging Modalities Used in Pediatric Practice. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny=Bulletin of modern clinical medicine. 2013;6(6):48–54. In Russian [Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Иванов Д. О. и др. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(6):48–54].
2. Neonatology. Clinical Guidelines. For editor Volodin NN, Degtyareva DN, Kryuchko DS. М.: GEOTAR-Media, 2019. p. 320. In Russian [Неонатология. Клинические рекомендации. Под ред. Володина Н. Н., Дегтярева Д. Н., Крючко Д. С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 320].
3. Kulakova VI. Perinatal Audit for Preterm Labor. М.: Edinburg, 2005. p. 224. In Russian [Кулакова В. И. Перинатальный аудит при преждевременных родах. М.: Эдинбург, 2005. с. 224].
4. Vauehr R. Surfactant in Neonatology. Prevention and Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. М.: Medicinskaya literatura, 2011. P. 96. In Russian [Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. М.: Медицинская литература, 2011. с. 96].
5. Mehrabadi A, Lisonkova S, Joseph KS. Heterogeneity of Respiratory Distress Syndrome: Risk Factors and Morbidity Associated with Early and Late Gestation Disease. BMC Pregnancy and Childbirth. 2016;16(1):281.
6. Lopez E, Gascoin G, Flamant C et al. Exogenous Surfactant Therapy in 2013: What Is Next? Who, When and How Should We Treat Newborn Infants in the Future? BMC Pediatr. 2013;13:165.
7. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2016 Update. Neonatology. 2016;111(2):107–125.
8. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common Respiratory Conditions of the Newborn. Breathe (Sheff). 2016;12(1):30–42.
9. Yampolskaya EN, Trufanov GE. Ultrasound — An Alternative Visualization Method in Newborns with Respiratory Distress Syndrome. Rossijskij ehlektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian electronic journal of radiology. 2017;7(4):83–89. In Russian [Ямпольская Е. Н., Труфанов Г. Е. Ультразвуковое исследование как альтернативный метод визуализации у новорожденных с признаками респираторного дистресс-синдрома. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017;7(4):83–89].

Информация об авторах:

Лепёхина Анна Станиславовна, ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Константинова Лариса Геннадиевна, к.м.н., заведующая рентгенологическим отделением Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lepekhina Anna S., Resident, Almazov National Medical Research Centre;

Konstantinova Larisa G., PhD, Head of the Radiological Department of the Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Radiology and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ВИСФАТИН И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Шпаков А. О.

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

Контактная информация:

Шпаков Александр Олегович,
ИЭФБ РАН,
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,
194223.
E-mail: alex_shpakov@list.ru

*Статья поступила в редакцию 28.01.2019
и принята к печати 31.03.2019.*

Резюме

Висфатин, называемый также колониестимулирующим фактором прекурсоров В-клеток, вырабатывается преимущественно висцеральным жиром, и в клетках-мишенях активирует 3-фосфоинозитидный путь, каскад митогенактивируемых протеинкиназ и ряд других эффекторных систем. В последние годы появились данные о том, что висфатин регулирует функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, контролируя синтез и секрецию гонадолиберина гипоталамическими нейронами и гонадотропинов гонадотрофами гипофиза, а также влияет на процессы стероидогенеза и фолликулогенеза, воздействуя на репродуктивные ткани. Одним из механизмов его стероидогенного действия является потенцирование стимулирующего влияния инсулиноподобного фактора роста-1 на синтез половых стероидных гормонов. Поскольку продукция висфатина и активность его сигнальной системы в значительной степени меняются в условиях сахарного диабета и метаболического синдрома, то это самым непосредственным образом влияет на регуляцию им репродуктивных функций. Висфатин играет важную роль в сохранении функциональной активности яичников и в поддержании нормального качества ооцитов при старении. Обзор посвящен проблеме структурно-функциональной организации висфатина и его сигнальной системы, роли висфатина в регуляции женской и мужской репродуктивных систем, механизмам его действия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.

Ключевые слова: висфатин, яичники, фолликулогенез, стероидогенез, митогенактивируемая протеинкиназа, Akt-киназа, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, репродуктивные функции, гонадотропин, гонадолиберин.

Для цитирования: Шпаков А.О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. Трансляционная медицина. 2019;6(2):25–36.

VISFATIN AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

Shpakov A. O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Shpakov Alexander O.,
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,
194223.
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Received 28 January 2019; accepted 31 March 2019.

Abstract

Visfatin, also called the pre-B cell colony enhancing factor, is produced mainly by the visceral fat and in the target cells activates the 3-phosphoinositide pathway, the cascade of mitogen-activated protein kinases and a number of the other effector systems. In the recent years, evidence has been obtained that visfatin regulates the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonad axis. Visfatin controls the synthesis and secretion of both gonadoliberin by the hypothalamic neurons and gonadotropins by the pituitary gonadotrophs, and also affects the steroidogenesis and folliculogenesis, acting on the reproductive tissues. One of the mechanisms of the steroidogenic action of visfatin is the potentiation of the stimulating effect of insulin-like growth factor-1 on the synthesis of sex steroid hormones. Since the production of visfatin and the activity of its signaling system vary significantly in the conditions of diabetes mellitus and metabolic syndrome, this directly affects its regulation of the reproductive functions in these metabolic disorders. Visfatin plays an important role in maintaining the functional activity of the ovaries and the normal quality of oocytes during aging. The review is devoted to the problem of the structural and functional organization of visfatin and its signaling system, the role of visfatin in the regulation of the female and male reproductive systems, and the mechanisms of visfatin action on the hypothalamic-pituitary-gonad axis.

Key words: visfatin, ovaries, folliculogenesis, steroidogenesis, mitogen-activated protein kinase, Akt-kinase, hypothalamic-pituitary-gonad axis, reproductive function, gonadotropin, gonadoliberin.

For citation: Shpakov AO. Visfatin and Its Role in the Regulation of the Reproductive System. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(2):25–36. (In Russ.)

Список сокращений: АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа; ГГГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МАПК — митогенактивируемая протеинкиназа; ФИ-3-К — фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО- α — фактор- α некроза опухолей; HIF-1 α — индуцируемый гипоксией фактор-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α).

Введение

Основными регуляторами гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси, определяющими репро-

дуктивные функции человека, являются гонадотропины — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны, продуцируемые гонадотрофами гипофиза, и секретируемый гипоталамически нейронами декапептид гонадолиберин, функционирующий как рилизинг-фактор гонадотропинов. Однако в последние годы в число таких регуляторов были внесены и ряд других сигнальных молекул, среди которых гипоталамические факторы — киспептин, гонадотропин-ингибирующий гормон, нейропептид Y, меланокортиновые пептиды и факторы, синтезируемые на периферии — фоллистатин, активины, ингибины. Особую группу составляют адипокины, которые разнонаправлено действуют

на продукцию гонадолиберина и гонадотропинов и связывают энергетический обмен и функциональную активность репродуктивной системы. При этом регуляция репродуктивных функций лептином и адипонектином изучена обстоятельно [1, 2], в то время как подобные исследования в отношении других адипокинов, в том числе висфатина, проводятся сравнительно недавно, а в Российской Федерации и вовсе отсутствуют. Проблеме структурно-функциональной организации висфатина и его сигнальной системы, роли висфатина в контроле функциональной активности женской и мужской репродуктивных систем, а также возможным механизмам и мишеням регуляторного действия висфатина на ГТГ-ось посвящен настоящий обзор.

Висфатин — синтез, механизмы действия, распределение в организме

Адипокин висфатин, который также называют колониестимулирующим фактором прекурсоров В-клеток (PBEF — Pre-B Cell Colony Enhancing Factor), представляет собой многофункциональный белок, который функционирует как гормоноподобная молекула, активирующая внутриклеточные сигнальные каскады, и как фермент никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT — Nicotinamide Phosphoribosyltransferase), катализирующий синтез никотинамид-аденинмононуклеотида из никотинамида и 5-фосфорибозил-1-пирофосфата [3-5]. Висфатин продуцируется в основном висцеральным жиром [5], но значительный уровень его экспрессии также обнаружен в мышечной ткани, костном мозге, печени, лимфоцитах, мембранах эмбриональных тканей [3].

У человека выявлены три мРНК-транскрипта для висфатина, имеющих размер 2,0, 2,4 и 4,0 kb, причем доминирующим является транскрипт с массой 2,4 kb, который включает 11 экзонов и 10 интронов [6]. Особенностью регуляторного участка гена, кодирующего висфатин, является отсутствие ТАТА- и СААТ-боксов в проксимальных его сегментах и большое их число в дистальных сегментах этого участка. В дистальных сегментах идентифицированы сайты взаимодействия с большим числом транскрипционных факторов — Sp1, NF-1, AP-1, AP-2, CREB, а также с лиганд-активированным глюкокортикоидным рецептором. Распределение ТАТА- и СААТ-боксов и паттерн-транскрипционных факторов имеет сходство с таковыми в регуляторных участках гена, кодирующего гонадолиберин в гонадотрофах. Одним из мощных стимуляторов генной экспрессии гена, кодирующего висфатин, является индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α — Hypoxia-Inducible Factor 1 α).

В основе молекулярных механизмов стимулирующего эффекта HIF-1 α на генную экспрессию висфатина лежит его специфичное взаимодействие с двумя HIF-1 α -респонсивными регуляторными элементами (HRE), расположенными в промоторном участке гена висфатина [7].

Продукцию висфатина, наряду с HIF-1 α , усиливают и другие факторы, активность которых повышается в условиях гипоксии, окислительного стресса и усиления воспалительных реакций, в том числе фактор- α некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкина-1 β и -6 (рис. 1). При этом дексаметазон, синтетический агонист глюкокортикоидных рецепторов, который обладает выраженным противовоспалительным действием, ингибирует стимулирующие эффекты интерлейкина-1 β и ФНО- α на экспрессию гена висфатина и тем самым подавляет висфатиновые сигнальные каскады [8].

Регуляция генной экспрессии висфатина в значительной степени зависит от типа продуцирующих его клеток и степени их дифференцировки. Так, в культуре 3T3-L1-адипоцитов отмечено усиление экспрессии гена висфатина при действии дексаметазона и гормона роста, в то время как интерлейкин-6 в этих клетках, напротив, снижает экспрессию гена висфатина [9, 10]. В культуре преадипоцитов выявлено ингибирующее влияние на экспрессию гена висфатина таких факторов, как инсулин, трийодтиронин, прогестерон, тестостерон, некоторые жирные кислоты (пальмитиновая, олеиновая). В культуре дифференцированных адипоцитов ингибирующий эффект инсулина существенно усиливался, в то время как ингибирующие эффекты стероидных гормонов и жирных кислот, напротив, исчезали. При этом выявлялся сильно выраженный ингибирующий эффект ФНО- α и агонистов ядерного рецептора PPAR- γ [11]. В противоположность данным, полученным на клеточных культурах адипоцитов, в условиях *in vivo* фактор ФНО- α существенно повышал экспрессию гена висфатина как в жировой ткани, так и в клетках крови — моноцитах [12, 13]. Наиболее хорошо изучено влияние трийодтиронина на экспрессию гена висфатина. Показано, что до обработки тиреоидными гормонами пациентов с болезнью Грейвса уровень висфатина у них в крови составлял 20,7 нг/мл, в то время как после такой обработки он снижался до 12,0 нг/мл [14]. Изучение механизмов регуляции экспрессии гена, кодирующего висфатин, демонстрирует их взаимосвязь с активностью факторов, регулирующих энергетический обмен, воспаление, выживаемость клеток, что может свидетельствовать в пользу вовлечения висфатина в контроль метаболических и воспалительных процессов.

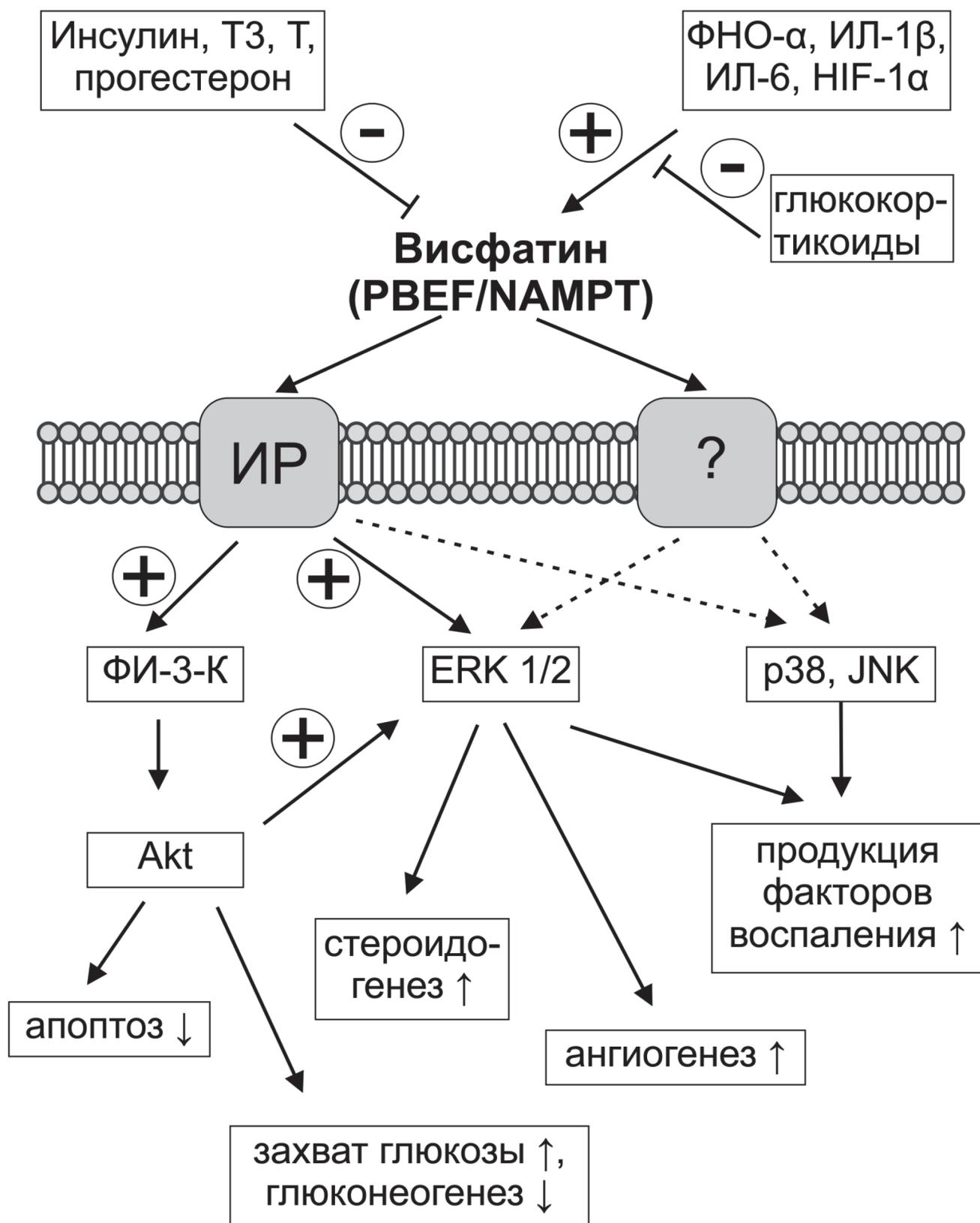


Рис. 1. Регуляторы синтеза висфатина и его внутриклеточные сигнальные пути:

ИЛ-1β и ИЛ-6 — интерлейкины-1β и -6; ИР — инсулиновый рецептор; Т — тестостерон; Т3 — трийодтиронин; ФИ-3-К — гетеродимерная p85/p110 фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α — фактор-α некроза опухолей; Akt — серин/треониновая протеинкиназа Akt, активируемая 3-фосфоинозидами; ERK1/2, p38 и JNK — митогенактивируемые протеинкиназы; HIF-1α — индуцируемый гипоксией фактор-1α; NAMPT — никотинамидфосфорибозилтрансфераза; PBEF — колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток

Висфатин у человека и млекопитающих (человекообразных обезьян, свиней, крупного рогатого скота, мышей, крыс) представляет собой белок, содержащий 491 аминокислотный остаток (молекулярный вес 52 кДа), который в функционально активном состоянии образует гомодимерный комплекс [8, 15, 16]. В молекуле висфатина локализованы шесть высококонсервативных остатков цистеина, которые участвуют в комплексеобразовании и стабилизации биологически активной конформации этого адипокина. Висфатин также содержит два сайта для *N*-гликозилирования, четыре сайта для фосфорилирования протеинкиназой С и пять сайтов для фосфорилирования креатинкиназой 2 типа. Необходимо отметить, что у собаки структура гена и размер кодируемого им висфатина отличаются от таковых у человека. Так, висфатин собаки включает 488 аминокислотных остатков и содержит два сайта для *O*-гликозилирования, один сайт для *N*-гликозилирования и большое число сайтов для фосфорилирования протеинкиназами по остаткам серина (14 сайтов), треонина (3 сайта) и тирозина (7 сайтов).

В настоящее время установлена пространственная структура молекулы висфатина человека [17, 18], мыши [19] и крысы [20], и на основании полученных структурных данных показано, что в функционально активном состоянии висфатин образует гомодимер с активным сайтом, который расположен во внутренней полости этого комплекса.

В отношении локализации висфатина имеются данные как о его нахождении вне клетки, так и о его локализации внутри клетки — в цитоплазме и ядре [8]. В пользу внеклеточной локализации и функционирования висфатина как циркулирующего в крови и во внеклеточной жидкости цитокин-подобного фактора свидетельствуют данные об его обнаружении в кровотоке человека и мышей [3, 21]. При этом в ряде тканей, например в селезенке, висфатин в больших количествах присутствует в цитоплазме и ядре. Сходную картину наблюдали при проведении экспериментов с культурами дифференцированных 3Т3-L1-адипоцитов. Внутриклеточная локализация может быть обусловлена наличием у висфатина каких-то сигнальных функций внутри клетки или его деградацией во внутриклеточных компартментах после эндоцитоза висфатина или его функциональных комплексов с другими белками [21–23].

Сигнальные механизмы действия висфатина изучены недостаточно в первую очередь потому, что до сих пор не идентифицирован специфичный для него рецептор. Еще в 2005 году группой японских ученых было выдвинуто предположение, что вис-

фатин специфично взаимодействует с «чужим» рецептором и через него регулирует внутриклеточные сигнальные каскады. Роль такого рецептора отвели инсулиновому рецептору [3]. С этим предположением хорошо согласуются данные о том, что, активируя инсулиновый рецептор, висфатин запускает в клетке 3-фосфоинозитидный сигнальный каскад, основными компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3-киназа (ФИ-3-К) и зависимая от 3-фосфоинозитидов Акт-киназа, а также стимулирует активность ERK1/2-киназ, важнейших эффекторных звеньев каскада митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК) (см. рис. 1). Все перечисленные выше ферменты — ФИ-3-К, Акт-киназа и ERK1/2-киназы — являются мишенями для инсулина. Установлено, что вызываемая висфатином стимуляция ERK1/2-киназ, продемонстрированная в условиях *in vivo*, обуславливает активирующее влияние этого адипокина на процесс ангиогенеза [24]. В пользу участия инсулинового рецептора в механизмах действия висфатина свидетельствует и тот факт, что обработка висфатином остеобластов приводит к повышению уровня тирозинового фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора, что указывает на активацию этого рецептора [25]. Косвенно на взаимодействие висфатина с инсулиновым рецептором указывают данные о наличии у висфатина функциональных свойств, сходных с таковыми инсулина. Показано, что висфатин, подобно инсулину, стимулирует захват глюкозы жировой и мышечной тканями, а также подавляет высвобождение глюкозы гепатоцитами [3, 26].

Поскольку основной мишенью инсулина является Акт-киназа, которая фосфорилируется в ответ на стимуляцию инсулином 3-фосфоинозитидного пути, то изучение стимулирующего эффекта висфатина на активность этого фермента является важным функциональным тестом для идентификации эффекторных звеньев висфатиновой системы и для доказательства участия в ее функционировании инсулинового рецептора. Инкубация культуры мезангиальных клеток с висфатином уже через 5 мин приводит к повышению фосфорилирования Акт-киназы, и через 30 мин этот эффект достигает максимума. Применение малых РНК, которые инактивируют инсулиновый рецептор и выключают его из сигнальной трансдукции, блокирует стимулирующий эффект висфатина на Акт-киназу [27].

В пользу способности висфатина активировать 3-фосфоинозитидный путь и каскад МАПК свидетельствуют результаты изучения воздействия этого адипокина на культуру эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVEC) [28]. Висфатин повышает в этих клетках активность Акт-киназы и ERK1/2-ки-

наз. При этом имеются основания полагать, что стимулирующее влияние висфатина на ERK1/2-киназы может опосредоваться через активацию 3-фосфоинозитидного пути, поскольку ERK1/2 могут являться субстратом для фосфорилирования активированной формой Akt-киназы. Выявлено стимулирующее влияние висфатина на активность других компонентов каскада МАПК-киназы p38-МАПК и JNK, через посредство которых осуществляется регуляция экспрессии таких факторов воспаления, как интерлейкины-1 β и -6 и ФНО- α (см. рис. 1). Стимуляция висфатином активности Akt-киназы и ERK1/2-киназ повышает экспрессию генов, кодирующих фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор, снижает экспрессию тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 и TIMP-2. Результатом этого является усиление активности субстратов ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 — металлопротеиназ 2 и 9 типов. Повышение пролиферативной активности клеток и стимуляция процесса ангиогенеза, вызываемые висфатином, приводят к усилению формирования сосудов и повышению разветвленности сосудистой сети. Необходимо отметить, что специфичные ингибиторы 3-фосфоинозитидного пути полностью предотвращают стимулирующие эффекты висфатина на клеточный рост и ангиогенез [28].

Установлено также, что висфатин повышает выживаемость различных типов клеток, подавляя в них апоптотические процессы. Так, обработка висфатином эндотелиальных клеток активировала в них 3-фосфоинозитидный путь и стимулировала зависимость от Akt-киназы экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что способствовало ингибированию апоптоза и повышало выживаемость клеток [29]. Сходный эффект оказывают инсулин и его функциональный гомолог — инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Стимулирующий эффект висфатина на генную экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 осуществлялся с участием провоспалительного фактора NF- κ B. Висфатин также подавлял стресс-индуцированный апоптоз макрофагов, вызывая усиление стимулирующего влияния интерлейкина-6 на транскрипционный фактор STAT3 [30]. Наряду с этим висфатин подавлял активность каспаз-3 и -8, важнейших компонентов апоптотических путей, в макрофагах человека и предотвращал тем самым гибель этих клеток [31].

Нарушение активности висфатиновой системы является причиной различных патологий, включая заболевания, связанные с усилением процессов воспаления (ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительные заболевания кишечника, сепсис), болезни сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, атеросклероз), а также метаболические

и эндокринные заболевания, в том числе абдоминальное ожирение и сахарный диабет 2 типа [32–36]. Важно отметить, что в условиях ожирения и сахарного диабета 2 типа уровень висфатина в крови устойчиво повышен, причем степень этого повышения сильно варьируется в зависимости от продолжительности и тяжести метаболического расстройства, а также определяется полом и возрастом пациентов [15, 35–37]. Концентрация висфатина в крови также повышается у женщин с синдромом поликистозных яичников, который во многих случаях сопутствует сахарному диабету 2 типа и абдоминальному ожирению и характеризуется выраженной резистентностью к инсулину и лептину [37]. В связи с этим справедливым является предположение о том, что у пациентов с этими метаболическими расстройствами, развивается резистентность тканей к висфатину.

Принимая во внимание свойства висфатина как инсулиномиметика и его способность взаимодействовать с инсулиновым рецептором и запускать инсулиновые сигнальные каскады, отчетливо выраженная ассоциация инсулиновой и висфатиновой резистентности может свидетельствовать о том, что в основе снижения чувствительности тканей-мишеней к инсулину и висфатину лежат сходные механизмы. Среди них могут быть как нарушения функциональной активности инсулинового рецептора и сопряженных с ним белков-субстратов рецептора инсулина, так и усиление активности тирозинфосфатаз, которые дефосфорилируют активированный инсулиновый рецептор и его субстраты, прерывая тем самым инсулиновые сигнальные каскады [38, 39].

Несмотря на повышение уровня висфатина в кровотоке, его концентрация в спинномозговой жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников достоверно снижена. Это является следствием нарушения транспорта висфатина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в условиях периферической резистентности к висфатину [37]. Предполагается, что в транспорте висфатина через ГЭБ активную роль может играть его связывание со специфичными к висфатину рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга. Если признать, что висфатин связывается с инсулиновыми рецепторами и с их помощью транспортируется через ГЭБ, то нарушение такого транспорта может быть обусловлено периферической инсулиновой резистентностью, которая является характерной как для синдрома поликистозных яичников, так и для ассоциированных с ним метаболических расстройств. Эффект значительного снижения кон-

центрации инсулина и лептина в ЦНС, в первую очередь в гипоталамусе, в условиях отчетливо выраженной гиперинсулинемии и гиперлептинемии был показан нами у грызунов как с генетически обусловленным, так и с индуцированным диетой ожирением, что было следствием нарушения рецептор-опосредуемого транспорта инсулина и лептина через ГЭБ [40, 41].

Влияние висфатина на функции репродуктивной системы

Данные о влиянии висфатина на ГГГ-ось и репродуктивные функции относятся в основном к женской репродуктивной системе. Они указывают на то, что у человека и других млекопитающих висфатин является одним из ключевых регуляторов гормонального статуса ГГГ-оси, процессов фолликулогенеза и оогенеза [42–48]. Однако в последние годы появились свидетельства в пользу участия висфатина и в функционировании мужской репродуктивной системы [49–52].

Влияние висфатина на женскую репродуктивную систему

Висфатин выявлен во всех основных типах фолликулярных клеток яичников — в ооцитах, кумулюсных клетках, клетках теки и гранулезы [38]. Показано, что в первичной культуре клеток гранулезы человека и в малигнизированных гранулезных клетках (KGN-клетках) экспрессия гена, кодирующего висфатин, а также количество белка висфатина регулируется метформинном, широко применяемым антидиабетическим препаратом. Метформин является мощным стимулятором активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), важнейшего энергетического сенсора клетки, и активирует регулятор транскрипции — НАД-зависимый белок SIRT1 (сиртуин-1), наделенный активностью двух ферментов — деацетилазы и АДФ-рибозилтрансферазы [44]. Присущая висфатину активность фермента никотинамид-фосфорибозил-трансферазы обеспечивает ему способность активировать сигнальные каскады, регулируемые ИФР-1. Необходимо отметить, что ИФР-1 является одним из ключевых активаторов стероидогенеза и фолликулогенеза. Рекомбинантный висфатин человека, благодаря своей ферментативной активности, повышает ИФР-1-индуцированную секрецию стероидных гормонов и усиливает ростовую активность в культурах гранулезных клеток человека и KGN-клеток [44].

Недавно было показано, что при действии на первичную культуру гранулезных клеток, выделенных из яичников коров, рекомбинантный висфатин человека (10 нг/мл, 48 ч) усиливает в них стероидогенез,

на что указывает повышение высвобождения прогестерона и эстрадиола во внеклеточную среду [47]. Этот эффект был ассоциирован и в значительной степени обусловлен повышением генной экспрессии и количества стероидогенных белков — транспортного белка StAR, ответственного за перенос холестерина в митохондрии, и фермента 3β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, катализирующей синтез прогестерона из прегненолона. В гранулезных клетках висфатин также активирует ERK1/2-киназы, ответственные за усиление их пролиферативного потенциала. Эффекты висфатина на стероидогенез и ростовую активность гранулезных клеток имеют черты сходства с таковыми ИФР-1. На это указывает тот факт, что их обработка висфатином приводит к повышению тирозинового фосфорилирования рецептора ИФР-1, подобно тому, как это происходит при активации рецептора его лигандом — ИФР-1 [47]. Основываясь на этом, можно предположить, что активация рецептора ИФР-1 или гибридного рецептора, включающего одну цепь инсулинового рецептора и одну цепь рецептора ИФР-1, может быть одним из наиболее вероятных путей реализации сигнальных функций висфатина в яичниках. Важно отметить, что рецептор ИФР-1 структурно и функционально близок инсулиновому рецептору, потенциальному рецептору для висфатина, а активность зависимых от ИФР-1 сигнальных путей имеет много общих черт с таковыми, регулируемые инсулином.

Экспрессия гена, кодирующего висфатин, в первичной культуре клеток гранулезы человека увеличивается при обработке гонадотропинами с активностью ЛГ, в том числе хорионическим гонадотропином человека, а также простагландином E2. При этом фолликулостимулирующий гормон на экспрессию висфатина практически не влияет [42]. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем висфатина в фолликулярной жидкости и качеством и количеством ооцитов (коэффициент корреляции $r = 0,891$). Это может указывать на важную роль висфатина в контроле фолликулогенеза и отбора качественных ооцитов, и должно учитываться при оценке фертильности женщины и во вспомогательных репродуктивных технологиях. Важно отметить, что в яичниках висфатин усиливает экспрессию гена, кодирующего циклооксигеназу 2 типа (COX-2), которая контролирует продукцию простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов, регулирующих и модулирующих процессы воспаления. Таким образом, висфатин является одним из ключевых регуляторов воспалительных процессов в яичниках [42].

При изучении воздействия висфатина на грызунов во время суперовуляции было обнаружено, что

он улучшает компетентность ооцитов к стимулирующему воздействию гонадотропинов и нормализует фертильность у стареющих самок мышей. Наряду с этим висфатин усиливал экспрессию гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, что обуславливает восстанавливающее действие висфатина на ангиогенез в яичниках стареющих животных. Обработанные висфатином стареющие мыши имели значительно большее потомство, чем животные без такой обработки. В этой связи следует отметить, что экспрессия мРНК, кодирующей висфатин, в яичниках стареющих мышей была существенно снижена в сравнении с молодыми половозрелыми животными. Полученные данные указывают на важную, если не определяющую, роль висфатина в сохранении функциональной активности яичников и в поддержании нормального качества ооцитов в процессе старения [43].

Помимо яичников мишенью висфатина являются гонадотрофы гипофиза, на что указывают данные об обнаружении мРНК-транскриптов и белка висфатина в гонадотрофах, а также эксперименты, проведенные на культуре L β T2-клеток, сходных с гонадотрофами, и на первичной культуре клеток гипофиза самок мышей [48]. Инкубация L β T2-клеток (24 ч) с висфатином, взятым в концентрациях 0,01; 0,1; 1 и 10 нг/мл, приводила к дозозависимому снижению продукции ЛГ этими клетками. Уже через 5 и 10 мин после обработки L β T2-клеток висфатином (1 нг/мл) отмечали значительное повышение фосфорилирования α 2-субъединицы АМФК, которое сохранялось на протяжении 60 мин. Таким образом, висфатин, воздействуя на гонадотрофы гипофиза, контролирует продукцию ими ЛГ и тем самым влияет на зависимые от ЛГ функции женской репродуктивной системы [48].

Значительные успехи в оценке роли висфатина в контроле функций яичников были достигнуты при изучении его влияния на стероидогенез и фолликулогенез у птиц. Это обусловлено тем, что яичники птиц являются наиболее подходящей моделью для изучения регуляторных эффектов адипокинов как на метаболические процессы, так и на функции репродуктивной системы [53]. Следует, однако, отметить, что эффекты висфатина на ГГГ-ось характеризуются видовой специфичностью, вследствие чего экстраполировать данные, полученные при изучении птиц, на человека нужно с большой осторожностью.

В клетках теки и гранулезы преовуляторных фолликулов кур были выявлены как мРНК-транскрипты, так и белок висфатин. Экспрессия гена, кодирующего висфатин, в клетках гранулезы была выше, чем в клетках теки, причем в процессе фол-

ликулогенеза содержание мРНК-транскриптов для висфатина в клетках гранулезы не менялось, в то время как в тека-клетках экспрессия гена, кодирующего висфатин, снижалась [46]. Парадоксально, но количество белка висфатина было выше в тека-клетках, чем в клетках гранулезы, и существенно не менялось на различных стадиях развития фолликулов. Уровень висфатина в плазме крови у взрослых кур был достоверно выше, чем у половозрелых птиц и слабо коррелировал с уровнем висфатина в яичниках. Это свидетельствует о том, что фактором, определяющим концентрацию висфатина в яичниках, является эффективность его транспорта через гематоовариальный барьер, как это показано для транспорта висфатина из периферического кровотока в ЦНС через ГЭБ [37].

Обработка клеток гранулезы, выделенных из яичников кур, с помощью рекомбинантного висфатина человека (100 нг/мл, 48 ч) снижала базальную и стимулированную ИФР-1 секрецию прогестерона. В основе этого было ослабление стероидогенеза в клетках гранулезы вследствие снижения количества стероидогенных белков — транспортного белка StAR и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы [46]. В этой связи следует отметить, что воздействие висфатина на фолликулы человека и млекопитающих приводит к противоположному результату, о чем упоминалось выше [44, 47].

Различия в механизмах и результатах действия висфатина в яичниках птиц и млекопитающих выявлены и при его воздействии на пролиферативную активность фолликулярных клеток, в регуляции которой важную роль играет каскад МАПК. При воздействии на клетки гранулезы яичников кур висфатин снижал базальную и стимулированную ИФР-1 активность ERK1/2-киназ, чем было обусловлено отсутствие его стимулирующего эффекта на ростовую активность этих клеток. Этот эффект был противоположным таковому при действии висфатина на гранулезные клетки человека и млекопитающих [47]. Подавление ферментативной активности висфатина с помощью FK866, специфического ингибитора никотинамид-фосфорибозил-трансферазы, предотвращало ингибирующий эффект висфатина как на стероидогенез, так и на активность МАПК-каскада [46].

Исследование содержания висфатина в спинномозговой жидкости показало, что он способен преодолевать ГЭБ и влиять на функции ЦНС. Введение 3 мкг висфатина в аркуатные ядра гипоталамуса крыс усиливало потребление пищи через 1, 2 и 24 ч после инъекции. Гиперфагия была ассоциирована со снижением функциональной активности гипоталамических нейронов, продуцирующих про-

пиомеланокортин, прекурсор анорексигенных меланокортиновых пептидов, а также со снижением концентрации дофамина в гипоталамусе и среднем мозге [54]. Поскольку меланокортиновые пептиды не только влияют на энергетический обмен, но и стимулируют активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин, то подавление их продукции висфатином может являться одним из молекулярных механизмов подавления активности ГГГ-оси. Снижение уровня дофамина также способно вносить свой вклад в ослабление репродуктивных функций, поскольку дофаминовая система гипоталамуса и среднего мозга вовлечена в регуляцию синтеза и секреции гонадолиберина.

Введение висфатина курам, так же как у млекопитающих, повышало аппетит, что указывает на выраженный орексигенный потенциал висфатина [55]. Недавно было показано, что интрацеребральное введение 40 и 400 нг висфатина курам вызывало изменение соотношения активности гипоталамических нейронов, экспрессирующих про-опиомеланокортин, предшественник анорексигенных меланокортиновых пептидов, и нейронов, экспрессирующих орексигенные нейропептид Y и агути-подобный пептид. Изменение соотношения орексигенных и анорексигенных факторов, как можно полагать, является основным механизмом усиления аппетита под действием висфатина и в значительной степени определяет регуляторное влияние висфатина на активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин [56]. Таким образом, некоторые эффекты висфатина при его центральном введении птицам и млекопитающим являются сходными и направлены как на усиление аппетита, так и на подавление активности ГГГ-оси.

Влияние висфатина на мужскую репродуктивную систему

Мишенью висфатина может быть и мужская репродуктивная система, но экспериментальные и клинические доказательства этого немногочисленны. Информация о центральных механизмах действия висфатина у самцов крыс ограничена его эффектами на гипоталамические нейроны, ответственные за контроль глюкозного гомеостаза и чувствительность к инсулину [57]. Показано, что висфатин в гипоталамических нейронах самцов крыс осуществляет свои регуляторные эффекты в основном через 3-фосфоинозитидные пути, и в этом отношении обладает значительным сходством с лептином, важнейшим регулятором ГГГ-оси. Основываясь на этом, можно предположить, что висфатин прямо или косвенно влияет на активность гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин.

В пользу этого предположения свидетельствуют данные об его способности контролировать продукцию ЛГ гонадотрофами. Однако в этом случае нельзя исключить непосредственного воздействия висфатина на продуцирующие ЛГ гонадотрофы гипофиза, тем более что в гонадотрофах выявлен высокий уровень экспрессии гена, кодирующего висфатин. Обнаружено, что в условиях *in vitro* висфатин стимулирует активность АМФК в культуре клеток LβT2, функционально сходных с гонадотрофами гипофиза [48]. Эти данные указывают на то, что в передней доле гипофиза висфатин может выполнять функции ауто- и паракринного регулятора.

Доказанной является способность висфатина влиять на функциональную активность семенников и регулировать в них процессы стероидогенеза и сперматогенеза. Висфатин экспрессируется в клетках Лейдига, сперматоцитах и сперматозоидах [51, 52]. Содержание висфатина в незрелых сперматозоидах существенно выше, чем в зрелых сперматозоидах, содержащихся в эякуляте. С этим хорошо коррелирует повышение концентрации окисленного никотинамид-адениндинуклеотида (НАД⁺) в незрелых сперматозоидах [52]. Как известно, висфатин, наделенный активностью никотинамид-фосфорибозил-трансферазы, катализирует образование НАД⁺ в клетках-мишенях. Следует отметить, что НАД⁺ является субстратом для ферментов семейства дегидрогеназ, которые катализируют ключевые стадии стероидогенеза, в том числе синтез тестостерона клетками Лейдига. В связи с этим не удивительно, что висфатин повышает продукцию тестостерона изолированными клетками Лейдига, причем его максимальный эффект достигается в концентрации 10⁻⁶ М. Показано, что ингибитор Raf-1-киназы, вышележащего компонента MAPK-каскада, подавляет стимулирующий эффект висфатина на стероидогенез в клетках Лейдига, в то время как ингибиторы протеинкиназ A и C в этом отношении мало эффективны [58]. Поскольку Raf-1-киназа является одной из основных мишеней для инсулина и ИФР-1, то полученные данные подтверждают гипотезу о возможности активации висфатином инсулинового или гибридного (инсулин/ИФР-1) рецептора [3, 5, 59].

В условиях сахарного диабета и метаболического синдрома содержание висфатина в семенниках существенно меняется, что может быть одной из причин нарушений стероидогенеза и сперматогенеза при этих метаболических расстройствах. Так показано, что в семенниках крыс с сахарным диабетом, индуцированным аллоксаном, экспрессия висфатина снижается, что положительно коррелирует со снижением продукции тестостерона [51].

Экспрессия висфатина выявлена в семенниках петушков, причем в пубертатном периоде она существенно выше, чем в препубертатном периоде. В препубертатном периоде мРНК-транскрипты висфатина идентифицированы в клетках Лейдига и Сертоли и в миоидных клетках, являющих частью гематотестикулярного барьера, в пубертатном периоде — в клетках Лейдига и Сертоли, в первичных и вторичных сперматоцитах и в сперматиде [49]. С помощью иммунохимических методов висфатин был идентифицирован в семенной жидкости и в экстрактах спермы петушков, причем по мере полового созревания уровень висфатина в семенной жидкости возрастал. Интересен тот факт, что концентрация висфатина в плазме крови взрослых петушков в 28 раз превосходила таковую у неполовозрелых особей. При этом заметной корреляции между онтогенетическими изменениями уровня висфатина в крови в сравнении с таковыми в семенной жидкости и семенниках выявлено не было [49].

Обнаружение экспрессии висфатина в семенниках указывает на возможность его синтеза в них *de novo*. Однако соотношение пула висфатина, который поступает в семенники через гематотестикулярный барьер, и пула висфатина, синтезируемого в семенниках, в настоящее не определено. В то же время существенно более высокий уровень висфатина в семенной жидкости в сравнении с таковым в кровотоке может указывать на высокую интенсивность его синтеза тестикулярными клетками [50]. Основываясь на приведенных выше фактах, можно сделать вывод о том, что висфатин вовлечен в регуляцию сперматогенеза и стероидогенеза, и функционирует в семенниках как ауто- и паракринный фактор, контролирующей функциональную активность тестикулярных и генеративных клеток.

Заключение

Полученные к настоящему времени данные неоспоримо свидетельствуют об участии висфатина в регуляции функций гипоталамических, гипофизарных и периферических звеньев ГГГ-оси, но при этом не отвечают на целый ряд вопросов, касающихся механизмов и мишеней действия висфатина. При обсуждении молекулярных механизмов действия висфатина остро встает вопрос о существовании специфического к нему рецептора, или висфатин взаимодействует с инсулиновым, ИФР-1 или гибридным (инсулин/ИФР-1) рецептором, что в большей степени подтверждается экспериментальными данными. В этом случае висфатин можно рассматривать, как еще один компонент в триаде инсулин-ИФР-1-лептин, играющей исключительно важную роль в контроле всех основных

звеньев ГГГ-оси, причем функции висфатина при регуляции сигнальных путей, активируемых этой триадой, скорее модулирующие, чем регулирующие. Воздействие висфатина на различные звенья ГГГ-оси не является однонаправленным и по своему «знаку» сильно зависит от функционального и метаболического статуса организма. Это во многом обусловлено тем, что висфатин сочетает в себе сразу две функции, в определенной степени противоположные друг другу. С одной стороны, он действует подобно инсулину и ИФР-1 и положительно влияет на активность компонентов ГГГ-оси и репродуктивную систему. С другой стороны, через ERK1/2-зависимые пути висфатин может усиливать экспрессию факторов воспаления [60, 61] (см. рис. 1) тем самым подавляя репродуктивные функции. Наряду с другими адипокинами, висфатин является еще одним и, как можно полагать, весьма важным связующим звеном между энергетическим гомеостазом организма и функциональным состоянием его репродуктивной системы, звеном, чьи механизмы и инструменты настройки по-прежнему остаются мало изученными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального 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. Roumaud P, Martin LJ. Roles of Leptin, Adiponectin and Resistin in the Transcriptional Regulation of Steroidogenic Genes Contributing to Decreased Leydig Cells Function in Obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;24(1):25–45.
2. Shpakov AO Ryzhov JuR, Bakhtyukov AA et al. The Regulation of the Male Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Testosterone Production by Adipokines (Chapter 2). *Advances in Testosterone Action* (Ed. by M. Estrada). Intech Open Access Publisher, Rijeka, Croatia. 2018;25–57.
3. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science.* 2005;307(5708):426–430.
4. Chang YH, Chang DM, Lin KC et al. Visfatin in Overweight/Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):515–527.
5. Dahl TB, Holm S, Aukrust P et al. Visfatin/NAMPT: A Multifaceted Molecule with Diverse Roles in Physiology and Pathophysiology. *Ann Rev Nutr.* 2012;32:229–243.

6. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic Organization of the Gene Coding for Human Pre-B-Cell Colony Enhancing Factor and Expression in Human Fetal Membranes. *J Mol Endocrinol*. 2001;26(2):107–117.
7. Bae SK, Kim SR, Kim JG et al. Hypoxic Induction of Human Visfatin Gene Is Directly Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1. *FEBS Lett*. 2006;580(17):4105–4113.
8. Sun Z, Lei H, Zhang Z. Pre-B Cell Colony Enhancing Factor (PBEF), A Cytokine with Multiple Physiological Functions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(5):433–442.
9. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al. Hormonal Regulation of the Novel Adipocytokine Visfatin in 3T3-L1 Adipocytes. *J Endocrinol*. 2005;185(3):R1–R8.
10. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin Expression is Hormonally Regulated by Metabolic and Sex Hormones in 3T3-L1 Pre-Adipocytes and Adipocytes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(4):490–497.
11. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N et al. Visfatin in Adipocytes Is Upregulated by Hypoxia Through HIF1 α -Dependent Mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(3):875–882.
12. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis: Possible Role in Inflammation and Plaque Destabilization. *Circulation*. 2007;115(8):972–980.
13. Hector J, Schwarzloh B, Goehring J et al. TNF- α Alters Visfatin and Adiponectin Levels in Human Fat. *Horm Metab Res*. 2007;39(4):250–255.
14. Chu CH, Lee JK, Wang MC et al. Change of Visfatin, C-Reactive Protein Concentrations, and Insulin Sensitivity in Patients with Hyperthyroidism. *Metabolism*. 2008;57(10):1380–1383.
15. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008;15(18):1851–1862.
16. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and Its Role in Obesity Development. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):120–124.
17. Takahashi R, Nakamura S, Yoshida T et al. Crystallization of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*. 2007;63(Pt 5):375–377.
18. Marletta AS, Massarotti A, Orsomando G et al. Crystal Structure of Human Nicotinic acid Phosphoribosyltransferase. *FEBS Open Bio*. 2015;5:419–428.
19. Wang T, Zhang X, Bheda P et al. Structure of Nampt/PBEF/Visfatin, A Mammalian NAD⁺ Biosynthetic Enzyme. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(7):661–662.
20. Kang GB, Bae MH, Kim MK et al. Crystal Structure of Rattus Norvegicus Visfatin/PBEF/Nampt in Complex with an FK866-Based Inhibitor. *Mol Cells*. 2009;27(6):667–671.
21. Revollo JR, Körner A, Mills KF et al. Nampt/PBEF/Visfatin Regulates Insulin Secretion in Beta Cells As a Systemic NAD Biosynthetic Enzyme. *Cell Metab*. 2007;6(5):363–375.
22. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth Phase-Dependent Changes in the Subcellular Localization of Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. *FEBS Lett*. 2003;544(1–3):74–78.
23. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A et al. Visfatin Is Released from 3T3-L1 Adipocytes via a Non-Classical Pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(2):194–201.
24. Kim SR, Bae SK, Choi KS et al. Visfatin Promotes Angiogenesis by Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(1):150–156.
25. Xie H, Tang SY, Luo XH et al. Insulin-Like Effects of Visfatin on Human Osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(3):201–210.
26. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A New Adipokine. *Science*. 2005;307(5708):366–367.
27. Song HK, Lee MH, Kim BK et al. Visfatin: A New Player in Mesangial Cell Physiology and Diabetic Nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(5):F1485–F1494.
28. Adya R, Tan BK, Punn A et al. Visfatin Induces Human Endothelial VEGF and MMP-2/9 Production via MAPK and PI3K/Akt Signaling Pathways: Novel Insights into Visfatin-Induced Angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):356–365.
29. Kim SR, Bae YH, Bae SK et al. Visfatin Enhances ICAM-1 and VCAM-1 Expression through ROS-Dependent NF- κ B Activation in Endothelial Cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783(5):886–895.
30. Li Y, Zhang Y, Dorweiler B et al. Extracellular Nampt Promotes Macrophage Survival via a Nonenzymatic Interleukin-6/STAT3 Signaling Mechanism. *J Biol Chem*. 2008;283(50):34833–34843.
31. Jia SH, Li Y, Parodo J et al. Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor Inhibits Neutrophil Apoptosis in Experimental Inflammation and Clinical Sepsis. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1318–1327.
32. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP et al. Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor As a Potential Novel Biomarker in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):361–370.
33. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C et al. Crucial Role of Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Matrix Degradation and Prostaglandin E2 Synthesis in Chondrocytes: Possible Influence on Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1399–1409.
34. Zhong M, Tan HW, Gong HP et al. Increased Serum Visfatin in Patients with Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):878–884.
35. Kosygina AV, Vasyukova OV. New Evidence for the Pathogenesis of Obesity: Adipokines Are Adipose Tissue Hormone. *Problemy ehndokrinologii=Endocrinology problems*. 2009;55(1):44–50. In Russian [Косыгина А. В., Васюкова О. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(1):44–50].
36. Kosygina AV, Sosunov VV, Peterkova VA et al. Expression of the Adiponectin Gene (ADIPOQ) in the Subcutaneous and Visceral Fatty Tissues and the Serum Adiponectin Level in Children. *Problemy ehndokrinologii=Endocrinology problems*. 2010;56(6):3–8. In Russian [Косыгина А. В., Сосунов В. В., Петеркова В. А. и др. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(6):3–8].
37. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M et al. Adipokines in Human Reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(1):11–24.
38. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain Signaling Systems in the Type 2 Diabetes and Metabolic

Syndrome: Promising Target to Treat and Prevent These Diseases. *Future Sci OA*. 2015;1(3):FSO25.

39. Sorokoumov VN, Shpakov AO. Protein Phosphotyrosine Phosphatase 1B: Structure, Function, Role in the Development of Metabolic Disorders and Their Correction by the Enzyme Inhibitors. *Zhurnal ehvolyucionnoj biohimii i fiziologii=Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2017;53(4):259–270. In Russian [Сорокоумов В. Н., Шпаков А. О. Протеин-фосфотирозинфосфатаза 1B: структура, функции, роль в развитии метаболических расстройств и их коррекция с помощью ингибиторов фермента. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017;53(4):230–240].

40. Romanova IV, Derkach KV, Mikhrina AL et al. The Leptin, Dopamine and Serotonin Receptors in Hypothalamic POMC-Neurons of Normal and Obese Rodents. *Neurochem Res*. 2018;43(4):821–837.

41. Derkach K, Zakharova I, Zorina I et al. The Evidence of Metabolic-Improving Effect of Metformin in Ay/a Mice with Genetically-Induced Melanocortin Obesity and the Contribution of Hypothalamic Mechanisms to This Effect. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213779.

42. Shen CJ, Tsai EM, Lee JN et al. The Concentrations of Visfatin in the Follicular Fluids of Women Undergoing Controlled Ovarian Stimulation are Correlated to the Number of Oocytes Retrieved. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1844–1850.

43. Choi KH, Joo BS, Sun ST et al. Administration of Visfatin During Superovulation Improves Developmental Competency of Oocytes and Fertility Potential in Aged Female Mice. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1234–1241.

44. 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.

45. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M et al. Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:232454.

46. Diot M, Reverchon M, Ramé C et al. Expression and Effect of NAMPT (Visfatin) on Progesterone Secretion in Hen Granulosa Cells. *Reproduction*. 2015;150(1):53–63.

47. Reverchon M, Rame C, Bunel A et al. VISFATIN (NAMPT) Improves In Vitro IGF1-Induced Steroidogenesis and IGF1 Receptor Signaling Through SIRT1 in Bovine Granulosa Cells. *Biol Reprod*. 2016;94(3):54.

48. Maillard V, Elis S, Desmarchais A et al. Visfatin and Resistin in Gonadotroph Cells: Expression, Regulation of LH Secretion and Signalling Pathways. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(12):2479–2495.

49. Ocon-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR et al. NAMPT (Visfatin) in the Chicken Testis: Influence of Sexual Maturation on Cellular Localization, Plasma Levels and Gene and Protein Expression. *Reproduction*. 2010;139(1):217–226.

50. 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.

51. Gurusubramanian G, Roy VK. Expression of Visfatin in Alloxan-Induced Diabetic Rat Testis. *Acta Histochem*. 2014;116(8):1462–1468.

52. Riammer S, Garten A, Schaab M et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Production in Human Spermatozoa Is Influenced by Maturation Stage. *Andrology*. 2016;4(6):1045–1053.

53. Mellouk N, Ramé C, Barbe A et al. Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4579734.

54. Brunetti L, Recinella L, Di Nisio C et al. Effects of Visfatin/PBEF/NAMPT on Feeding Behaviour and Hypothalamic Neuromodulators in the Rat. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(2):295–302.

55. Cline M, Nandar W, Prall BC et al. Central Visfatin Causes Orexigenic Effects in Chicks. *Behav Brain Res*. 2008;186(2):293–297.

56. Li Z, Liu X, Zhang P et al. Comparative Transcriptome Analysis of Hypothalamus-Regulated Feed Intake Induced by Exogenous Visfatin in Chicks. *BMC Genomics*. 2018;19(1):249.

57. Kim DS, Kang S, Moon NR et al. Central Visfatin Potentiates Glucose-Stimulated Insulin Secretion and β -Cell Mass Without Increasing Serum Visfatin Levels in Diabetic Rats. *Cytokine*. 2014;6 (2):159–166.

58. Hameed W, Yousaf I, Latif R et al. Effect of Visfatin on Testicular Steroidogenesis in Purified Leydig Cells. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012;24(3–4):62–64.

59. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N et al. Human Visfatin Expression: Relationship to Insulin Sensitivity, Intramyocellular Lipids, and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):666–672.

60. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, Resistin and Visfatin: The Missing Link Between Endocrine Metabolic Disorders and Immunity. *Eur J Med Res*. 2013;18:12.

61. Wu MH, Tsai CH, Huang YL et al. Visfatin Promotes IL-6 and TNF- α Production in Human Synovial Fibroblasts by Repressing miR-199a-5p Through ERK, p38 and JNK Signaling Pathways. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1). pii:E190.

Информация об авторах:

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейробиологии, ИЭФБ РАН.

Author information:

Shpakov Alexander O., Dr. Sc., Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology and Biochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Мельничникова О. С., Семенов А. П., Панов А. В.,
Сироткина О. В., Назарова И. А., Карпенко М. А., Вавилова Т. В.

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

Контактная информация:

Мельничникова Ольга Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: olga4403@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.02.2019 и принята к печати 15.04.2019.

Резюме

Актуальность. Несмотря на применение инвазивных технологий и возможности современной фармакотерапии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), у пациентов сохраняются риски осложнений заболевания. Среди больных с ИБС выделяется особая группа — лица, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). Показано, что случившийся ранее ИМ повышает в дальнейшем риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. В ходе проведения клинического исследования по применению комбинации антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем при монотерапии аспирином. Однако отмечалось увеличение частоты больших кровотечений, что являлось значимым ограничением использования комбинированной терапии, в связи с чем представляется актуальным выявление пациентов с ИБС и высоким тромботическим риском для индивидуализации терапии. В данном исследовании была проведена оценка активности образования тромбина с помощью интегрального метода оценки системы гемостаза — теста генерации тромбина (ТГТ) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе. **Цель.** Исследовать активность тромбообразования с помощью ТГТ у больных ИБС с предшествующим ИМ. **Материалы и методы.** Обследовано 59 пациентов с диагнозом стабильная ИБС, госпитализированных для плановой реваскуляризации миокарда. Пациенты были разделены на подгруппы: 28 пациентов с ИМ в анамнезе (группа 1), 31 пациент без ИМ (группа 2). Группу контроля составили 31 человек без клинических проявлений атеросклеротического поражения коронарных сосудов (группа 3). Для исследования генерации тромбина у всех обследуемых был выполнен ТГТ по методу калибруемой автоматической тромбограммы (Thrombinoscope BV, Maastricht, Нидерланды). На основании кривых генерации тромбина были получены следующие параметры: LT (время инициации свертывания, мин); Peakthr (пиковая концентрация тромбина, нМоль); ttPeak (время достижения пика, мин); ETP (эндогенный тромбоновый потенциал, площадь под кривой генерации тромбина); VI (скорость образования тромбина, нМоль/мин). **Результаты.** Обнаружено достоверное увеличение количества и скорости образования тромбина в группе 1 по сравнению с группой 2 и группой 3: Peakthr (304,09 [279,97–353,91] нМоль против 283,38 [209,07–313,54] и 258,86 [211,28–299,50] нМоль соответственно ($p < 0,01$)), VI (131,78 [111,98–158,38] нМоль/мин против 100,64 [56,33–122,19] и 77,96 [62,45–122,54] нМоль/мин соответственно ($p < 0,001$)). В тоже время у пациентов без ИМ в анамнезе наблюдается замедление временных показателей ТГТ — LT и ttPeak по сравнению с группой 1 и 3 ($p < 0,05$). Обнаружена достоверная положительная связь между ETP и уровнем общего холестерина ($r = 0,35$; $p = 0,01$), ЛПНП ($r = 0,32$; $p = 0,02$) в общей группе пациентов с ИБС. **Заключение.** У больных ИБС, перенесших ИМ, с помощью ТГТ имеет место увеличение количества и скорости образования тромбина, что определяет перспективность применения теста для оценки тромботического риска с целью выделения лиц, которым показано усиление антитромботической терапии.

Ключевые слова: тромбин, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тест генерации тромбина.

Для цитирования: Мельничникова О.С., Семенов А.П., Панов А.В. и соавт. Исследование генерации тромбина у больных со стабильной ишемической болезнью с предшествующим инфарктом миокарда. *Трансляционная медицина*. 2019; 6(2):37–45.

////////////////////////////////////

EVALUATION OF THROMBIN GENERATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH A PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

Melnichnikova O. S., Semenov A. P., Panov A. V., Sirotkina O. V., Nazarova I. A., Karpenko M. A., Vavilova T. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Melnichnikova Olga S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: olga4403@gmail.com

Received 15 February 2019; accepted
15 April 2019.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. Despite invasive technologies and the advancement of modern pharmacotherapy in the treatment of coronary artery disease (CAD), patients still have risks of complications. There is a special group of patients with CAD with a prior myocardial infarction (MI). As demonstrated, a prior MI increases risk of recurring cardiovascular events. Thus, there was a decrease in the frequency of such events to a greater extent than that with aspirin monotherapy in the clinical study on combined antiplatelet and anticoagulant therapy in this group. By contrast, there was an increase in the frequency of large bleeding, which is a significant limitation of the combined therapy. Therefore, it is relevant to identify subjects with CAD and high thrombotic risk for individualization of therapy. In this study, the activity of thrombin formation was assessed with help of an integral hemostasis assessment method — a thrombin generation test (TGT) in patients with CAD regarding the presence or absence of MI in anamnesis. **Objective.** Investigation of the thrombogenic activity with the help of TGT in patients with CAD with a prior MI. **Materials and methods.** A total of 59 patients with a diagnosis of stable CAD hospitalized for myocardial revascularization were examined. Of these, 28 patients who had a history of MI (group 1), and 31 patients without previous MI (group 2). The control group consisted of 31 people without clinical manifestations of atherosclerosis. In vitro thrombin generation in platelet-poor plasma was measured by means of the calibrated automated thrombogram method (Thromboscope BV, Maastricht, the Netherlands). Four parameters were derived from the thrombin generation curves: LT (lag time — initiation phase of coagulation, min), Peakthr (peak thrombin concentration, nmol), ttPeak (time to peak concentration, min), ETP (endogenous thrombin potential — area under the thrombin generation curve), and VI (velocity index of thrombin generation, nmol/min). **Results.** A significant increase in TGT parameters was revealed in Group 1 compared to Group 2 and control group: the peak height of thrombin (304.09 [279.97–353.91] nmol vs 283.38 [209.07–313, 54] and 258.86 [211.28–299.50] nmol, respectively ($p < 0.01$)) and the VI thrombin (131.78 [111.98–158.38] nmol/min vs 100.64 [56.33–122.19] and 77.96 [62.45–122,54,] nmol/min, respectively, ($p < 0.001$)). There was a significant positive correlation between ETP and total cholesterol level ($r = 0.35$, $p = 0.01$), LDL ($r = 0.32$, $p = 0.02$) in the general group of patients with CAD. **Conclusion.** In patients with CAD and prior MI, a higher quantity and rate of thrombin formation were found by TGT, determining the test perspectivity for assessment of thrombotic risk in order to isolate subjects with an indication for more strong antithrombotic therapy.

Key words: thrombin, ischemic heart disease, myocardial infarction, thrombin generation test.

For citation: Melnichnikova OS, Semenov AP, Panov AV et al. Evaluation of Thrombin Generation in Patients with Stable Coronary Artery Disease with a Prior Myocardial Infarction. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019; 6(2):37–45. (In Russ.)

Список сокращений:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОХ — общий холестерин; ТГТ — тест генерации тромбина; ЕТР — endogenous thrombin potential (эндогенный тромбиновый потенциал); LT — lag time (время инициации свертывания); Peakthr — Peak thrombin (пиковая концентрация тромбина); ttPeak — time to peak (время достижения пиковой концентрации тромбина); VI — velocity index (скорость образования тромбина).

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой глобальную проблему для здравоохранения во всем мире, будучи одной из ведущих причин заболеваемости и смертности [1]. Лечение ИБС преследует две цели: устранение симптомов, предупреждение инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Медикаментозная терапия стабильной ИБС включает препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз (антиагреганты, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы) и дополняется хирургической реваскуляризацией миокарда. Основными методами инвазивного лечения ИБС являются коронарное шунтирование и чрескожные коронарные вмешательства, которые позволяют в значительной степени уменьшить, либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром.

Несмотря на возможности современной комплексной терапии ИБС, у пациентов сохраняются риски осложнений заболевания, включая фатальные — так называемый остаточный, «резидуальный» риск. Среди его возможных патогенетических механизмов рассматриваются липидные нарушения (остаточный «холестериновый» риск), агрессивный воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке (АБ) (остаточный «воспалительный» риск), высокая активность тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза (остаточный «тромботический» риск). Последними достижениями в лечении ИБС, построенными на понимании патогенеза «резидуального» риска, явилось использование моноклональных антител (ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, ингибиторы ИЛ-1b) и предложение использования комбинированной антитромботической терапии — совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов.

Указанные практики требуют дальнейшего клинического подтверждения и совершенствования инструментальных и клинико-лабораторных маркеров для правильного выбора соответствующего вида терапии.

Особой группой пациентов с ИБС являются пациенты, перенесшие ИМ, который значительно повышает риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. Показано, что ИМ активизирует адренергический путь симпатической нервной системы и гемопоз в костном мозге. Это приводит к увеличению лейкоцитарной инфильтрации в очаг уже существующей атеросклеротической бляшки и повышает сердечно-сосудистый риск [2]. Улучшение прогноза больных ИБС, в том числе перенесших ИМ, можно достигнуть посредством усиления антитромботической терапии. Такой подход был успешно реализован в ходе проведения рандомизированного клинического исследования COMPASS. Комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки (так называемая «сосудистая доза») с аспирином 100 мг однократно позволила снизить частоту сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем монотерапия аспирином [3]. Однако комбинация антиагреганта с антикоагулянтом приводила к увеличению частоты больших кровотечений, хотя и без значимого возрастания жизнеугрожающих или фатальных геморрагий. Именно риски кровотечения могут стать основным ограничением для активного внедрения комбинированной терапии при стабильной ИБС. С этих позиций представляется актуальным совершенствование технологий выделения лиц с неблагоприятным или быстро прогрессирующим течением атеросклеротического поражения коронарных артерий и высоким резидуальным тромботическим риском для индивидуализации терапии. Поскольку к такой группе (относятся?) лица с ИМ в анамнезе, в данном исследовании была проведена оценка активности тромбинообразования с помощью ТГТ у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ранее ИМ.

Материалы и методы*Группы исследования*

Всего было обследовано 59 пациентов с диагнозом стабильная ИБС (43 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 35 до 81 года, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для плановой реваскуляризации миокарда. Основная группа пациентов была разделена по наличию или отсутствию ИМ в анамнезе на следующие подгруппы: 28 пациентов (22 мужчин, 6 женщин) в возрасте от 35 до 78 лет перенесли ранее ИМ (группа 1) и 31 пациент с ИБС (22 мужчин, 9 женщин) от 43 до 69 лет с ИБС без ИМ (группа 2). В контрольную группу вошли 31 человек (17 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 23 до 61 года без клинических проявлений атеросклероза (группа 3).

Пациенты были обследованы непосредственно перед вмешательством, все они получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрел в стандартной или нагрузочной дозировке). Все пациенты имели низкий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED менее 3 баллов).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Лабораторные методы

Материалом для исследования были плазма и сыворотка крови от пациентов с ИБС и людей без клинических проявлений атеросклероза.

Обследование пациентов с ИБС включало общеклинические методы исследования, биохимический анализ, в том числе липидограмму, исследование параметров коагулограммы, а также исследование функциональной активности тромбоцитов с помощью индуцированной импедансной агрегатометрии.

Во всех группах исследования был выполнен ТГТ. Принцип метода заключается в детекции скорости и количества образующейся флюорогенной молекулы в результате расщепления тромбином субстрата (Thrombinoscope BV, Нидерланды) с использованием прибора Fluoroskan Ascent® (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

На кривой генерации тромбина рассчитывались показатели, представленные на рисунке 1. Скорость образования тромбина (VI, нМоль/мин) рассчитывали по формуле [4]:

$$VI \text{ (velocity index) тромбина} = \text{Peakthr} / (\text{ttPeak} - \text{Lag time}).$$

Для оценки функциональной активности тромбоцитов использовался метод индуцированной импедансной агрегатометрии на анализаторе Chronolog 700 («CHRONO LOG», США). В качестве индукторов агрегации были использованы: арахидоновая кислота (0,5 мкмоль/л), АДФ в (5 и 10 мкмоль/л), коллаген (2 мкг/мл).

Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 21.0). Количественные данные описывали с помощью медианы, 25 и 75 перцентиля $Me [Q_1 - Q_3]$. Анализ качественных данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, либо точным критерием Фишера. Для сравнения двух независимых переменных использовали тест Манна-Уитни, при количестве групп больше двух — критерий Краскала-Уолиса. Для изучения связи между количественными переменными использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате оценки основных факторов сердечно-сосудистого риска в группах пациентов с ИБС,

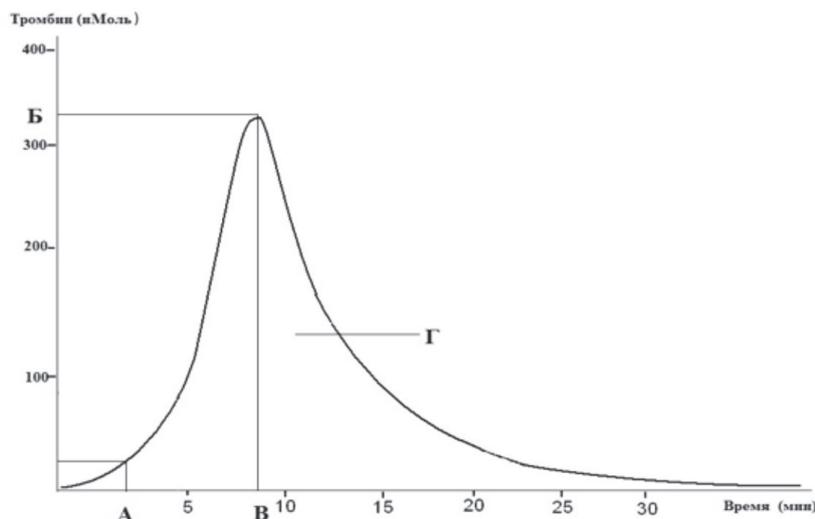


Рис. 1. Кривая генерации тромбина и измеряемые параметры:

a — время инициации свертывания, мин (Lag time/LT); b — пиковая концентрация тромбина, нМоль (Peak thrombin/Peakthr); c — время достижения пиковой концентрации тромбина, мин (Time to peak/ttPeak); d — площадь под кривой, эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль/мин (ETP)

сформированных в зависимости от ИМ в анамнезе, не было обнаружено достоверных различий (табл. 1).

Сравнение результатов исследования ТГТ у пациентов с ИБС и в группе контроля показало, что пациенты с наличием в анамнезе ИМ имеют достоверное повышение количественных и укорочение временных показателей. Тромбиновый потенциал (ЕТР) в группе с ИМ в анамнезе составил 1767,00 [1554,50–1819,50], что значимо выше по сравнению с группой контроля — 1486,00 [1414,00–1784,25], ($p < 0,05$). Также в группе пациентов с предшествующим ИМ значение Peakthg достоверно выше по сравнению с группой без ИМ и с группой без клинических проявлений атеросклероза: 304,09 [279,97–353,91] нМоль против 283,38 [209,07–313,54] нМоль и 258,86 [211,28–299,50]

нМоль соответственно ($p < 0,01$). Обнаружено достоверное удлинение временных показателей LT и ttPeak у пациентов без ИМ в анамнезе по сравнению с пациентами с ИМ и группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 2).

Расчетный показатель скорости образования тромбина в группе ИБС с ИМ был существенно выше по сравнению с группой без ИМ и с группой без клинических проявлений атеросклероза: 131,78 [111,98–158,38] нМоль/мин против 100,64 [56,33–122,19] нМоль/мин и 77,96 [62,45–122,54] нМоль/мин, соответственно, ($p < 0,001$) (рис. 2).

В результате оценки функциональной активности тромбоцитов отмечено угнетение активности тромбоцитов в ответ на введение всех индукторов. Показатели индуцированной импедансной агре-

Таблица 1 . Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

Факторы риска	Пациенты с ИБС с ИМ (n = 28)	Пациенты с ИБС без ИМ (n = 31)
Возраст, лет Me [Q ₁ –Q ₃]	63,0 [56,0–71,0]	59,5 [57,0–63,0]
Общ. холестерин, ммоль/л Me [Q ₁ –Q ₃]	4,3 [3,8–5,3]	4,5 [3,9–5,0]
Сахарный диабет, % (n)	32,1(9)	38,7(12)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₁ –Q ₃]	28,8 [25,1–32,4]	29,0 [27,7–33,3]
Соотношение по полу М /Ж, n	22 /6	22/9
Артериальная гипертензия, % (n)	89,2 (25)	80,6 (25)
Курение, % (n)	64,3 (18)	74,2 (23)

Таблица 2. Показатели теста генерации тромбина у пациентов с ИБС в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Показатели	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 31)	Группа 3 (n = 31)	p
LT, мин	2,33 [2,30–2,67]	2,76 [2,55–3,20]	2,43 [2,00–2,76]	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЕТР, нМоль\мин	1767,00 [1554,50–1819,50]	1717,50 [1538,00–1945,75]	1486,00 [1414,00–1784,25]	$p_{1-2} < 0,05$
Peak, нМоль	304,09 [279,97–353,91]	283,38 [209,07–313,54]	258,86 [211,28–299,50]	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
ttPeak, мин	5,00 [4,50–5,17]	6,00 [5,00–7,20]	5,33 [4,80–6,50]	$p_{2-3} < 0,01$

Примечания: группа 1 — пациенты с ИБС и ИМ; группа 2 — пациенты с ИБС без ИМ; группа 3 — группа контроля.

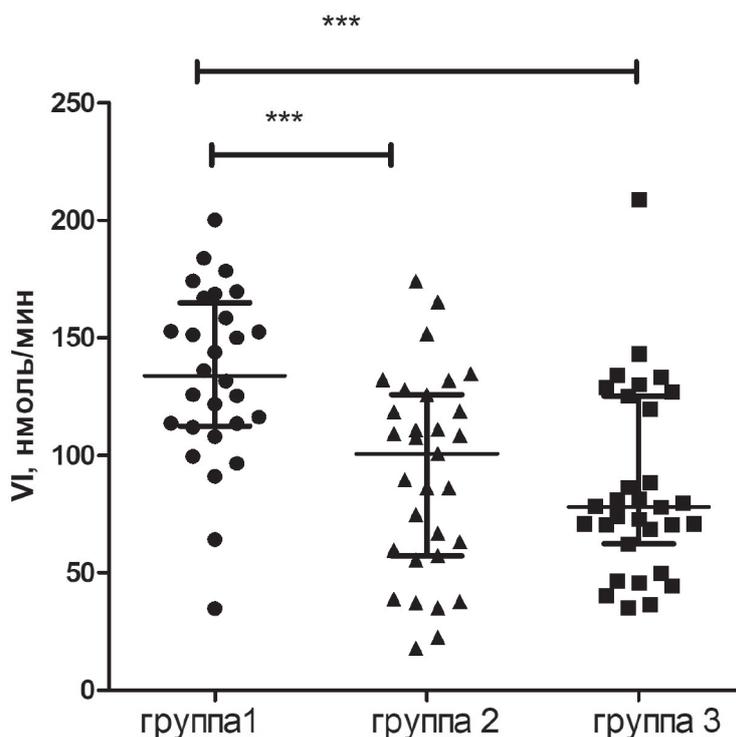


Рис. 2. Скорость образования тромбина (VI тромбина) у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе:

диапазонами показана медиана и 75/25 перцентиль; *** — достоверные различия при $p < 0,001$; группа 1 — пациенты с ИБС и ИМ; группа 2 — пациенты с ИБС без ИМ; группа 3 — группа контроля

гатометрии не отличались достоверно в исследованных группах. Среднее значение электрического сопротивления, измеренного на проводниках агрегометра при введении индукторов АДФ и арахидоновой кислоты, равнялось нулю, что говорит о полном подавлении активности тромбоцитов в ответ на прием антиагрегантов. Реакция на коллаген также была снижена и достоверно не отличалась у пациентов с и без ИМ в анамнезе (3,0 [2,0–6,5] Ом против 5,0 [2,5–8,5] Ом, $p > 0,05$).

По данным корреляционного анализа обнаружена достоверная положительная слабая связь ЕТР с концентрацией общего холестерина (ОХ) ($r = 0,35$; $p = 0,01$) и липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) ($r = 0,32$; $p = 0,02$) в общей группе пациентов с ИБС (рис. 3, а и 3, б соответственно).

Обсуждение

Современные представления о патогенезе атеротромбоза, который остается главной причиной летальности пациентов с ИБС, указывают на тесную взаимосвязь образования атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза на ее поверхности. Комбинированное применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов является стандартным подходом стартового лечения острых форм ИБС. Попытки применения

такого сочетания у пациентов со стабильными формами ИБС, при отсутствии особых показаний (фибрилляции предсердий, наличия клапанных протезов), сопровождались несопоставимым с потенциальной пользой ростом числа значимых, в том числе фатальных, кровотечений. Лишь в 2017 году было успешно завершено исследование, посвященное применению прямого ингибитора фактора Ха в «сосудистой дозе» совместно с аспирином у пациентов со стабильной ИБС и заболеваниями периферических артерий, в котором участники были рандомизированы в 3 группы лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в дополнение к приему аспирина 100 мг один раз в сутки, только ривароксабан 5 мг два раза в сутки либо только аспирин 100 мг один раз в сутки. Группа комбинированной терапии показала существенное снижение ишемических событий и смертности с компромиссным увеличением случаев тяжелых кровотечений. Чистая клиническая польза по соотношению сосудистые события/инсульт/ИМ/смертельное кровотечение/симптоматическое кровотечение в критический орган составила 4,7 % против 5,9 % в группе принимавших только аспирин, $p < 0,001$ [3]. Результаты этого исследования подтвердили гипотезу о значимом влиянии прокоагулянтных изменений системы гемостаза

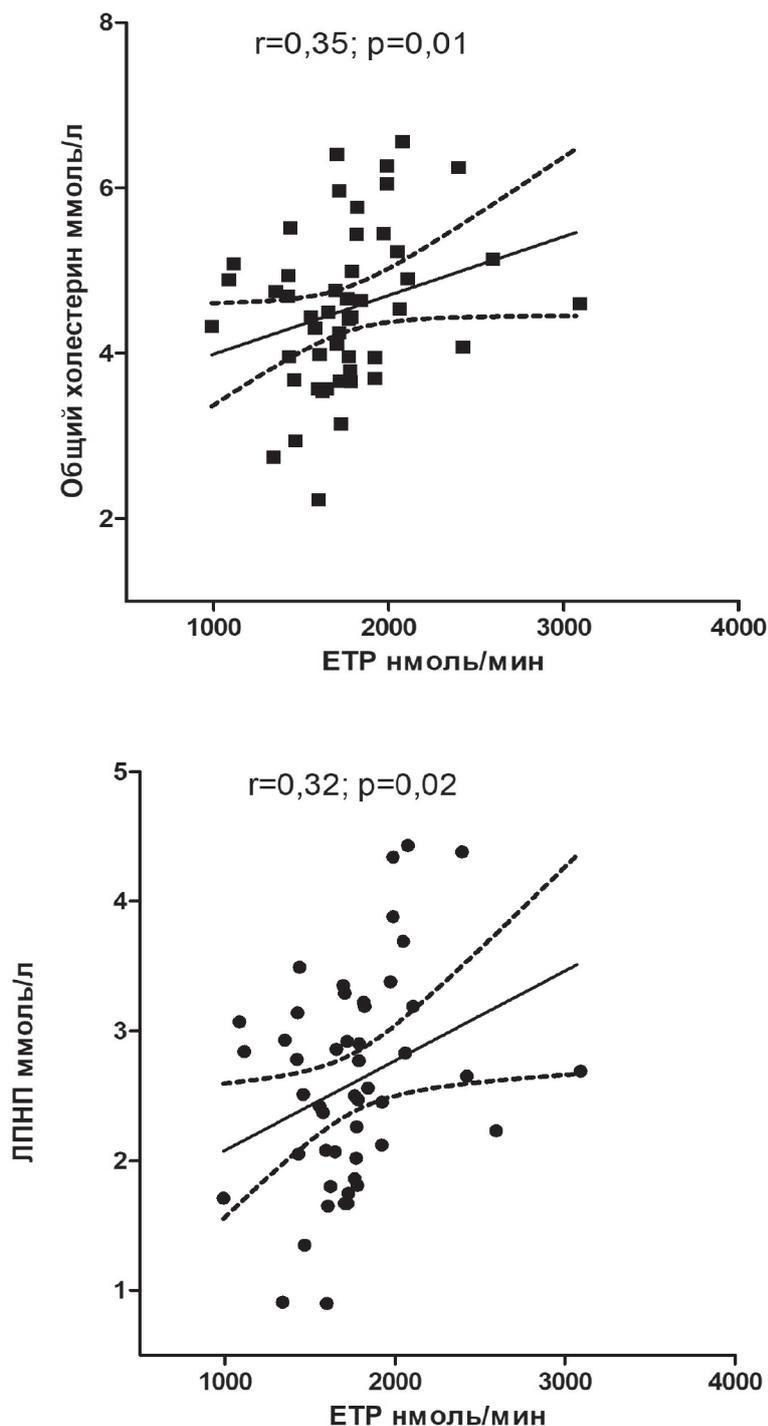


Рис. 3. Корреляционные связи между эндогенным тромбиновым потенциалом (ETP) в исследовании ТГТ и концентрацией общего холестерина (а) и липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) (б) у пациентов с ИБС

при атеротромбозе и возможности коррекции этого состояния у больных со стабильным течением атеросклероза коронарных и периферических артерий. В то же время очевидное и прогнозируемое повышение риска кровотечений при комбинированном применении аспирина и антикоагулянта актуализирует задачу выделения лиц, которым

предлагаемая инновационная технология особенно необходима, и позволит принести наибольшую пользу, несмотря на потенциальные риски осложнений. Кроме обсуждаемых в настоящее время клинико-инструментальных характеристик пациентов, перспективным представляется дополнительная оценка активности плазменного звена ге-

мостаза, которая может оказаться полезной в принятии решения об инициации комбинированной терапии.

В нашем исследовании мы проанализировали результаты ТГТ у пациентов ИБС, перенесших ранее ИМ, которые, по данным литературы, имеют повышенный риск повторных сердечно-сосудистых событий, причем не только в зоне так называемой «инфаркт-связанной» артерии [2]. В работе авторов во главе с Borissoff отмечена «J-образная зависимость» между ЕТР и течением ИБС, описанная ранее как тромбиновый парадокс. Самые низкие значения ЕТР соответствовали средней степени стеноза коронарных артерий, умеренно повышенные — начальному этапу формирования АБ, а высокие значения тромбинового потенциала ассоциированы с тяжелым поражением коронарного русла [5]. Показано, что безрецидивная выживаемость у лиц с самым низким значением ЕТР была намного ниже, чем у пациентов с самым высоким уровнем ЕТР ($p = 0,004$) [6]. В другом исследовании было продемонстрировано, что у пациентов, перенесших в течении предшествующих 6 месяцев ИМ, низкие значения ЕТР и высокие уровни D-димера являются прогностически значимыми в оценке риска повторных сосудистых событий [7]. Отмечено, что у пожилых людей только нормализованное отношение Peakthr достоверно связано с сердечно-сосудистыми событиями [8]. При исследовании ТГТ у пациентов с тромбозом стента обнаружено увлечение генерации тромбина и снижение чувствительности к активированному протеину С по сравнению с пациентами без тромбоза стента. Авторы предполагают, что значимый вклад в формирование состояния гиперкоагуляции вносит контактная активация свертывающей системы и ослабление антикоагулянтной системы протеина С [9]. Ранее в наших работах подобное угнетение системы протеина С было обнаружено у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [10]. Кроме того, у пациентов с ИБС установлена достоверная связь между повышением ЕТР и повторной реваскуляризацией миокарда [11].

Учитывая значимую роль активации прокоагулянтного потенциала в прогрессировании и дестабилизации АБ, мы проанализировали связь показателей ТГТ с параметрами липидограммы и маркерами воспаления. В результате была обнаружена положительная связь между ЕТР и концентрацией ОХ, ЛПНП в общей группе больных ИБС. При изучении факторов риска развития ИБС Olivieri с соавторами показали, что Apo C-III является независимым прогностическим маркером развития этого

заболевания и он достоверно связан с увлечением уровня ЕТР и Peakthr [12]. Так, в исследовании ТГТ у 448 здоровых лиц было показано, что увеличение уровня ЕТР достоверно коррелирует с повышением концентрации триглицеридов, ОХ и ЛПНП в сыворотке крови [13].

В настоящем исследовании наблюдалось парадоксальное увлечение временных показателей у пациентов с ИБС, не имевших в анамнезе ИМ. LT у них составляло 2,76 (2,55–3,20) мин, что достоверно выше по сравнению со значениями этого показателя у пациентов с ИМ в анамнезе и группы без атеросклероза — 2,33 (2,30–2,67) мин и 2,43 (2,00–2,76) мин соответственно. Это наблюдение было отмечено ранее в наших работах и в исследованиях других авторов [14, 15]. Предположительно, этот эффект возникает в результате компенсаторной активации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который является естественным антикоагулянтом и предупреждает повышенную генерацию тромбина [7, 15]. Таким образом, по данным литературных источников, имеется тенденция к увлечению генерации тромбина у пациентов с ИБС, но эти эффекты невелики и результаты научных исследований зачастую являются противоречивыми.

Заключение

В нашем исследовании выявлена активация генерации тромбина у пациентов с ИБС и ИМ в анамнезе, что подтверждает представления об особом тромботическом риске у данной категории больных, определяющем высокий общий «резидуальный» риск. Сложность в изучении вклада генерации тромбина в атерогенез и многофакторность самого этого процесса требуют дальнейшего накопления информации на основе развернутых исследований с включением большего количества пациентов. Принимая во внимание важную роль тромбоцитов в генерации тромбина и их хорошо известное участие в атеротромбозе, перспективно изучение ТГТ в богатой тромбоцитами плазме. Установленные особенности ТГТ у пациентов с перенесенным ИМ, которые представляют собой когорту больных крайне высокого риска, позволяют предполагать перспективность применения рассматриваемого теста в рамках риск-стратификации больных ИБС для принятия решения о применении комбинированной антитромботической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603.
2. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded “Cardiovascular Continuum”. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1091–1103.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–30.
4. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*. 2016;62(5):699–707.
5. Borissoff JI, Joosen IA, Versteyle MO et al. Accelerated in Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(12):1201–1210.
6. Schneider JG, Isermann B, Kleber ME et al. Inverse Association of the Endogenous Thrombin Potential (ETP) with Cardiovascular Death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):139–144.
7. Smid M, Dielis AW, Winkens M et al. Thrombin Generation in Patients with a First Acute Myocardial Infarction. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):450–456.
8. Loeffen R, Winckers K, Ford I et al. Associations Between Thrombin Generation and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Results from the PROSPER Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):982–988.
9. Loeffen R, Godschalk TC, van Oerle R et al. The Hypercoagulable Profile of Patients with Stent Thrombosis. *Heart*. 2015;101(14):1126–1132.
10. Yudina VA, Melnichnikova OS, Chernyh SG et al. Thrombin Generation Assay in Patients with Coronary Artery Disease Having Indications for Coronary Stenting. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina=Preventive and clinical medicine*. 2018;1(66):44–49. In Russian [Юдина В. А., Мельничникова О. С., Черных С. Г. и др. Тест генерации тромбина у больных стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих показания к стентированию коронарных артерий. Профилактическая и клиническая медицина. 2018;1(66):44–49].
11. Napalkova OS, Emanuel VL, Karpenko MA et al. Thrombin Generation Test in Risk Assessment for Reoperation of Myocardium Revascularization. *Tromboz, gemostaz i reologiya=Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016;1(65):65–71. In Russian [Напалкова О. С., Эмануэль В. Л., Карпенко М. А. и др. Тест генерации тромбина в оценке риска повторной операции ревааскуляризации миокарда. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016;1(65):65–71].
12. Olivieri O, Martinelli N, Girelli D et al. Apolipoprotein C-III predicts Cardiovascular Mortality in Severe Coronary Artery Disease and Is Associated with an Enhanced Plasma Thrombin Generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):463–471.
13. Kim JA, Kim JE, Song SH et al. Influence of Blood Lipids on Global Coagulation Test Results. *Ann Lab Med*. 2015;35(1):15–21.
14. Napalkova OS, Lapina VM, Vavilova TV et al. Thrombin Generation Test in Diagnosis of Hypercoagulability in Patients with Atherosclerosis. *Medicinskij Alfavit=Medical alphabet*. 2016;4(23 (286)):29–33. In Russian [Напалкова О. С., Лапина В. М., Лапин С. В. и др. Тест генерации тромбина в диагностике гиперкоагуляции у пациентов с атеросклерозом. Медицинский Алфавит. 2016;4(23 (286)):29–33].
15. Winckers K, Siegerink B, Duckers C et al. Increased Tissue Factor Pathway Inhibitor Activity is Associated with Myocardial Infarction in Young Women: Results from the RATIO Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2243–2250.

Информация об авторах:

Мельничникова Ольга Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ клинической ангиологии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович, заведующий кардиологическим отделением № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панов Алексей Владимирович, д.м.н., заведующий НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Назарова Ирина Алексеевна, ординатор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпенко Михаил Алексеевич, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-лечебной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Melnichnikova Olga S., PhD, Senior Scientist Researcher, Scientific Research Laboratory of Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre;

Semenov Andrey P., No. 7 Heart Disease Department Head, Almazov National Medical Research Centre;

Panov Alex V., MD, PhD, Dr. Sc., Head of Research for Coronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., Dr. Sc., Professor, Laboratory Medicine and Genetic Department, Almazov National Medical Research Centre;

Nazarova Irina A., Laboratory Medicine and Genetic Department Resident, Almazov National Medical Research Centre

Karpenko Michael A., MD, PhD, Dr. Sc., Deputy Scientific and Clinical Director, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Laboratory Medicine and Genetic Department Head, Almazov National Medical Research Centre.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Плисс М. Г.^{1,2}, Кузьменко Н. В.^{1,2}, Цырлин В. 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:

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

Статья поступила в редакцию 01.03.2019
и принята к печати 14.04.2019.

Резюме

Цель исследования — на модели вазоренальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) изучить динамику компонентов спектра variability сердечного ритма (ВСР) в зависимости от стабильности гипертензии, развившейся после стенозирования почечной артерии. Эксперименты были поставлены на самцах стока Wistar. В ходе экспериментов проводилась регистрация на бодрствующих животных систолического артериального давления (САД), межсистолического интервала (МСИ), анализ спектра ВСР. Через 1–3 недели после клипирования почечной артерии подъем САД наблюдался у 21 из 33 крыс. Однако к 8 неделе наблюдений уровень САД нормализовался у 11 животных. Анализ исследуемых параметров животных, у которых после наложения зажима на почечную артерию был зарегистрирован неустойчивый подъем САД, показал уменьшение высокочастотного компонента (ВЧ) спектра ВСР при повышении САД. Нормализация САД происходила в течение 1–5 недель и сопровождалась восстановлением ВЧ и увеличением длины МСИ. Был сделан вывод, что при унилатеральной ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, что противодействует подъему артериального давления и способствует нормализации его уровня.

Ключевые слова: вазоренальная гипертензия, систолическое артериальное давление, variability сердечного ритма.

Для цитирования: *Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Цырлин В.А. Возможные механизмы нормализации уровня артериального давления при унилатеральной вазоренальной гипертензии. Трансляционная медицина. 2019; 6(2):46–55.*

POSSIBLE MECHANISMS FOR NORMALIZATION OF THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE WITH UNILATERAL VASORENAL HYPERTENSION

Pliss M. G.^{1,2}, Kuzmenko N. V.^{1,2}, 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 Nataliya V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko Str., 15 b, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: kuzmenko@niekf.ru

Received 01 March 2019; accepted 14 April 2019.

Abstract

The purpose of the study is on the model of vasorenal hypertension (2 kidney, 1 clamp) to study the dynamics of heart rate variability (HRV) spectrum components depending on stability of hypertension, developed after renal artery clamping. Experiments were put on Wistar male rats. During experiments in awake animals conducted registration systolic blood pressure (SBP), beat-to-beat interval (RR), spectral analysis of HRV. 1–3 weeks after the clipping of the renal artery, an elevation of MAP was observed in 21 of 33 rats. However, by week 8 of observations, the level of SBP was normalized in 11 animals. Analysis of the parameters studied in animals in which, after applying a clamp to the renal artery, an unstable elevation in the SBP was registered, showed a decrease in the high-frequency component (HF) of the HRV spectrum with an increase in the SBP. Normalization of SBP occurred within 1–5 weeks and was accompanied by restoration of HF and an increase in the length of RR. It was concluded that with unilateral ischemia of the kidneys, including mechanisms that positively affect the tone of the vagus, which counteracts the rise in blood pressure and promotes the normalization of its level, are activated.

Key words: vasorenal hypertension, systolic blood pressure, heart rate variability.

For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. Possible Mechanisms for Normalization of the Level of Arterial Pressure with Unilateral Vasorenal Hypertension. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019; 6(2):46–55. (In Russ.)

Список сокращений: АД — артериальное давление; ВСР — вариабельность сердечного ритма; ВЧ — высокочастотная часть спектра; МСИ — межсистоличный интервал; НЧ — низкочастотная часть спектра; САД — систолическое артериальное давление.

Введение

Атеросклеротическое поражение почечных артерий занимает второе место по распространенности после коронарных артерий и встречается у 5 % больных с артериальной гипертензией [1]. Установлено, что часто данная патология протекает бессимптомно и не сопровождается существенным повышением артериального давления (АД) [2]. Также в экспериментах на мышах в модели вазоре-

нальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) с использованием телеметрического метода регистрации параметров гемодинамики исследователи наблюдали значительное повышение уровня АД в течение недели после наложения зажима на почечную артерию, в последующие 4 недели АД имело тенденцию к постепенному понижению [3].

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ишемии почки лежит в основе развития реноваскулярной гипертензии. Однако установлено, что при стенозировании почечной артерии активируются также механизмы, противодействующие повышению АД. Это нейрогенные механизмы, основным из которых является барорецепторный рефлекс [4], а также различные вазодилаторные субстанции,

выделяющиеся в ответ на ишемию, рост АД или гиперволемию: натрийуретический пептид (предсердный и мозговой) [5], ангиотензин -(1-7) [6], аденозин [7], простагландины [8]. Известно, что некоторые из этих веществ, помимо прямого вазодилаторного действия на стенку сосуда, оказывают положительное влияние на барорецепторную чувствительность, повышают тонус вагуса, а также увеличивают вариабельность сердечного ритма [9–13]. Так установлено, что натрийуретический пептид, выделяющийся из кардиомиоцитов в ответ на повышение АД и активацию ренин-ангиотензиновой системы [5], обладает кардиопротективным действием и усиливает тонус вагуса [9, 10]. Другие исследования показали, что ангиотензин-(1-7), образующийся в результате деградации ангиотензина II, увеличивает парасимпатические модуляции вариабельности сердечного ритма и усиливает барорецепторный рефлекс [11, 12]. Также установлено, что аденозин, секреция которого возрастает при ишемии, может повышать тонус вагуса [13]. Положительное влияние на барорецепторный рефлекс выявлено для простагландинов [14, 15].

Анализ вариабельности сердечного ритма позволяет косвенно оценить симпатические и парасимпатические влияния на работу сердца [16]. Цель нашего исследования на модели вазоренальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) — изучить динамику компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зависимости от стабильности гипертензии, развившейся после стенозирования почечной артерии.

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Эксперименты были поставлены на 41 лабораторной конвенциональной крысе-самце стока Wistar массой 250–300 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде в стандартных лабораторных условиях. Протокол исследований был согласован с Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Контролем служила группа ложно оперированных крыс. Опытная группа включала 33 крысы, контрольная — 8 животных.

В ходе экспериментов проводилась регистрация на хвосте бодрствующих животных систолического артериального давления (САД), межсистолического интервала (МСИ). Регистрировались исходные показатели, и затем после клипирования почечной

артерии (или ложнооперативного вмешательства) каждую неделю в течение 8 недель проходила регистрация исследуемых параметров.

По результатам 8 недель наблюдений за динамикой вазоренальной гипертензии клипированные крысы были разделены на три группы (в зависимости от уровня САД):

1) крысы с развившейся устойчивой вазоренальной гипертензией;

2) крысы без гипертензии (в течение всего периода наблюдений уровень САД оставался в норме);

3) крысы с неустойчивой гипертензией (наблюдались эпизоды гипертензии, но к 8-й недели наблюдений уровень САД нормализовался).

Отдельно подробно исследовались характеристики МСИ при первом зафиксированном подъеме САД (в 1 и 3 группах) и их изменения при нормализации САД (3 группа) или при сохранении устойчивой гипертензии (1 группа).

Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию у всех крыс состояние клипированной почки оценивалось с помощью пальпации.

Модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Исследование вазоренальной гипертензии проводилось на модели «2 почки, 1 зажим». Операция проводилась по стандартной методике [17]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) 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 (Kent Scientific Corporation), оставляющий просвет артерии диаметром 0,30 мм. Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Ложно-оперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики

Параметры гемодинамики регистрировались на бодрствующих крысах, зафиксированных в restrainer, с использованием компьютерной программы Chart на NIBP-системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd), включающей ML125 NIBP-контроллер, MLT125R-датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет неинвазивно регистри-

ровать САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ variability ритма.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart проводился спектральный анализ ВСР. Для анализа брались участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [16], проводился расчет в $ms^2/Гц$ 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

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 и Excel 2010.

Нормальность распределения выборок устанавливалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения две неза-

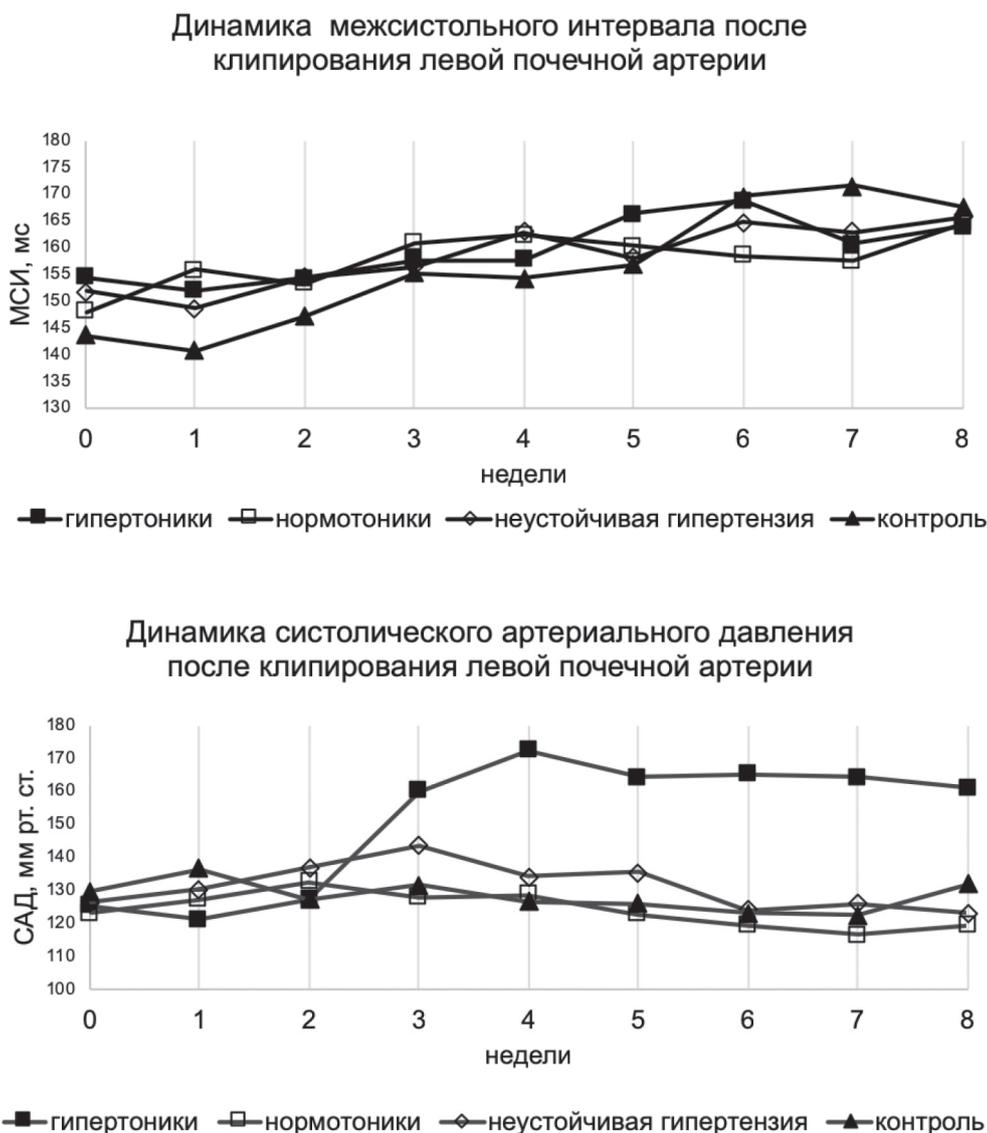


Рис. 1. Динамика систолического артериального давления и межсистолического интервала после клипирования левой почечной артерии

Данные представлены в виде медиан: n (животные с гипертензией) = 10; n (животные, у которых гипертензия не развивалась) = 11; n (животные, у которых развилась неустойчивая гипертензия) = 12; n (контрольная группа) = 8; *p < 0,05 относительно контрольной группы

зависимые группы сравнивались с помощью *t*-теста Стьюдента для независимых выборок, две зависимые группы сравнивались с помощью *t*-теста Стьюдента для зависимых выборок. Результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего». При распределении, отличном от нормального, две независимые группы сравнивались с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, две зависимые группы с помощью *W*-критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Животные контрольной и опытных групп существенно не отличались по величине исходных параметров гемодинамики и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (рис. 1, 2). Крысы, у которых после стенозирования почечной артерии развивалась устойчивая гипертензия, не отличались по исходным параметрам гемодинамики и компонентам спектра вариабельности МСИ от животных, у которых устойчивая гипертензия не развивалась (рис. 1, 2).

Через 1–4 недели после наложения зажима на почечную артерию у 21 из 33 крыс наблюдался подъем САД (в среднем до 153,5 мм рт. ст.). В последующем у 10 крыс развилась устойчивая вазоренальная гипертензия и к 8-й недели наблюдения уровень САД у этих животных составил 161 (150; 181) мм рт. ст., а длина МСИ — 164 (158; 169) мс (см. рис. 1). У 11 животных после первоначального подъема (первоначальный подъем САД происходил у 3 крыс через 1 неделю, у 5 крыс — через 2 недели, у 2 крыс — через 3 недели, у 1 крысы — через 4 недели после клипирования почечной артерии), уровень САД оставался повышенным 1–5 недель, затем САД падало до исходной величины, и к 8-й недели наблюдений уровень САД у этих крыс был 123 (118; 134) мм рт. ст., длина МСИ — 166 (158; 176) мс (см. рис. 1). У крыс с неустойчивой гипертензией подъем САД сопровождался уменьшением ВЧ и увеличением НЧ/ВЧ-компонента спектра ВСР (по сравнению с исходной величиной); при нормализации САД наблюдалось увеличение длины МСИ и восстановление ВЧ-компонента, НЧ/ВЧ-компонент оставался выше исходного уровня (табл. 1). В противоположность, у животных, у которых впоследствии развивалась устойчивая гипертензия, при первоначальном подъеме САД не наблюдалось существенных изменений компонентов спектра ВСР, однако дальнейшее развитие гипертензии сопровождалось значительным увели-

чением НЧ/ВЧ (по сравнению с исходным значением) (см. табл. 1). В группе крыс, у которых после наложения зажима на почечную артерию не отмечалось эпизодов подъема САД, через 8 недель после клипирования уровень САД был существенно ниже, чем в контроле — 119 (108; 126) мм рт. ст. по сравнению с 132 (127; 134) мм рт. ст., $p < 0,05$ (см. рис. 1). К 8-й неделе наблюдений животные всех групп имели сходную длину и вариабельность МСИ (рис. 1, 2).

У всех клипированных животных через 1–2 недели после наложения зажима на почечную артерию наблюдалась тенденция к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ-компонентов спектра ВСР по сравнению с контролем (см. рис. 2). Так, через 2 недели после клипирования почечной артерии у клипированных крыс с гипертензией НЧ-компонент был 48 ± 21 мс²/Гц, у клипированных крыс без гипертензии — 38 ± 9 мс²/Гц, а у контрольных животных — 14 ± 2 мс²/Гц ($p < 0,05$). В дальнейшем животные контрольной и опытных групп существенно не различались по величине компонентов спектра ВСР. Исключением было значительное ($p < 0,05$) снижение ВЧ-компонента до 107 ± 5 мс²/Гц по сравнению с контролем (148 ± 9 мс²/Гц) через 7 недель после клипирования почечной артерии в группе крыс, у которых наложения зажима не вызывало подъема САД (см. рис. 2).

Пальпация ишемизированной почки не выявила значительных изменений ее размеров у животных ни одной из групп.

Обсуждение

В модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим», использованной в наших экспериментах, имеет место наличие компенсаторных механизмов, противодействующих развитию гипертензии [18]. Итогом этого является то, что после наложения зажима на одну из почечных артерий стабильная вазоренальная гипертензия развивалась только у 10 из 33 клипированных крыс. В других работах с моделью «2 почки, 1 зажим» при использовании калиброванного зажима авторы обычно сообщают о том, что из всех клипированных животных отбирали тех, у которых уровень САД был выше 150 мм рт. ст., не называя процентный выход гипертензивных животных [17].

Известно, что развитие гипертензии сопряжено с изменением симпато-вагальных влияний на работу сердца, что вызывает изменения в компонентах спектра ВСР. Клинические исследования показали, что у пациентов со стабильной артериальной гипертензией наблюдается уменьшение спектра ВСР (как низко- так и высокочастотного компонентов)

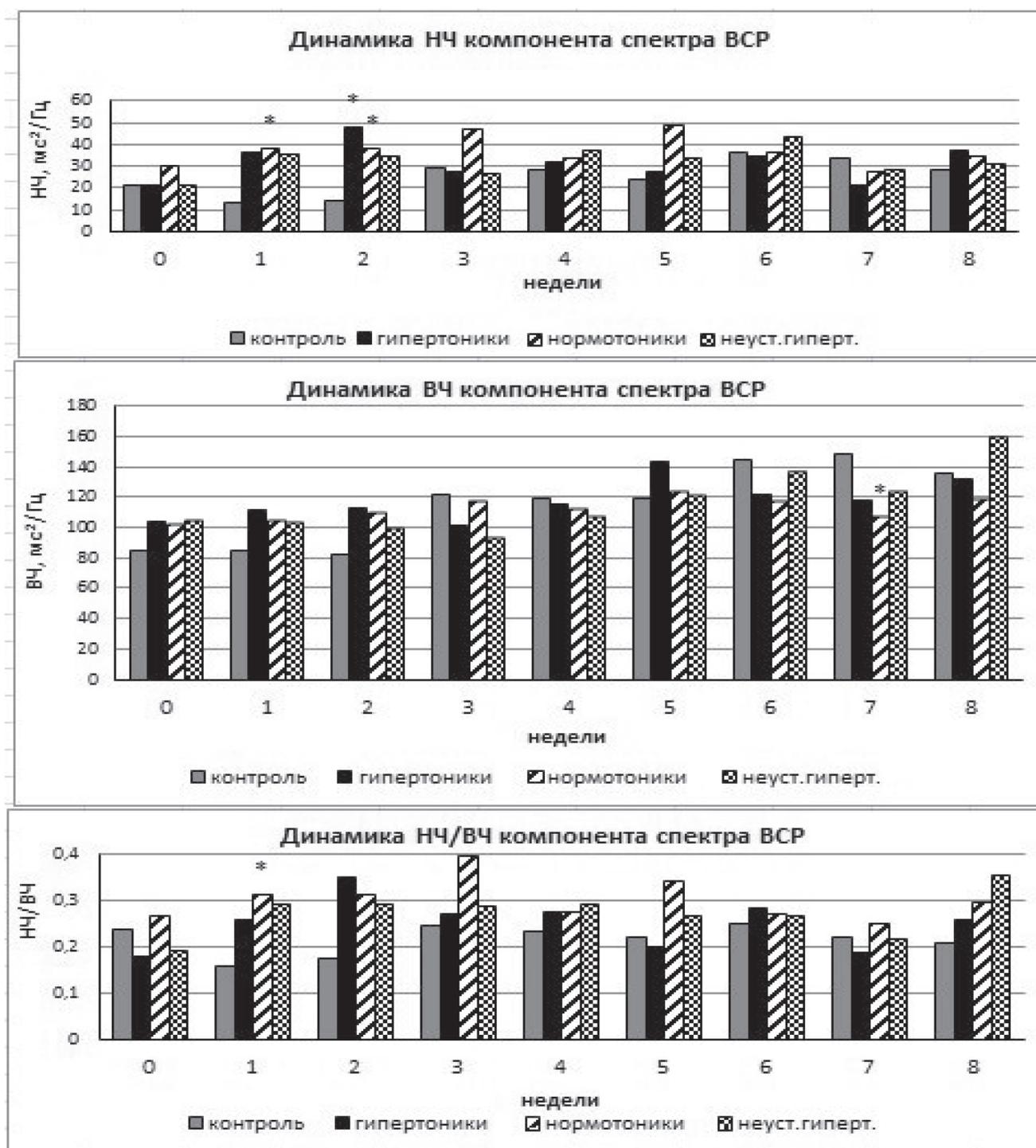


Рис. 2. Динамика компонентов спектра variability сердечного ритма после клипирования левой почечной артерии

Данные представлены в виде средних значений: n (животные с гипертензией) = 10; n (животные, у которых гипертензия не развивалась) = 11; n (животные, у которых развилась неустойчивая гипертензия) = 12; n (контрольная группа) = 8; *p < 0,05 относительно контрольной группы

по сравнению с людьми с нормальным уровнем АД [19]. Также уменьшение ВСР было обнаружено в экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR [20] и на модели вазоренальной гипертензии (1 почка, 1 зажим) [21]. Однако наблюдения за пациентами с начальной стадией

гипертонической болезни выявили компенсаторное увеличение парасимпатических маркеров ВСР в ответ на повышение симпатической активности [22]. В экспериментах на крысах с моделью вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» исследователи также наблюдали увеличение ВЧ-компонента

Таблица 1. Сравнение параметров гемодинамики и компонентов спектра variability сердечного ритма у крыс с неустойчивой и стабильной гипертензией

Параметры	Крысы с неустойчивой гипертензией (n = 11)			Крысы со стабильной гипертензией (n = 10)		
	Исходное	В момент первого зафиксированного подъема САД	При нормализации САД	Исходное	В момент первого зафиксированного подъема САД	Через 1 неделю после подъема САД
САД, мм рт. ст.	126,0 ± 2,7	159,5 ± 4,7**	126,3 ± 4,1	122,9 ± 3,9	158,3 ± 3,4**	168,9 ± 5,8**
МСИ, мс	156,6 ± 4,7	157,2 ± 5,2	163,9 ± 5,8**	155,0 ± 3,7	157,3 ± 2,4	156,5 ± 3,0
НЧ, мс ² /Гц	21,6 ± 6,5	32,7 ± 17,1	33,9 ± 15,6	21,0 ± 7,4	29,8 ± 6,3	30,4 ± 4,7
ВЧ, мс ² /Гц	104,4 ± 10,4	94,3 ± 12,1*	106,1 ± 12,9	104,2 ± 13,9	115,3 ± 14,9	101,8 ± 12,1
НЧ/ВЧ	0,19 ± 0,04	0,27 ± 0,09*	0,27 ± 0,07*	0,18 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,30 ± 0,04*

Примечания: *p < 0,05, **p < 0,01 — достоверность относительно исходного значения; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистоличный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма (ВСП); ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСП; n — количество животных в группе.

спектра ВСП через 3 недели после клипирования почечной артерии, которое в последующие недели сменялось его угнетением. При этом барорецепторный рефлекс существенно снижался уже через 5 дней после стенозирования почечной артерии, 1–4 недели после клипирования величина барорецепторного рефлекса оставалась меньше контрольных значений, но стабильной, затем угнетение барорецепторного рефлекса усиливалось, а гипертензия достигала максимальных значений [23].

В нашем исследовании через 1–2 недели после стенозирования почечной артерии мы наблюдали тенденцию к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ-компонентов спектра ВСП у клипированных крыс по сравнению с контрольными животными. Это может свидетельствовать об усилении активности симпатической нервной системы в ответ на ишемию почки. В опытах на крысах с этой моделью гипертензии нами было обнаружено увеличение активности симпатической нервной системы, причем максимальные значения НЧ и НЧ/ВЧ совпадали с максимальным усилением электрической активности, регистрируемой на шейном симпатическом стволе [24]. Отдельные авторы сообщают об увеличении уровня норадреналина в плазме при одностороннем стенозе почечной артерии [25, 26]. В последующие недели (3–8 неделя) наблюдений за развитием вазоренальной гипертензии мы не выявили существенных различий в величине компонентов спектра ВСП клипированных и контрольных животных. Однако в экспериментах с SPF крысами стока

Wistar мы наблюдали угнетение ВСП у животных с устойчивой вазоренальной гипертензией [27, 28]. Известно, что на ВСП оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы [29], и это затрудняет выявление закономерностей при исследовании динамики компонентов спектра ВСП. Исследования на животных с SPF-статусом позволяют минимизировать эти факторы [28].

Отдельный анализ крыс, у которых через 1–3 недели после наложения зажима на почечную артерию наблюдалось неустойчивый подъем САД, показал уменьшение ВЧ-компонента спектра ВСП при повышении САД и его восстановление до нормального уровня при нормализации САД. Нормализация САД также сопровождалась увеличением длины МСИ. Первоначальный подъем САД в группе животных с нестабильной гипертензией происходил у 3 крыс через 1 неделю, у 5 крыс — через 2 недели, у 2 крыс — через 3 недели, у 1 крысы — через 4 недели после клипирования почечной артерии. Это исключает единственное воздействие динамики послеоперационного отека, который мог усилить ишемию почки, на рост и нормализацию САД. Известно, что падение АД при вазоренальной гипертензии может происходить при значительной атрофии или удалении ишемизированной почки [30]. В наших исследованиях пальпация клипированной почки не выявила существенных изменений ее размеров у животных ни одной из групп.

Наблюдаемое нами уменьшение ВЧ-компонента спектра ВСП у крыс с неустойчивой гипертензией

через 1–4 недели после клипирования почечной артерии, вероятно, свидетельствует об угнетении тонуса вагуса, вызванного повышением уровня ангиотензина II в ответ на ишемию почки. В экспериментах показано воздействие ангиотензина II на ядро солитарного тракта, где локализованы вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги [31, 32]. Ранее нами было установлено, что вероятность развития вазоренальной гипертензии и уровень повышения АД после клипирования почечной артерии находятся в прямой зависимости от исходной величины барорецепторного рефлекса [4]. Поскольку в наших экспериментах САД стабилизировалось в течение 1–5 недель после первоначального повышения, исключается влияние только нейрогенных механизмов на этот процесс. В ряде исследований установлено, что в хронической фазе вазоренальной гипертензии концентрация в плазме ангиотензина II нормализуется [18, 33]. В динамике развития вазоренальной гипертензии снижение активности ренин-ангиотензиновой системы сопряжено с увеличением секреции натрийуретических пептидов (предсердного и мозгового), обладающих выраженным гипотензивным и кардиопротективным действием [5, 9, 10, 18, 27, 34, 35]. Кроме того, при деградации ангиотензина II образуются другие вещества и некоторые из них, например ангиотензин (1-7), обладают сосудорасширяющими свойствами и способны усиливать барорецепторный рефлекс [6, 11]. Также известно, что стенозирование почечной артерии активирует секрецию аденозина [7] и простагландинов [8], для которых установлено также положительное влияние на барорецепторный рефлекс и вариабельность сердечного ритма [9–15]. Возможно, действием вазодилататоров, а также снижением концентрации ангиотензина II и объясняется восстановление ВЧ-компонента спектра вариабельности сердечного ритма, увеличение длины МСИ и нормализация САД, наблюдаемые нами у некоторых животных с ишемией почки, а также и тот факт, что у части животных после клипирования почечной артерии весь период наблюдений значения САД не отличались или даже были ниже, чем у животных из контрольной группы. Это предположение подтверждается и повышением уровня мРНК предсердного натрийуретического пептида в миокарде левого желудочка у всех крыс с клипированной почечной артерией (независимо от уровня САД), которое мы описали в предыдущей статье [27]. Это свидетельствует в пользу того, что у клипированных крыс с нормальным уровнем САД случались эпизоды повышения АД, и, возможно, выделившийся натрийу-

ретический пептид способствовал нормализации уровня АД. Однако у части крыс даже при повышенной концентрации мРНК натрийуретического пептида САД оставалось на высоком уровне. Это может быть связано с другими компенсаторными механизмами, которые могут различаться у разных особей, например с артериальным барорецепторным рефлексом. Ранее нами было показано, что при развитии вазоренальной гипертензии барорефлекс уменьшается в среднем на 55–58 %, и у тех крыс, у которых исходная величина артериального барорефлекса была больше, через 8 недель после клипирования почечной артерии, он тоже был больше, а уровень АД — меньше по сравнению с крысами с меньшей исходной величиной барорецепторного рефлекса [4].

В итоге при односторонней ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, которые противодействуют подъему АД и способствуют нормализации его уровня.

Заключение

1. В первые 2 недели после одностороннего стеноза почечной артерии у всех клипированных крыс отмечается тенденция увеличения маркеров симпатической активности спектра ВСР.

2. В модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» существенный устойчивый подъем АД происходит не у всех крыс. У некоторых животных при регистрации не наблюдалось эпизодов повышения АД, у других — подъем АД был неустойчивым, нормализация АД происходила в течение 1–5 недель и сопровождалась увеличением МСИ и ВЧ-компонента спектра ВСР.

3. В итоге при односторонней ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, которые противодействуют подъему АД и способствуют нормализации его уровня.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Safian RD, Textor SC. Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431–442.
2. Olin JW. Renal Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mt Sinai J Med.* 2004;71(2):73–85.
3. Griol-Charhbil V, Sabbah L, Colucci J et al. Tissue Kallikrein Deficiency and Renovascular Hypertension in the Mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(5):R1385–R1391.

4. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Baroreceptor Reflex Role in Blood Pressure Long-Term Regulation. Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2009;15(6):679–682. In Russian [Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):679–682].
5. Demerath T, Staffel J, Schreiber A et al. Natriuretic Peptides Buffer Renin-Dependent Hypertension. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306(12):F1489–F1498.
6. Van Twist DJ, Houben AJ, De Haan MW et al. Angiotensin-(1-7)-Induced Renal Vasodilation is Reduced in Human Kidneys with Renal Artery Stenosis. J Hypertens. 2014;32(12):2428–2432.
7. Ohnishi A, Li P, Branch RA et al. Adenosine in Renin-Dependent Renovascular Hypertension. Hypertension. 1988;12(2):152–161.
8. Vacek L, Bravený P, Drápelová L. The Effect of Prostaglandins E2 and F2 Alpha on Carotid Blood Flow in Rats with Renovascular Hypertension. Physiol Bohemoslov. 1989;38(6):481–487.
9. Bianciotti LG, de Bold AJ. Modulation of Cardiac Natriuretic Peptide Gene Expression Following Endothelin Type A Receptor Blockade in Renovascular Hypertension. Cardiovasc Res. 2001;49(4):808–816.
10. Woods RL. Cardioprotective Functions of Atrial Natriuretic Peptide and B-type Natriuretic Peptide: A Brief Review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(11):791–794.
11. Cunha TM, Lima WG, Silva ME et al. The Nonpeptide ANG-(1-7) Mimic AVE 0991 Attenuates Cardiac Remodeling and Improves Baroreflex Sensitivity in Renovascular Hypertensive Rats. Life Sci. 2013;92(4–5):266–275.
12. Garcia-Espinosa MA, Shaltout HA, Gallagher PE et al. In Vivo Expression of Angiotensin-(1-7) Lowers Blood Pressure and Improves Baroreflex Function in Transgenic (mRen2)27 Rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2012;60(2):150–157.
13. Pelleg A, Mitsuoka T, Mazgalev T et al. Vagal Component in the Chronotropic and Dromotropic Actions of Adenosine and ATP. Prog Clin Biol Res. 1987;230:375–384.
14. Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Paracrine Role of Prostanoids in Activation of Arterial Baroreceptors: An Overview. Clin Exp Hypertens. 1991;13(5):817–824.
15. Chen HI, Chappleau MW, McDowell TS et al. Prostaglandins Contribute to Activation of Baroreceptors in Rabbits. Possible Paracrine Influence of Endothelium. Circ Res. 1990;67(6):1394–1404.
16. 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):1043–1065.
17. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-Noradrenergic Interactions in Renovascular Hypertensive Rats. J Clin Invest. 1987;80(2):443–457.
18. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of Renovascular Hypertension. Hypertension. 1991;17(5):707–719.
19. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M et al. Studies on Cardiac Sympathovagal Balance and Large Artery Distensibility in Patients with Untreated Essential Hypertension. J Hum Hypertens. 1999;13(5):315–319.
20. 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.
21. 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.
22. Golubeva GYu, Golubev YuYu, Melentyev AS. Comparative Analysis of Heart Rate Variability in Patients with a Complicated and Uncomplicated arterial hypertension. Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta=Bulletin Of The Russian State Medical University. 2012;6:5–8. In Russian. [Голубева Г. Ю., Голубев Ю. Ю., Мелентьев А. С. Сравнительный анализ variability сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии. Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2012;6:5–8].
23. 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;183:23–29.
24. 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):515–521. 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):515–521].
25. Zhu GQ, Xu Y, Zhou LM et al. Enhanced Cardiac Sympathetic Afferent Reflex Involved in Sympathetic Overactivity in Renovascular Hypertensive Rats. Exp Physiol. 2009;94(7):785–94.
26. Zhu X, Zhou Z, Zhang Q et al. Vaccarin Administration Ameliorates Hypertension and Cardiovascular Remodeling in Renovascular Hypertensive Rats. J Cell Biochem. 2018;119(1):926–937.
27. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS et al. To the Analysis of Possible Mechanisms of Unilateral Vasorenal Hypertension Development. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova=Russian physiological journal I. M. Sechenov. 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].
28. Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA et al. 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. Translyacionnaya medicina=Translational Medicine. 2018;5(5):53–61. In Russian. [Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Князева А. А. и др. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Трансляционная медицина. 2018;5(5):53–61].
29. Fatisson 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.

30. Nyström HC, Jia J, Johansson M et al. Neurohormonal Influences on maintenance and reversal of two-kidney one-clip renal hypertension. *Acta Physiol Scand.* 2002;175(3):245–251.

31. Polson JW, Dampney RA, Boscan P et al. Differential Baroreflex Control of Sympathetic Drive by Angiotensin II in the Nucleus Tractus Solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(5):R1954–R1960.

32. Yao F, Sumners C, O'Rourke ST et al. Angiotensin II Increases GABAB Receptor Expression in Nucleus Tractus Solitarii of Rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(6):H2712–H2720.

33. Gao S, Park BM, Cha SA et al. Oxidative Stress Increases the Risk of Pancreatic β Cell Damage in Chronic Renal Hypertensive Rats. *Physiol Rep.* 2016;4(16). pii:e12900.

34. Saliba Y, Chouery E, Mégarbané A et al. Microalbuminuria Versus Brain Natriuretic Peptide in Cardiac Hypertrophy of Hypertensive Rats. *Physiol Res.* 2010;59(6):871–880.

35. Galkina MV, Baskina OS, Bugrova ML. The Study of Synthesis, Accumulation and Release Processes of Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Experimental Renovascular Hypertension. *Sovremennyye tekhnologii v medicine=Modern technologies in medicine.* 2015;7(2):33–40. In Russian [Галкина М. В., Баскина О. С., Бугрова М. Л. Исследование процессов синтеза, накопления и выброса предсердного и мозгового натрийуретических пептидов при экспериментальной вазоренальной гипертензии. *Современные технологии в медицине.* 2015;7(2):33–40].

Информация об авторах:

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

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Pliss Mikhail G., MD, PhD, Head of the Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Head of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kuzmenko Nataliya V., PhD, Senior Researcher of the Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Senior Researcher of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Tsyrlin Vitaliy A., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Leading Researcher of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department for Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.