

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 13
№ 4, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОБЗОР:

Значение коррекции дефицита цинка
в практической медицине

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

Ангиопэтин-1 как маркер
эндотелиальной дисфункции
у больных COVID-19

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

Манифестация аневризмы
средней мозговой артерии
на фоне COVID-19



СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научные редакторы

Е.О. Люсина – канд. мед. наук, научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

М.Ю. Надина – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиустов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейробиологического центра Латинского университета (Латин, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **А.Д. Макашария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Мастоноardi** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфьянов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 28.11.2022

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2022

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелксон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «Издательство "Трида"»

Адрес: пр-т Чайковского, 9, оф. 514, г. Тверь, 170034, Россия

Формат 60×90%.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editors

Ekaterina O. Liusina – MD, PhD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>, Scopus Author ID: 57188628665

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zor'kina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastroradi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 28.11.2022

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2022

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database. The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by Publishing House Triada, Ltd

Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia

Format 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

БИОМЕДИЦИНА

ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЦИНКА
В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: ОБЗОР

*А.В. Скальный, Т.И. Сотникова,
Т.В. Коробейникова, А.А. Тиньков*

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ ПРИ ОСТРЫХ
НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*В.А. Кудрявцева, Е.А. Кузьмин, А.В. Моисеева,
М.С. Обельчакова, П.А. Синицына, Т.И. Филистович,
Н.Л. Карташкина, Г.А. Пьявченко, А.М. Голубев,
С.Л. Кузнецов*

COVID-19

АНГИОПОЭТИН-1 КАК МАРКЕР
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
И ФАКТОР РИСКА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19:
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.А. Щепалина, Н.В. Чеботарева, Л.А. Акулкина,
М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, П.П. Потанов,
Д.С. Валиулина, С.В. Моисеев*

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

КОНЦЕНТРАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ
В СЫВОРОТКЕ И КАРИОЗНОЕ ПОРАЖЕНИЕ
ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

*Е.В. Жуковская, С.А. Савко, Ю.А. Обухов, А.Ф. Карелин,
А.П. Гончаров, Ю.В. Жернов, А.В. Скальный*

НЕЙРОХИРУРГИЯ

СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ДИСТАЛЬНОЙ
АНЕВРИЗМЫ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ
НА ФОНЕ COVID-19

*Д.В. Литвиненко, Е.А. Литвиненко, В.В. Ткачев,
Г.Г. Музлаев*

ОТ РЕДАКЦИИ

БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ
И ПОМОЩЬ В ПОДГОТОВКЕ РУКОПИСЕЙ
К ПУБЛИКАЦИИ

CONTENT

BIOMEDICINE

- 4 SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIENCY
CORRECTION FOR PRACTICAL MEDICINE:
A REVIEW

*Anatoly V. Skalny, Tatiana I. Sotnikova,
Tatiana V. Korobeynikova, Alexey A. Tinkov*

CELL BIOLOGY

- 18 MOLECULAR AND MORPHOLOGICAL
MARKERS OF NEURONAL DEATH IN ACUTE
CEREBROVASCULAR ACCIDENTS

*Varvara A. Kudryavtseva, Egor A. Kuzmin,
Aleksandra V. Moiseeva, Mariia S. Obelchakova,
Polina A. Sinitsina, Tatiana I. Filistovich,
Natalia L. Kartashkina, Gennadii A. Pivachenko,
Arkady M. Golubev, Sergey L. Kuznetsov*

- 33 COVID-19

ANGIOPOIETIN-1 AS A MARKER
OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND A RISK
FACTOR FOR ACUTE KIDNEY INJURY
IN PATIENTS WITH COVID-19:
RETROSPECTIVE COHORT STUDY

*Anastasia A. Schepalina, Natalia V. Chebotareva,
Larisa A. Akulkina, Mikhail Yu. Brevko,
Viktoryia I. Sholomova, Pavel P. Potapov,
Dinar S. Valiulina, Sergey V. Moiseev*

- 45 INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

SERUM LEVELS OF CHEMICAL ELEMENTS
AND CARIOUS LESIONS IN CHILDREN
AFTER ANTITUMOR THERAPY

*Elena V. Zhukovskaya, Sergey A. Savko, Yury A. Obukhov,
Aleksandr F. Karelin, Anton P. Goncharov,
Yury V. Zhernov, Anatoly V. Skalny*

- 56 NEUROSURGERY

DISTAL MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSM
MANIFESTATION AGAINST THE BACKGROUND
OF COVID-19

*Dmitry V. Litvinenko, Elena A. Litvinenko,
Vyacheslav V. Tkachev, Gerasim G. Muzlaev*

- 66 EDITORIAL

ACKNOWLEDGEMENTS FOR PEER REVIEW
AND ASSISTANCE IN PREPARING MANUSCRIPTS
FOR PUBLICATION



Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор

А.В. Скальный^{1,2,3,✉}, Т.И. Сотникова^{1,4}, Т.В. Коробейникова^{1,2}, А.А. Тиньков^{1,2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

ул. Советская, д. 14, г. Ярославль, 150003, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Департамента здравоохранения г. Москвы»

2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Частота дефицита цинка составляет от 10 до 30–40% населения в экономически развитых и развивающихся странах соответственно. Установлено, что дефицит цинка ассоциирован с 0,7% общей смертности и 1,0% утраченных по нетрудоспособности лет жизни (disability-adjusted life years, DALYs) по всему миру. В свою очередь, данные многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности применения цинка, продемонстрировали, что коррекция обеспеченности организма цинком может снижать риск преждевременных родов, способствует физическому развитию детей, а также обладает протективным эффектом в отношении компонентов метаболического синдрома. Отмечено положительное влияние цинка на выздоровление при пневмониях, диареях и простудных заболеваниях. Ожидается, что наиболее выраженный эффект применения цинка может отмечаться у лиц с субклиническим или выраженным его дефицитом. В связи с высокой частотой дефицита цинка, а также его значительным вкладом в широкий спектр патологий коррекция этого дефицита является экономически обоснованным мероприятием. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения цинка для профилактики или в качестве средства адъювантной терапии широкого спектра заболеваний.

Ключевые слова: дефицит цинка; микронутриенты; заболеваемость; эпидемиология; коррекция

Рубрики MeSH:

ЦИНК ДЕФИЦИТ

Для цитирования: Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Скальный Анатолий Викторович, д-р мед. наук, профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный руководитель Лаборатории биотехнологии и прикладной биоэлементологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова».

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (915) 061-70-30

E-mail: skalny3@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание ЯргУ FENZ-2023-0004.

Поступила: 05.09.2022

Принята: 06.10.2022

Дата печати: 28.11.2022

Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review

Anatoly V. Skalny^{1,2,3,✉}, Tatiana I. Sotnikova^{1,4}, Tatiana V. Korobeynikova^{1,2}, Alexey A. Tinkov^{1,2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³P.G. Demidov Yaroslavl State University

14, Sovetskaya str., Yaroslavl, 150003, Russia

⁴City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department

5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Zinc deficiency is highly prevalent ranging from 10% to 30–40% of the population in developed and developing countries respectively. Low zinc level has been found to be associated with 0.7% of overall mortality and 1.0% of disability-adjusted life years (DALYs) worldwide. In turn, available research evidence has shown that zinc supplementation in its deficiency can reduce the risk of preterm birth, promote the physical development of children, and have certain protective effect against the components of the metabolic syndrome. A positive effect of zinc supplementation on recovery from pneumonia, diarrhea, and common cold has been reported. It is expected that the most pronounced effect of zinc supplementation may be observed in individuals with subclinical or severe zinc deficiency. Due to the high incidence of zinc deficiency, as well as its significant contribution to a wide range of pathologies, the correction of low zinc level may be considered as economically effective strategy. Thus, the results of the existing studies have demonstrated the efficiency of zinc intake for prophylaxis or as an adjuvant therapy of a wide range of pathologies.

Keywords: zinc deficiency; micronutrient; morbidity; epidemiology; correction

MeSH terms:

ZINC DEFICIENCY

For citation: Skalny A.V., Sotnikova T.I., Korobeynikova T.V., Tinkov A.A. Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(4): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17>

CONTACT INFORMATION:

Anatoly V. Skalny, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Scientific Director, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, P.G. Demidov Yaroslavl State University.

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (915) 061-70-30

E-mail: skalny3@gmail.com

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

Financial support. The study was performed with the support of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Project № 0856-2020-0008.

Received: 05.09.2022

Accepted: 06.10.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

COVID-19 – COrona Vlrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года

r – коэффициент корреляции Пирсона

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Распространенность дефицита цинка в среднем в развивающихся и развитых странах составляет порядка 10 и 20% соответственно, однако отдельные страны или отдельные группы лиц характеризуются более высокими показателями.	The prevalence of zinc deficiency averages around 10% and 20% in developing and developed countries, respectively, but some countries or groups of people have higher rates.
Профилактическое применение цинка рассматривается в качестве высокоэффективного и экономически выгодного мероприятия для улучшения здоровья детей в развивающихся странах с высокой долей дефицита цинка, снижая заболеваемость диареей, пневмонией, также способствуя физическому развитию.	Prophylactic zinc supplementation is considered as highly effective and cost-effective approach to improving children's health in developing countries with high prevalence of zinc deficiency by reducing the incidence of diarrhea, pneumonia, and contributing to the physical development of children.
Результаты проведенных метаанализов свидетельствуют о влиянии поступления соединений цинка в организм пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина, инсулина, значений индекса инсулинорезистентности, а также уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов.	The results of meta-analyses demonstrate the effect of zinc supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus on the concentration of blood glucose, glycosylated hemoglobin, insulin resistance index, as well as concentrations of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.
Соотношение расходов и экономии средств при проведении мероприятий по коррекции обеспеченности цинка составляет от 1:5 при использовании цинксодержащих препаратов до 1:18 при осуществлении фортификации (обогащения) продуктов питания цинком.	Cost-effectiveness of zinc deficiency correction ranges from 1:5 when using zinc-containing preparations to 1:18 when fortifying (enriching) food products with zinc.

Цинк (Zn) относится к элементам IIВ группы таблицы Менделеева и занимает 23-е место по содержанию в земной коре. История изучения эссенциальности (жизненной необходимости) цинка насчитывает более 150 лет. Его важность для плесневых грибов *Aspergillus niger* была продемонстрирована в 1869 г., для растений – в 1926 г., для лабораторных грызунов – в 1933 г., для свиней – в 1955 г. и для человека – в 1963 г. [1, 2]. Существенная роль цинка в живых организмах опосредована его участием во множестве физиологических процессов. Более 300 ферментов и белков являются цинкзависимыми и регулируются более чем 2000 факторами транскрипции [3]. В частности, цинк играет важную роль в регуляции клеточного цикла, репликации и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, пролиферации и дифференцировке клеток, апоптозе, метаболизме липидов и углеводов, а также других процессах [4, 5].

Посредством влияния на данные процессы, а также специфические метаболические пути цинк участвует в функционировании иммунной системы [6], процессах нейрогенеза и синаптической передачи [7], синтезе инсулина и передаче его сигнала [8], функционировании сердечно-сосудистой [9], репродуктивной системы [10], а также других органов и систем.

Из-за участия цинка в различных физиологических процессах дефицит этого микроэлемента приводит к метаболической дисфункции и ассоциированным с ней заболеваниям. Дефицит цинка, а также доказательства его эссенциальности были обнаружены профессором A.S. Prasad на Ближнем Востоке, где он описал случай дефицита цинка у 21-летнего иранского фермера, имеющего гепатоспленомегалию, анемию, карликовость и гипогонадизм. Более поздние исследования A.S. Prasad охарактеризовали

дополнительные клинические проявления дефицита цинка [3].

Для оценки обеспеченности организма цинком используется широкий спектр параметров, включающий, с одной стороны, его содержание в крови, моче и волосах, тогда как с другой – тесно связанные с обеспеченностью цинком функциональные показатели, такие как активность цинкзависимых ферментов (например, карбоангидраза) и ряд иммунологических показателей (например, экспрессия интерлейкина 2) [11].

С тех пор все большее количество исследований демонстрирует роль измененного статуса цинка в различных патологических процессах и заболеваниях. Так, было показано, что дефицит цинка связан с нейropsychиатрическими и нейросенсорными расстройствами, поражениями кожи, акродерматитом, гипогонадизмом и бесплодием, задержкой роста, а также атрофией тимуса и иммунной дисфункцией [12]. Менее выраженный хронический дефицит цинка связан с нарушением цинкзависимых функций и сопровождается развитием сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), репродуктивной дисфункции, нервно-психических заболеваний и широким спектром других патологий [5].

Таким образом, коррекция обмена цинка может рассматриваться в качестве возможного инструмента профилактической медицины. Однако данные относительно эффективности применения цинка в профилактике различных заболеваний крайне недостаточны. В этой связи целью настоящей работы явился обзор литературных данных о распространенности дефицита цинка в современном мире, а также эффективности и значимости коррекции обмена цинка для практической медицины.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В МИРЕ

Хотя риск низкого потребления цинка с пищей значительно снизился с 22 до 16% за период 1992–2011 гг., распространенность дефицита цинка по-прежнему значительна [13]. Существующие данные о текущем статусе цинка в разных регионах сильно различаются. Было показано, что статус цинка тесно связан с экономическим развитием регионов. Дефицит цинка составляет более 20% в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов [14].

Несмотря на сообщения о низкой распространенности дефицита цинка в ряде стран, включая Афганистан, Нигерию и Китай, эти результаты могут быть получены из-за использования необычно низких пороговых значений [15].

Высокая частота дефицита цинка наблюдается в Латинской Америке и странах Карибского бассейна с наибольшей распространенностью неадекватного потребления цинка в популяции в Гайане (44%), Сент-Винсенте и Гренадинах (42,9%), Боливии (40,1%), Гватемале (38,6%), Парагвае (37,8%), Панаме (36,5%), Перу (34,5%), Сальвадоре (34,5%), Никарагуа (33%), Гондурасе (31,6%), Суринаме (31,6%) и Гаити (31,2%) [16].

Анализ национальных и субнациональных данных из африканских стран показал, что самая высокая распространенность дефицита цинка наблюдается у женщин репродуктивного возраста и беременных женщин в Нигерии (63%), за которой следуют Южная Африка (39%) и Эфиопия (32%) [17].

Ближневосточный регион также характеризуется высокой распространенностью дефицита цинка, хотя существующие данные сильно различаются. В исследовании, проведенном в Бандар-Аббасе (Иран), распространенность дефицита цинка у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет оценивалась как 17,5% с более высоким показателем у мальчиков (20,94%) [18].

В Турции субклинический дефицит цинка наблюдался у 27,8% детей и подростков (6–18 лет) [19]. У пожилого населения из Эр-Рияда (Саудовская Аравия) уровень дефицита цинка составил 36% [20].

Показано, что распространенность дефицита цинка в Индии сильно варьирует из-за различий в местах проживания и исследуемых группах [21]. Также было продемонстрировано, что распространенность неоптимального потребления цинка в Индии значительно увеличилась с 17,1 до 24,6% в период с 1983 по 2012 г. [22].

Напротив, статус цинка в Китае за последние десятилетия значительно улучшился. Данные Китайского обследования питания и здоровья за 2002 и 2012 гг. показали, что распространенность дефицита цинка у школьников значительно изменилась – с 44,4 до 10,2% [23]. Тем не менее, согласно Китайскому когортному исследованию по переходному режиму

питания (China Nutritional Transition Cohort Survey – CNTCS) 2015 г., до 31% взрослого населения Китая подвержено высокому риску дефицита цинка из-за низкого его потребления с пищей [24].

Несмотря на высокую неоднородность, существующие данные показывают, что распространенность дефицита цинка в развивающихся странах составляет ~ 20%, хотя более высокие показатели могут быть характерны для уязвимых групп, таких как дети первого года жизни, беременные женщины, пожилые люди или группы с низким доходом. Систематические данные о статусе цинка в западных странах менее доступны.

Результаты NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, Национальное обследование здоровья и питания) за 2005–2012 гг. показали, что 15% взрослого населения США характеризуется неадекватностью поступления цинка [25]. По более поздним оценкам (NHANES 2011–2014) распространенность низкого содержания цинка в сыворотке крови составляла 3,8, 8,6 и 8,2% у детей, взрослых мужчин и женщин соответственно [26].

В Японии распространенность субнормальной обеспеченности цинком у взрослых мужчин и женщин оценивалась как 46 и 38,4% соответственно, тогда как дефицит цинка был выявлен у 0,4% мужчин и 0,6% женщин [27]. В другом исследовании из Японии самый высокий уровень дефицита цинка наблюдался у детей в возрасте 2–3 лет и пожилых людей – 19,7% [28].

У людей в возрасте 60–84 лет, участвовавших в Берлинском исследовании старения II, низкие уровни цинка в плазме были обнаружены у 18,7% [29].

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что даже в экономически развитых странах распространенность дефицита цинка может достигать 10%, особенно в нескольких группах риска. Как правило, существующие данные о распространенности дефицита цинка сильно различаются, что усложняет оценку распространенности низкого статуса цинка во всем мире. Предполагается, что дефицит цинка наблюдается примерно у 17% мирового населения, хотя эти значения относятся к 2012 г. [5].

ДЕФИЦИТ ЦИНКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В Российской Федерации проведенная нами популяционная оценка уровня цинка в волосах показала, что повышенный риск дефицита цинка может наблюдаться у 18–46% населения в зависимости от региона [30]. Референсные значения содержания цинка в волосах взрослых обследуемых составляют 134,7–301,9 мкг/г, взрослых мужчин и женщин: 125,7–262,8 ($\delta = 0,007$) и 140,0–315,1 мкг/г ($\delta = 0,004$) соответственно. Сравнительный анализ содержания цинка в волосах жителей различных регионов продемонстрировал, что у мужчин наименьший уровень цинка отмечается

в Кабардино-Балкарской Республике и Ростовской области, тогда как наибольшее содержание металла выявлено в Ханты-Мансийском автономном округе и Республике Мордовия. Географические особенности обеспеченности цинком были практически аналогичными у женщин. В частности, наименьшая обеспеченность организма цинком отмечалась у жителей Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республик (рис.).

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь между уровнем цинка в волосах и заболеваемостью, являющуюся более выраженной у детей. В частности, содержание цинка в волосах взрослых обследуемых отрицательно коррелирует с заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями (коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,67$; $p = 0,002$), астмой ($r = -0,63$; $p = 0,005$), эндокринной патологией ($r = -0,66$; $p = 0,003$) и атопическим дерматитом ($r = -0,47$; $p = 0,050$).

Содержание цинка в волосах также коррелировало с биохимическими маркерами метаболических нарушений. В частности, отмечалась отрицательная корреляция между уровнем цинка и активностью щелочной фосфатазы ($r = -0,450$; $p = 0,001$), амилазы ($r = -0,457$; $p = 0,001$), панкреатической амилазы ($r = -0,368$; $p = 0,016$), а также концентрацией общего

холестерина ($r = -0,263$; $p = 0,029$) и креатинина ($r = -0,446$; $p = 0,005$). У женщин содержание цинка в волосах также отрицательно коррелировало с активностью аланиновой ($r = -0,198$; $p = 0,015$) и аспарагиновой аминотрансфераз ($r = -0,210$; $p = 0,011$) [30].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИНКА

Профилактическое применение цинка рассматривается в качестве высокоэффективного и экономически выгодного мероприятия в развивающихся странах с высокой долей дефицита цинка среди детей [31]. Согласно данным Кокрановских систематических обзоров, дополнительное введение цинка детям в возрасте от 2 до 59 месяцев сопровождалось снижением заболеваемости пневмонией на 13–41% [32], а дополнительный прием цинка детьми в возрасте от 6 месяцев до 12 лет из развивающихся стран сопровождался статистически значимым снижением частоты диареи на 13% [33]. Более того, прием цинк-содержащих препаратов детьми с дефицитом цинка из развивающихся стран приводил к достоверному снижению заболеваемости пневмонией на 19% [34]. На основании этих данных предлагается включение приема цинка в список Инструментов для спасения жизней (Lives Saved Tool), содержащий



РИС. Содержание цинка в волосах взрослого населения в возрасте 25–50 лет (мужчины и женщины), проживающего в различных регионах Российской Федерации.

FIG. Zinc content in human hair of adult population aged 25–50 years (men and women) in various regions of the Russian Federation.

Примечание: насыщенность цвета пропорциональна содержанию цинка в волосах обследуемых (мкг/г). Серым цветом отмечены регионы Российской Федерации, в которых количество обследуемых было недостаточным.

Note: color saturation is proportional to the content of zinc in the hair (µg/g). Regions of the Russian Federation in which the number of surveyed was insufficient are marked in gray.

мероприятия по улучшению здоровья матерей, новорожденных и детей [34]. С 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный чрезвычайный фонд помощи детям при Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рекомендуют курсовой прием препаратов цинка наряду с регидратационной терапией в ходе лечения острой диареи¹.

С целью анализа эффективности применения цинка для профилактики и лечения различных заболеваний проведен анализ документов, проиндексированных в базах данных Cochrane Library, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, опубликованных на английском языке с 2000 г. по настоящее время. Поиск осуществлялся на основании ключевых слов “zinc”, “zinc supplementation”, “zinc treatment” и “trial”, “meta-analysis”, “systematic review”.

Результаты метаанализа, включающие данные 986 пациентов, продемонстрировали, что применение цинка сопровождалось практически двукратным снижением риска летального исхода неонатального сепсиса: относительный риск (ОР)=0,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,25–0,94; $p=0,03$ [35].

Еще в одном Кокрановском систематическом обзоре показано, что применение цинка в период беременности сопровождалось 14% снижением частоты преждевременных родов [36], однако в более позднем анализе авторы не выявили значимого эффекта [37]. Более того, в рекомендациях ВОЗ по антенатальной профилактике от 2021 г. рассматривается вопрос об использовании препаратов цинка с целью снижения частоты преждевременных родов у женщин с низким потреблением цинка или плохим питанием, при этом, однако, отмечается необходимость в дополнительных исследованиях².

Результаты обширного метаанализа, включавшего 36 исследований, показали, что дополнительный прием цинксодержащих препаратов в популяции детей младше 5 лет из развивающихся стран сопровождается улучшением физического развития, проявляющегося увеличением роста на 0,37 ($\pm 0,25$) см в ответ на прием цинка в дозе 10 мг/день в течение 24 недель [38]. Результаты более позднего систематического обзора из библиотеки Кокрана продемонстрировали, что энтеральное введение цинка недоношенным детям также способствует увеличению прибавки в весе (стандартизованная разница средних 0,46; 95% ДИ 0,28–0,64) и в меньшей степени линейного роста (стандартизованная разница средних 0,75; 95% ДИ 0,36–1,14), а также может снизить общую смертность (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31–0,97) [39].

В то же время результаты метаанализа, включающего исследования как из развивающихся, так и из развитых стран, также продемонстрировали

положительное влияние на рост как в развитых (Япония, Франция), так и в развивающихся странах (Китай, Эфиопия) [40].

Помимо влияния цинка на развивающийся организм в перинатальный и постнатальный периоды, отдельные работы выявили взаимосвязь обмена данного элемента с показателями состояния здоровья взрослого и пожилого населения. Систематический обзор и метаанализ 2012 г., который включал данные 14 клинических исследований, показал, что прием цинка пациентами с СД2 сопровождается статистически значимым снижением уровня глюкозы, общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой плотности [41].

В ходе более позднего метаанализа 2019 г. также продемонстрировано статистически значимое снижение концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), а также уровня гликозилированного гемоглобина [42]. Среди маркеров метаболизма липидов наиболее выраженное влияние приема цинка пациентами с СД2 оказывало на концентрацию триглицеридов [43]. При этом в недавнем метаанализе детальное изучение доз и длительности применения цинка у пациентов с СД2 показало, что более эффективным является длительное (в течение 12 и более недель) применение низких доз цинка (менее 25 мг/день) по сравнению с краткосрочным приемом более высоких доз [44].

Несмотря на наличие указаний на нормализацию липидного спектра сыворотки крови при приеме цинка, данные относительно влияния последнего на заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями недостаточны [45]. В то же время результаты метаанализа 2020 г. продемонстрировали статистически значимое снижение величины систолического, но не диастолического артериального давления при приеме цинка [46], что согласуется с данными о значимой обратной взаимосвязи между уровнем цинка в сыворотке крови и наличием артериальной гипертензии [47].

Прием цинка статистически значимо снижает концентрацию маркеров воспаления, С-реактивного белка и фактора некроза опухолей альфа. В частности, снижение концентрации С-реактивного белка при приеме цинка составило в среднем -1,68 мг/л (95% ДИ: от -2,4 до -0,9; $p < 0,001$), причем наиболее выраженное снижение (-7,43 мг/л; 95% ДИ: от -12,57 до -2,29; $p = 0,005$) отмечалось у пациентов с почечной недостаточностью [48].

В ряде исследований также демонстрируется эффективность приема цинка в снижении заболеваемости взрослого населения инфекционными

¹ World Health Organization, Diarrhoea Disease, WHO, Geneva, May 2017. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (дата обращения: 20.10.2022).

² World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy <https://www.who.int/publications/item/9789240030466> (дата обращения: 04.09.2022).

заболеваниями с позиций доказательной медицины. Так, в метаанализе 2017 г. было выявлено, что прием цинка при простудных заболеваниях сопровождается 3-кратным (ОР 3,1; 95% ДИ 2,1–4,7; $p < 0,05$) снижением длительности заболевания вне зависимости от пола, возраста, наличия аллергии или курения [49]. Более того согласно результатам метаанализа шести клинических исследований с включением 2216 пациентов, использование цинка в качестве адъювантного средства при лечении тяжелых пневмоний сопровождалось более чем двукратным снижением риска летального исхода (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,01$) [50].

ЦИНК И COVID-19

Цинк рассматривается в качестве средства неспецифической профилактики и адъювантной терапии новой коронавирусной инфекции (COroNa Virus Disease 2019, COVID-19) в связи с его противовоспалительной, антиоксидантной, иммуномодулирующей активностью, а также протективной ролью в отношении дыхательной системы [51]. В исследовании, включающем 249 пациентов с COVID-19, была выявлена статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке крови и тяжестью заболевания, причем наибольшая тяжесть и частота летальных исходов отмечались у пациентов с концентрацией цинка ниже 50 мкг/дл. Более того, в исследовании с использованием клеточной культуры Vero E6 выявлена более выраженная вирусная экспансия возбудителя COVID-19 – коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) в инфицированных клетках с дефицитом цинка [52]. В ходе ранее проведенного исследования нами также выявлено снижение концентрации цинка в сыворотке крови на 8% у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми обследуемыми, причем концентрация цинка была обратно взаимосвязана с концентрацией С-реактивного белка, процентом поражения легких, а также степенью тяжести заболевания, при этом будучи напрямую взаимосвязанной с насыщением крови кислородом [53].

Среди индийских пациентов с COVID-19 дефицит цинка статистически значимо коррелировал с длительностью госпитализации и частотой осложнений, острым респираторным дистресс синдромом и смертностью. Причем в *in vitro* экспериментах авторы также продемонстрировали, что дефицит цинка способствует взаимодействию между ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) и спайк-протеином SARS-CoV-2 [54]. Концентрация цинка

в пределах референсных значений, наряду с уровнем селенопротеина Р, является одним из предикторов благоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [55].

Таким образом, предполагается, что коррекция обмена цинка может предотвращать избыточную воспалительную реакцию вследствие цитокинового шторма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [50].

Несмотря на убедительные данные о взаимосвязи дефицита цинка и тяжести COVID-19, данные относительно эффективности применения цинка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией достаточно противоречивы. С одной стороны, в большинстве исследований показано, что применение цинка повышает эффективность лечения COVID-19 [56]. С другой стороны, в отдельных исследованиях не было выявлено сколько-нибудь значимого влияния приема цинка на выживаемость пациентов с COVID-19 [57]. Подобные разногласия могут быть опосредованы различиями в обеспеченности цинком обследуемых. В частности, терапевтически значимый эффект наиболее вероятно наблюдается у пациентов с субоптимальным уровнем цинка или его дефицитом, тогда как у лиц с адекватной обеспеченностью цинком дополнительное его введение может иметь низкую эффективность. В то же время, учитывая высокую распространенность дефицита цинка в мире и в Российской Федерации в частности, а также более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с дефицитом цинка, его применение представляется перспективным инструментом.

СОЦИОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЦИНКА

Таким образом, положительные эффекты цинка отмечаются как в популяции, характеризующейся дефицитом цинка на фоне повышения потребности (интенсивный рост и развитие, беременность), так и в популяции старшего возраста с нормальными или пограничными показателями обеспеченности цинком.

При этом следует отметить, что в большинстве своем работы были основаны на анализе данных, полученных в развивающихся странах с низким уровнем дохода и выраженным дефицитом цинка. Несмотря на тот факт, что Российская Федерация относится к территориям с низким риском развития дефицита [12], отдельные области (например, Волгоградская область, Карачаево-Черкесская, Кабардино-Балкарская республики) характеризуются достаточно высоким риском дефицита цинка [29]. Более того, имеются отдельные группы лиц, проживающие в условиях бедности (10,5% жителей страны по данным Росстата³, что составляет порядка

³ <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/189829#:~:text=%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D1%8F%D0%B5%D1%82%20%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8E%20%D0%BE%20%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B5,10%2C5%25%20%D0%B6%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B9%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%8B>

15,3 млн человек), которые, согласно ВОЗ⁴, характеризуются высоким риском развития дефицита цинка.

Установлено, что дефицит цинка ассоциирован с 0,7% общей смертности и 1,0% утраченных по нетрудоспособности лет жизни (disability-adjusted life years, DALYs) по всему миру [58]. В то же время существенную долю в данной оценке занимают страны Африки, характеризующиеся резко выраженным дефицитом цинка. Более близкие к нашей стране показатели частоты дефицита цинка могут быть получены при анализе ситуации в Китае, где дефицит цинка связан с утратой по нетрудоспособности 352 млн лет жизни [59], что в пропорции населения Российской Федерации может составлять порядка 38 млн. Предполагается, что соотношение расходов и экономии средств при проведении мероприятий по коррекции обеспеченности цинком составляет от 1:5 при использовании цинксоодержащих препаратов до 1:18 при осуществлении фортификации (обогащения) продуктов питания цинком [60].

Также отмечены экономические эффекты мониторинга уровня цинка в организме и применения цинксоодержащих добавок. Так, применение цинка на 5% снижало стоимость лечения тяжелой диареи, являющейся одной из ведущих причин детской смертности в развивающихся странах, путем снижения интенсивности и длительности заболевания [61]. Показано, что превентивное применение цинксоодержащих добавок у детей в возрасте 12–59 месяцев, входящих в группу риска, может сохранять до 145 тысяч жизней, тогда как стоимость сохранения жизни с использованием цинка может составить 159 \$ [62]. Так, 2-месячный курс приема цинка (5 мг цинка глюконата) с целью профилактики выраженного дефицита цинка и его клинических проявлений в пересчете на 1 ребенка составляет лишь 0,9 \$ [63]. В то же время фортификация продуктов цинком может являться экономически более выгодной, поскольку стоимость мероприятий в пересчете на 1 человека в год составляет от 0,06 до 0,24 \$ в зависимости от используемых соединений цинка [63]. В соответствии с этими расчетами показано, что предотвращение утраты одного трудоспособного года жизни посредством приема мультисоединительных добавок обходится в 12,20 \$, в то время как расходы на предотвращение утраты

трудоспособного года жизни посредством приема препаратов цинка составляют 73 \$ [64]. В то же время фортификация является более длительным процессом, поскольку требует разработки соответствующих технологий и их внедрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенные улучшения в качестве питания населения подавляющего большинства регионов мира, частота дефицита цинка остается внушительной, составляя от 10% населения в экономически развитых странах до более чем 30–40% в развивающихся странах. Учитывая взаимосвязь между обеспеченностью организма цинком и развитием широкого спектра заболеваний, дефицит цинка представляется значительной медико-социальной проблемой. В свою очередь, данные многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности применения цинка, продемонстрировали, что коррекция обеспеченности организма цинком может снижать риск преждевременных родов, способствует физическому развитию детей, а также обладает протективным эффектом в отношении компонентов метаболического синдрома, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, системное воспаление. Отмечено положительное влияние цинка на выздоровление при пневмониях, диареях и простудных заболеваниях. Также имеются указания на взаимосвязь низкого уровня цинка и тяжести течения новой коронавирусной инфекции, в связи с чем активно изучается возможность его применения в качестве средства неспецифической профилактики и адъювантной терапии при COVID-19. Ожидается, что наиболее выраженный эффект применения цинка может отмечаться у лиц с субклиническим или выраженным дефицитом цинка. В связи с высокой частотой дефицита цинка, а также его значительным вкладом в широкий спектр патологий, коррекция дефицита цинка является экономически обоснованным мероприятием. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности использования цинка в качестве инструмента профилактики широкого спектра заболеваний, что имеет принципиальное значение для практической медицины.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Скальный разработал концепцию и дизайн исследования, осуществлял научное руководство и редактирование статьи. Т.И. Сотникова, Т.В. Коробейникова и А.А. Тиньков осуществляли сбор и обработку материала, а также написание текста. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anatoly V. Skalny developed the concept and design of the study, provided scientific supervision, and edited the text. Tatiana I. Sotnikova, Tatiana V. Korobeynikova and Alexey A. Tinkov collected and processed the material, wrote the text. All authors approved the final version of the publication.

⁴ World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy <https://www.who.int/publications/item/9789240030466> (дата обращения: 04.09.2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug; 94(2): 679S–684S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715515; PMCID: PMC3142737.
- 2 Prasad A.S. Discovery of human Zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1; 4(2): 176–190. <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>. PMID: 23493534; PMCID: PMC3649098.
- 3 Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-Inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014 Sep 1; 1:14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.
- 4 Maret W. Zinc in cellular regulation: the nature and significance of “Zinc Signals”. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 31; 18(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms18112285>. PMID: 29088067; PMCID: PMC5713255.
- 5 Chasapis C.T., Ntouna P.A., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Recent aspects of the effects of Zinc on human health. *Arch Toxicol.* 2020 May; 94(5): 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>. Epub 2020 May 12. PMID: 32394086.
- 6 Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 24; 18(10): 2222. <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>. PMID: 29064429; PMCID: PMC5666901.
- 7 Krall R.F., Tzounopoulos T., Aizenman E. The function and regulation of Zinc in the brain. *Neuroscience.* 2021 Mar 1; 457: 235–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.010>. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460731; PMCID: PMC7897305.
- 8 Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018 Jan; 68(1): 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965330; PMCID: PMC5754376.
- 9 Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Jul; 39(7): 1120–1132. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926844; PMCID: PMC6289396.
- 10 Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18; 19(12): 4097. <https://doi.org/10.3390/ijms19124097>. PMID: 30567310; PMCID: PMC6321397.
- 11 Prasad A.S. Discovery of zinc for human health and biomarkers of Zinc deficiency. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals.* 2017: 241–260. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8>. Epub 2016 Sep 16. PMCID: PMC7149581.
- 12 Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of Zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr; 7(4): 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041342>. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20617034; PMCID: PMC2872358.
- 13 Kumssa D.B., Joy E.J., Ander E.L., et al. Dietary calcium and Zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep.* 2015 Jun 22; 5: 10974. <https://doi.org/10.1038/srep10974>. PMID: 26098577; PMCID: PMC4476434.
- 14 Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Oct; 33(5): 624–643. Epub 2020 Jul 6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12791>. PMID: 32627912.
- 15 Hess S.Y. National risk of Zinc deficiency as estimated by national surveys. *Food Nutr Bull.* 2017 Mar; 38(1): 3–17. <https://doi.org/10.1177/0379572116689000>. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28118744.
- 1 King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug; 94(2): 679S–684S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715515; PMCID: PMC3142737.
- 2 Prasad A.S. Discovery of human Zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1; 4(2): 176–190. <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>. PMID: 23493534; PMCID: PMC3649098.
- 3 Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-Inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014 Sep 1; 1:14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.
- 4 Maret W. Zinc in cellular regulation: the nature and significance of “Zinc Signals”. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 31; 18(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms18112285>. PMID: 29088067; PMCID: PMC5713255.
- 5 Chasapis C.T., Ntouna P.A., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Recent aspects of the effects of Zinc on human health. *Arch Toxicol.* 2020 May; 94(5): 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>. Epub 2020 May 12. PMID: 32394086.
- 6 Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 24; 18(10): 2222. <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>. PMID: 29064429; PMCID: PMC5666901.
- 7 Krall R.F., Tzounopoulos T., Aizenman E. The function and regulation of Zinc in the brain. *Neuroscience.* 2021 Mar 1; 457: 235–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.010>. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460731; PMCID: PMC7897305.
- 8 Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018 Jan; 68(1): 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965330; PMCID: PMC5754376.
- 9 Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Jul; 39(7): 1120–1132. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926844; PMCID: PMC6289396.
- 10 Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18; 19(12): 4097. <https://doi.org/10.3390/ijms19124097>. PMID: 30567310; PMCID: PMC6321397.
- 11 Prasad A.S. Discovery of zinc for human health and biomarkers of Zinc deficiency. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals.* 2017: 241–260. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8>. Epub 2016 Sep 16. PMCID: PMC7149581.
- 12 Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of Zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr; 7(4): 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041342>. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20617034; PMCID: PMC2872358.
- 13 Kumssa D.B., Joy E.J., Ander E.L., et al. Dietary calcium and Zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep.* 2015 Jun 22; 5: 10974. <https://doi.org/10.1038/srep10974>. PMID: 26098577; PMCID: PMC4476434.
- 14 Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Oct; 33(5): 624–643. Epub 2020 Jul 6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12791>. PMID: 32627912.
- 15 Hess S.Y. National risk of Zinc deficiency as estimated by national surveys. *Food Nutr Bull.* 2017 Mar; 38(1): 3–17. <https://doi.org/10.1177/0379572116689000>. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28118744.

- 16 Cediell G., Olivares M., Brito A., et al. Zinc deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull.* 2015 Jun; 36(2 Suppl): S129–138. <https://doi.org/10.1177/0379572115585781>. PMID: 26125198.
- 17 Harika R., Faber M., Samuel F., et al. Micronutrient status and dietary intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in women of reproductive age and pregnant women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A systematic review of data from 2005 to 2015. *Nutrients.* 2017 Oct 5; 9(10): 1096. <https://doi.org/10.3390/nu9101096>. PMID: 28981457; PMCID: PMC5691713.
- 18 Rahmati M., Safdarian F., Zakeri M., Zare S. The prevalence of zinc deficiency in 6-month to 12-year old children in Bandar Abbas in 2013. *Electron Physician.* 2017 Aug 1; 9(8): 5088–5091. <https://doi.org/10.19082/5088>. PMID: 28979746; PMCID: PMC5614296.
- 19 Vuralli D., Tumer L., Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr.* 2017 Aug; 13(4): 360–366. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0007-8>. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101772.
- 20 Alqabbani H.M., AlBadr N.A. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clinical Nutrition Experimental.* 2020; 29: 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2019.12.001>
- 21 Gonmei Z., Toteja G.S. Micronutrient status of Indian population. *Indian J Med Res.* 2018 Nov; 148(5): 511–521. PMID: 30666978; PMCID: PMC6366258.
- 22 Smith M.R., DeFries R., Chhatre A., et al. Inadequate Zinc intake in India: past, present, and future. *Food Nutr Bull.* 2019 Mar; 40(1): 26–40. <https://doi.org/10.1177/0379572118825176>. PMID: 30974983.
- 23 Liu X., Piao J., Zhang Y., et al. Assessment of Zinc status in school-age children from Rural Areas in China nutrition and health survey 2002 and 2012. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Aug; 178(2): 194–200. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0922-x>. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101714.
- 24 Wang Y., Jia X.F., Zhang B., et al. Dietary Zinc intake and its association with metabolic syndrome indicators among Chinese adults: an analysis of the China nutritional transition cohort survey 2015. *Nutrients.* 2018 May 8; 10(5): 572. <https://doi.org/10.3390/nu10050572>. PMID: 29738427; PMCID: PMC5986452.
- 25 Reider C.A., Chung R.Y., Devarshi P.P., et al. Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005–2016 NHANES. *Nutrients.* 2020 Jun 10; 12(6): 1735. <https://doi.org/10.3390/nu12061735>. PMID: 32531972; PMCID: PMC7352522.
- 26 Hennigar S.R., Lieberman H.R., Fulgoni V.L. 3rd, McClung J.P. Serum Zinc concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental Zinc. *J Nutr.* 2018 Aug 1; 148(8): 1341–1351. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy105>. PMID: 29947812.
- 27 Yokokawa H., Fukuda H., Saita M., et al. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med.* 2020 Sep 18; 21(6): 248–255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377>. PMID: 33304719; PMCID: PMC7689236.
- 28 Yasuda H., Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016 Feb 25; 6: 21850. <https://doi.org/10.1038/srep21850>. PMID: 26912464; PMCID: PMC4766432.
- 16 Cediell G., Olivares M., Brito A., et al. Zinc deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull.* 2015 Jun; 36(2 Suppl): S129–138. <https://doi.org/10.1177/0379572115585781>. PMID: 26125198.
- 17 Harika R., Faber M., Samuel F., et al. Micronutrient status and dietary intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in women of reproductive age and pregnant women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A systematic review of data from 2005 to 2015. *Nutrients.* 2017 Oct 5; 9(10): 1096. <https://doi.org/10.3390/nu9101096>. PMID: 28981457; PMCID: PMC5691713.
- 18 Rahmati M., Safdarian F., Zakeri M., Zare S. The prevalence of zinc deficiency in 6-month to 12-year old children in Bandar Abbas in 2013. *Electron Physician.* 2017 Aug 1; 9(8): 5088–5091. <https://doi.org/10.19082/5088>. PMID: 28979746; PMCID: PMC5614296.
- 19 Vuralli D., Tumer L., Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr.* 2017 Aug; 13(4): 360–366. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0007-8>. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101772.
- 20 Alqabbani H.M., AlBadr N.A. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clinical Nutrition Experimental.* 2020; 29: 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2019.12.001>
- 21 Gonmei Z., Toteja G.S. Micronutrient status of Indian population. *Indian J Med Res.* 2018 Nov; 148(5): 511–521. PMID: 30666978; PMCID: PMC6366258.
- 22 Smith M.R., DeFries R., Chhatre A., et al. Inadequate Zinc intake in India: past, present, and future. *Food Nutr Bull.* 2019 Mar; 40(1): 26–40. <https://doi.org/10.1177/0379572118825176>. PMID: 30974983.
- 23 Liu X., Piao J., Zhang Y., et al. Assessment of Zinc status in school-age children from Rural Areas in China nutrition and health survey 2002 and 2012. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Aug; 178(2): 194–200. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0922-x>. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101714.
- 24 Wang Y., Jia X.F., Zhang B., et al. Dietary Zinc intake and its association with metabolic syndrome indicators among Chinese adults: an analysis of the China nutritional transition cohort survey 2015. *Nutrients.* 2018 May 8; 10(5): 572. <https://doi.org/10.3390/nu10050572>. PMID: 29738427; PMCID: PMC5986452.
- 25 Reider C.A., Chung R.Y., Devarshi P.P., et al. Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005–2016 NHANES. *Nutrients.* 2020 Jun 10; 12(6): 1735. <https://doi.org/10.3390/nu12061735>. PMID: 32531972; PMCID: PMC7352522.
- 26 Hennigar S.R., Lieberman H.R., Fulgoni V.L. 3rd, McClung J.P. Serum Zinc concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental Zinc. *J Nutr.* 2018 Aug 1; 148(8): 1341–1351. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy105>. PMID: 29947812.
- 27 Yokokawa H., Fukuda H., Saita M., et al. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med.* 2020 Sep 18; 21(6): 248–255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377>. PMID: 33304719; PMCID: PMC7689236.
- 28 Yasuda H., Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016 Feb 25; 6: 21850. <https://doi.org/10.1038/srep21850>. PMID: 26912464; PMCID: PMC4766432.

- 29 Jung A., Spira D., Steinhagen-Thiessen E., et al. Zinc deficiency is associated with depressive symptoms-results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Aug 1; 72(8): 1149–1154. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw218>. PMID: 27789618.
- 30 Элементный статус населения России / Под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. Федеральное медико-биологическое агентство – ФГБУН «Институт токсикологии». СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПб, 2013. В 4-х т.
- 31 Fink G., Heitner J. Evaluating the cost-effectiveness of preventive zinc supplementation. *BMC Public Health*. 2014 Aug 15; 14: 852. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-852>. PMID: 25128210; PMCID: PMC4143582.
- 32 Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 4; 12(12): CD005978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005978.pub3>. PMID: 27915460; PMCID: PMC6463931.
- 33 Mayo-Wilson E., Junior J.A., Imdad A., et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15; (5): CD009384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub2>. PMID: 24826920.
- 34 Yakoob M.Y., Theodoratou E., Jabeen A., et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S23. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S23>. PMID: 21501441; PMCID: PMC3231897.
- 35 Tang Z., Wei Z., Wen F., Wu Y. Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr; 32(7): 1213–1218. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402001>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29103346.
- 36 Ota E., Mori R., Middleton P., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>.
- 37 Carducci B., Keats E.C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 16; 3(3): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>. PMID: 33724446; PMCID: PMC8094617.
- 38 Imdad A., Bhutta Z.A. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S22. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S22>. PMID: 21501440; PMCID: PMC3231896.
- 39 Staub E., Evers K., Askie L.M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12; 3: CD012797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012797.pub2>. PMID: 33710626.
- 40 Brown K.H., Pearson J.M., Rivera J., Allen L.H. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun; 75(6): 1062–1071. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.6.1062>. PMID: 12036814.
- 41 Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P., et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 19; 4(1): 13. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-13>. PMID: 22515411; PMCID: PMC3407731.
- 29 Jung A., Spira D., Steinhagen-Thiessen E., et al. Zinc deficiency is associated with depressive symptoms-results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Aug 1; 72(8): 1149–1154. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw218>. PMID: 27789618.
- 30 Elemental status of the Russian population / Edited by A.V. Skalny, M.F. Kiseleva. Federal Biomedical Agency – Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Toxicology. St. Petersburg: Medkniga ELBI-SPb, 2013. In 4 vol.
- 31 Fink G., Heitner J. Evaluating the cost-effectiveness of preventive zinc supplementation. *BMC Public Health*. 2014 Aug 15; 14: 852. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-852>. PMID: 25128210; PMCID: PMC4143582.
- 32 Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 4; 12(12): CD005978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005978.pub3>. PMID: 27915460; PMCID: PMC6463931.
- 33 Mayo-Wilson E., Junior J.A., Imdad A., et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15; (5): CD009384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub2>. PMID: 24826920.
- 34 Yakoob M.Y., Theodoratou E., Jabeen A., et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S23. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S23>. PMID: 21501441; PMCID: PMC3231897.
- 35 Tang Z., Wei Z., Wen F., Wu Y. Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr; 32(7): 1213–1218. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402001>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29103346.
- 36 Ota E., Mori R., Middleton P., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>.
- 37 Carducci B., Keats E.C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 16; 3(3): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>. PMID: 33724446; PMCID: PMC8094617.
- 38 Imdad A., Bhutta Z.A. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S22. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S22>. PMID: 21501440; PMCID: PMC3231896.
- 39 Staub E., Evers K., Askie L.M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12; 3: CD012797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012797.pub2>. PMID: 33710626.
- 40 Brown K.H., Pearson J.M., Rivera J., Allen L.H. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun; 75(6): 1062–1071. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.6.1062>. PMID: 12036814.
- 41 Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P., et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 19; 4(1): 13. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-13>. PMID: 22515411; PMCID: PMC3407731.

- 42 Wang X., Wu W., Zheng W., et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 76–90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz041>.
- 43 Asbaghi O., Sadeghian M., Fouladvand F., et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.021>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32451277.
- 44 Pompano L.M., Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa087>. Erratum in: *Adv Nutr.* 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- 45 Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Ishara M.H., et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2015 Aug 4; 12: 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0023-4>. PMID: 26244049; PMCID: PMC4523910.
- 46 Mousavi S.M., Mofrad M.D., do Nascimento I.J.B., et al. The effect of zinc supplementation on blood pressure: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Nutr.* 2020 Aug; 59(5): 1815–1827. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02204-5>. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2020 Mar 20. PMID: 32090294.
- 47 Li Z., Wang W., Liu H., et al. The association of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 May; 53: 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.01.018>. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30910205.
- 48 Mousavi S.M., Djafarian K., Mojtahed A., et al. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5; 834: 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.019>. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30012497.
- 49 Hemilä H., Fitzgerald J.T., Petrus E.J., Prasad A. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr 3; 4(2): ofx059. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx059>. PMID: 28480298; PMCID: PMC5410113.
- 50 Wang L., Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar; 12(3): 857–864. <https://doi.org/10.1111/crj.12646>. Epub 2017 May 31. PMID: 28488366.
- 51 Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Jul; 46(1): 17–26. Epub 2020 Apr 14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>. PMID: 32319538; PMCID: PMC7255455.
- 52 Vogel-González M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients.* 2021 Feb 9; 13(2): 562. <https://doi.org/10.3390/nu13020562>. PMID: 33572045; PMCID: PMC7914437.
- 53 Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum zinc, copper, and other biomarkers are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites.* 2021 Apr 15; 11(4): 244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>. PMID: 33920813; PMCID: PMC8071197.
- 42 Wang X., Wu W., Zheng W., et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 76–90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz041>.
- 43 Asbaghi O., Sadeghian M., Fouladvand F., et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.021>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32451277.
- 44 Pompano L.M., Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa087>. Erratum in: *Adv Nutr.* 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- 45 Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Ishara M.H., et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2015 Aug 4; 12: 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0023-4>. PMID: 26244049; PMCID: PMC4523910.
- 46 Mousavi S.M., Mofrad M.D., do Nascimento I.J.B., et al. The effect of zinc supplementation on blood pressure: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Nutr.* 2020 Aug; 59(5): 1815–1827. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02204-5>. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2020 Mar 20. PMID: 32090294.
- 47 Li Z., Wang W., Liu H., et al. The association of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 May; 53: 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.01.018>. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30910205.
- 48 Mousavi S.M., Djafarian K., Mojtahed A., et al. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5; 834: 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.019>. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30012497.
- 49 Hemilä H., Fitzgerald J.T., Petrus E.J., Prasad A. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr 3; 4(2): ofx059. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx059>. PMID: 28480298; PMCID: PMC5410113.
- 50 Wang L., Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar; 12(3): 857–864. <https://doi.org/10.1111/crj.12646>. Epub 2017 May 31. PMID: 28488366.
- 51 Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Jul; 46(1): 17–26. Epub 2020 Apr 14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>. PMID: 32319538; PMCID: PMC7255455.
- 52 Vogel-González M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients.* 2021 Feb 9; 13(2): 562. <https://doi.org/10.3390/nu13020562>. PMID: 33572045; PMCID: PMC7914437.
- 53 Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum zinc, copper, and other biomarkers are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites.* 2021 Apr 15; 11(4): 244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>. PMID: 33920813; PMCID: PMC8071197.

- 54 Jothimani D., Kailasam E., Danielraj S., et al. COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920234; PMCID: PMC7482607.
- 55 Heller R.A., Sun Q., Hackler J., et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021 Jan; 38: 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33126054; PMCID: PMC7574778.
- 56 Boretti A. Zinc augments the antiviral potential of HCQ/CQ and ivermectin to reduce the risks of more serious outcomes from COVID-19 infection. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Feb 17; 71: 126954. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126954>. Epub ahead of print. PMID: 35190326; PMCID: PMC8851879.
- 57 Yao J.S., Paguio J.A., Dee E.C., et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest.* 2021 Jan; 159(1): 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710890; PMCID: PMC7375307.
- 58 Fischer Walker C.L., Ezzati M., Black R.E. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2009 May; 63(5): 591–597. Epub 2008 Feb 13. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>. PMID: 18270521
- 59 Liu D., Liu Y., Zhang W., et al. Agronomic approach of zinc biofortification can increase zinc bioavailability in wheat flour and thereby reduce zinc deficiency in humans. *Nutrients.* 2017 May 6; 9(5): 465. <https://doi.org/10.3390/nu9050465>. PMID: 28481273.
- 60 Qaim M., Stein A.J., Meenakshi J.V. Economics of biofortification. *Agric Cult Econ.* 2007; 37: 119–133. <https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2007.00239.x>.
- 61 Gregorio G.V., Dans L.F., Cordero C.P., Pabelo C.A. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jun; 60(6): 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.08.004>. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17493510.
- 62 Bhutta Z.A., Das J.K., Rizvi A., et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 452–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4). Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 396. PMID: 23746776.
- 63 Horton S. The economics of food fortification. *J Nutr.* 2006 Apr; 136(4): 1068–1071. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1068>. PMID: 16549479.
- 64 Horton S., Shekar M., McDonald C., et al. Scaling up nutrition: what will it cost? Washington: World Bank Publications, 2009. 136 p. ISBN: 978-0-8213-8077-2
- 54 Jothimani D., Kailasam E., Danielraj S., et al. COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920234; PMCID: PMC7482607.
- 55 Heller R.A., Sun Q., Hackler J., et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021 Jan; 38: 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33126054; PMCID: PMC7574778.
- 56 Boretti A. Zinc augments the antiviral potential of HCQ/CQ and ivermectin to reduce the risks of more serious outcomes from COVID-19 infection. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Feb 17; 71: 126954. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126954>. Epub ahead of print. PMID: 35190326; PMCID: PMC8851879.
- 57 Yao J.S., Paguio J.A., Dee E.C., et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest.* 2021 Jan; 159(1): 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710890; PMCID: PMC7375307.
- 58 Fischer Walker C.L., Ezzati M., Black R.E. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2009 May; 63(5): 591–597. Epub 2008 Feb 13. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>. PMID: 18270521
- 59 Liu D., Liu Y., Zhang W., et al. Agronomic approach of zinc biofortification can increase zinc bioavailability in wheat flour and thereby reduce zinc deficiency in humans. *Nutrients.* 2017 May 6; 9(5): 465. <https://doi.org/10.3390/nu9050465>. PMID: 28481273.
- 60 Qaim M., Stein A.J., Meenakshi J.V. Economics of biofortification. *Agric Cult Econ.* 2007; 37: 119–133. <https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2007.00239.x>.
- 61 Gregorio G.V., Dans L.F., Cordero C.P., Pabelo C.A. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jun; 60(6): 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.08.004>. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17493510.
- 62 Bhutta Z.A., Das J.K., Rizvi A., et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 452–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4). Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 396. PMID: 23746776.
- 63 Horton S. The economics of food fortification. *J Nutr.* 2006 Apr; 136(4): 1068–1071. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1068>. PMID: 16549479.
- 64 Horton S., Shekar M., McDonald C., et al. Scaling up nutrition: what will it cost? Washington: World Bank Publications, 2009. 136 p. ISBN: 978-0-8213-8077-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Скальный Анатолий Викторович , д-р мед. наук, профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный руководитель Лаборатории биотехнологии и прикладной биоэлементологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Anatoly V. Skalny , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Scientific Director, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, P.G. Demidov Yaroslavl State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Сотникова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-4646>

Коробейникова Татьяна Викторовна, канд. техн. наук, научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной диетологии Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6354>

Тиньков Алексей Алексеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный сотрудник Лаборатории эковиомониторинга и контроля качества ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Tatiana I. Sotnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); doctor, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-4646>

Tatiana V. Korobeynikova, Cand. of Sci. (Engineering), Research Associate, Head of the Laboratory of Molecular Dietology, Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6354>

Alexey A Tinkov, Cand. of Sci. (Medicine), Leading Researcher, Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Researcher, Laboratory of Ecobiomonitoring and Quality Control, P.G. Demidov Yaroslavl State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>



Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения

В.А. Кудрявцева¹, Е.А. Кузьмин¹, А.В. Моисеева¹, М.С. Обельчакова¹, П.А. Сеницына¹, Т.И. Филистович², Н.Л. Карташкина¹, Г.А. Пьявченко^{1,3,✉}, А.М. Голубев³, С.Л. Кузнецов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ул. Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» –
Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского
ул. Петровка, д. 25, стр. 2, г. Москва, 107031, Россия

Аннотация

Острое нарушение мозгового кровообращения является одним из наиболее обсуждаемых вопросов современной реаниматологии и неврологии, так как это тяжелое состояние, приводящее к инвалидизации или смерти пациента при отсутствии немедленно оказанной медицинской помощи. В этом обзоре рассматриваются общие и частные биологические маркеры инсульта, генетические признаки инсульта и современные данные по их диагностическому значению. Анализируются основные механизмы гибели клеток ткани головного мозга при инсульте, такие как апоптоз, некроз, ферроптоз, партанатоз, сармоптоз, аутолиз, аутофагия, онкоз, эксайтотоксическая гибель, рассматриваются морфологические особенности наблюдаемых процессов, их структурные проявления. Для каждого типа гибели клеток в нервной ткани обсуждаются наиболее часто выявляемые молекулярные маркеры: специфические киназы, Толл-подобные рецепторы в случае апоптоза; серин-треониновые протеинкиназы, компоненты полиубиквитинового системы, выявляемые при некрозе; рецепторы трансферрина 1, типичные для ферроптоза; поли(АДФ-рибоза)-полимераза, активность которой возрастает при партанатозе; белок медленной Валлеровской дегенерации, накапливающийся в ходе сармоптоза; а также другие биомаркеры, характерные как для отдельных типов гибели нервных клеток, так и для общепатологических процессов, затрагивающих головной мозг.

Ключевые слова: инсульт; клеточная гибель; апоптоз; некроз; ферроптоз; партанатоз; сармоптоз; аутолиз; аутофагия; онкоз; эксайтотоксическая гибель

Рубрики MeSH:

МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАССТРОЙСТВА – ПАТОЛОГИЯ

МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ РАССТРОЙСТВА – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ

КЛЕТКИ СМЕРТЬ

НЕЙРОНЫ – ПАТОЛОГИЯ

Для цитирования: Кудрявцева В.А., Кузьмин Е.А., Моисеева А.В., Обельчакова М.С., Сеницына П.А., Филистович Т.И., Карташкина Н.Л., Пьявченко Г.А., Голубев А.М., Кузнецов С.Л. Молекулярные и морфологические маркеры гибели нейронов при острых нарушениях мозгового кровообращения. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 18–32. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-65-00096¹

Поступила: 15.08.2022

Принята: 29.09.2022

Дата печати: 28.11.2022

Molecular and morphological markers of neuronal death in acute cerebrovascular accidents

Varvara A. Kudryavtseva¹, Egor A. Kuzmin¹, Aleksandra V. Moiseeva¹, Mariia S. Obelchakova¹, Polina A. Sinitsina¹, Tatiana I. Filistovich², Natalia L. Kartashkina¹, Gennadii A. Piavchenko^{1,3,✉}, Arkady M. Golubev³, Sergey L. Kuznetsov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Grodno State Medical University

80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology

25, bld. 2, Petrovka str., Moscow, 107031, Russia

Abstract

Acute cerebral circulation disorder is one of the most discussed issues in modern intensive care and neurology, as it is a severe condition, leading to disability or death of the patient, in the absence of immediate medical care. This review discusses general and specific biological markers of stroke, genetic markers of stroke, and current data on their diagnostic significance. The main mechanisms of brain tissue cell death in stroke, such as apoptosis, necrosis, ferroptosis, parthanatosis, sarmoptosis, autolysis, autophagy, oncosis, excitotoxic death are analyzed; the morphological features of the observed processes and their structural manifestations are reviewed. For each type of cell death in nervous tissue, the most frequently detected molecular markers are discussed: specific kinases, Toll-like receptors in the case of apoptosis; serine-threonine protein kinases, components of the polyubiquitin system detected in necrosis; transferrin 1 receptors, typical for ferroptosis; poly(ADP-ribose)-polymerase, whose activity increases in parthanatosis; slow Wallerian degeneration protein that accumulates during sarmoptosis; and other biomarkers characteristic of both individual types of nerve cell death and general pathological processes affecting the brain.

Keywords: stroke; cell death; apoptosis; necrosis; ferroptosis; parthanatosis; sarmoptosis; autolysis; autophagy; oncosis; excitotoxic death

MeSH terms:

CEREBROVASCULAR DISORDERS – PATHOLOGY

CEREBROVASCULAR DISORDERS – PHYSIOPATHOLOGY

BIOMARKERS – ANALYSIS

CELL DEATH

NEURONS – PATHOLOGY

For citation: Kudryavtseva V.A., Kuzmin E.A., Moiseeva A.V., Obelchakova M.S., Sinitsina P.A., Filistovich T.I., Kartashkina N.L., Piavchenko G.A., Golubev A.M., Kuznetsov S.L. Molecular and morphological markers of neuronal death in acute cerebrovascular accidents. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(4): 18–32. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.18-32>

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

¹ Российский научный фонд. <https://rscf.ru/project/22-65-00096/>

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by the Russian Science Foundation № 22-65-00096

Received: 15.08.2022

Accepted: 29.09.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

CASP – caspase, каспаза

S100B – S-100 calcium binding protein B, S-100 кальций-связывающий белок B

TLR – Toll-like receptor, Толл-подобный рецептор

NLR – NOD-like-receptor, NOD-подобный рецептор

HSP – heat shock protein, белок теплового шока

PARP – Poly (ADP-ribose) polymerase, поли(АДФ-рибоза)-полимераза

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Морфологические и молекулярные биомаркеры различных типов клеточной гибели ассоциированы с разными механизмами развития инсульта.	Morphological and molecular biomarkers of various types of cell death are associated with different mechanisms of stroke development.
Для некротического типа гибели нейронов при нарушениях мозгового кровообращения характерны полиубиквитиновый механизм активации с последующей индукцией серин-треонин протеинкиназ.	The necrotic type of neuronal death during cerebral circulatory disorders is characterized by a polyubiquitin activation mechanism followed by induction of serine-threonine protein kinases.
Апоптотический тип гибели нейронов в ходе развития инсульта характеризуется активацией опухолевого белка 53, индукторов апоптоза и клеточных факторов.	Apoptotic type of neuronal death in stroke development is characterized by activation of tumor protein 53, apoptosis inducers, and cellular factors.
Гибель клеток нервной ткани посредством ферроптоза сопровождается нарушением баланса свободного железа и накоплением свободных форм кислорода.	Nerve tissue cell death by ferroptosis is accompanied by an imbalance of free iron and accumulation of free oxygen forms.
Путь активации программируемой клеточной гибели некротического типа, пироптоза, характеризуется нарушением целостности цитолеммы в результате активации каспазы-1.	The activation pathway of programmed necrotic cell death, pyroptosis, is characterized by disruption of cytollemal integrity as a result of caspase-1 activation.
Наиболее изученным механизмом гибели нейронов является Валлеровская дегенерация, типичным маркером которой является аксонотомия.	The most studied mechanism of neuronal death is Wallerian degeneration, a typical marker of which is axonotomy.
Прогрессирующая гипоксическая альтерация нейронов индуцирует гибель клеток путем онкоза, характерными биомаркерами которого являются глиальный фибриллярный кислый белок, а также N-метил-D-аспаратный-рецептор.	Progressive hypoxic alteration of neurons induces cell death by oncosis, the characteristic biomarkers of which are glial fibrillary acidic protein as well as N-methyl-D-aspartate receptor.

Инсульт является одной из ведущих причин смерти, вследствие него ежегодно умирает 7 миллионов человек во всем мире [1]. Вероятность возникновения данного заболевания увеличивается с возрастом: так, в 45–55 лет она составляет 0,001%, а в более старших возрастных группах достигает 0,03% [2].

Терапевтическое окно при инсульте очень мало и составляет около 4,5 часа от начала заболевания [3]. Около 5% случаев инсульта пропускаются, а приблизительно у 30% пациентов с подозрением на инсульт в конечном счете диагностируется другое заболевание [4]. Помимо диагностики собственно инсульта необходимо определить его тип для подбора оптимального лечения. Причиной как ишемического, так и геморрагического инсульта могут являться гипоксия, ишемия и инфаркт головного мозга [5, 6].

Вследствие нарушения аэробных процессов в нервной ткани происходит повреждение нейронов и их локальная гибель [7, 8]. К морфологическим проявлениям ишемических повреждений нейронов относятся: гомогенизация цитоплазмы, деформация и сморщивание ядер, кариоцитоллиз с образованием клеток-теней, хроматолиз, смещение ядра от периферии к центру клетки и его набухание, смещение ядрышка к периферии ядра, перичеселлюлярный отек [9]. Биомаркерами могут служить белки, липиды, рибонуклеиновая кислота и другие компоненты клеток, высвобождающиеся при их гибели.

Технологии, применяемые в современной медицине, позволяют получать данные генома, эпигенома, транскриптома, протеома и анализировать их для дифференцировки этиологии нарушений мозгового кровообращения.

Цель обзора – выявление молекулярных механизмов клеточной гибели при острых нарушениях мозгового кровообращения и их морфологических проявлений. Поиск источников осуществлялся в российских и зарубежных базах данных, в том числе были изучены фундаментальные работы научной литературы по рассматриваемой теме. Отобраны наиболее релевантные источники информации.

Общие характеристики видов клеточной гибели и биологических маркеров при инсультах

Основными типами клеточной гибели нейронов при инсультах служат *апоптоз* и *некроз*. Эти процессы регулируются разными молекулярными механизмами, что приводит к различным изменениям на морфологическом уровне. Кроме перечисленных форм на данный момент выявлено множество переходных и специфических разновидностей гибели клетки, характерных как для всего организма, так и для определенных клеточных линий. Многие механизмы клеточной гибели представляют собой комбинацию процессов программируемой гибели с разными стартовыми сигналами и некроза, в связи с чем морфологические изменения при упомянутых механизмах идентичны некрозу, но молекулярные маркеры будут различны в зависимости от типа гибели нейрональных клеток.

Биологические маркеры при инсультах можно разделить на группы: маркеры повреждения тканей головного мозга, маркеры воспаления, маркеры гемостаза, прочие маркеры [10].

Основными маркерами повреждения головного мозга являются: S100B (S-100 calcium-binding protein, S-100 кальций-связывающий белок B), GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок), T-tau (total-tau protein, общий тау-белок), NSE (neuron-specific enolase, нейрон-специфическая энлаза), NMDA-R (N-methyl-D-aspartate receptor, N-метил-D-аспартатный-рецептор), MBP (myelin basic protein, основной белок миелина), BDNF (B-type neurotrophic growth factor, мозговой нейротрофический фактор мозга). По наличию этих маркеров можно судить о разрушении нервных клеток и циркуляции продуктов их метаболизма в кровотоке.

К маркерам воспаления относятся: IL-6 (interleukin 6, интерлейкин 6), определение которого, независимо от этиологии инсульта, выраженности симптомов и наличия осложнений, может помочь предсказать функциональный исход после внутривенного тромболитика; IL-1b (interleukin 1 beta, интерлейкин 1 бета), TNF- α (tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли альфа), вырабатываемые активированной микроглией в фенотипе M1 [11]; cFn (cellular fibronectin, клеточный фибронектин), VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule 1, моле-

кула адгезии сосудистых клеток 1), MMP9 (matrix metalloproteinase 9, матриксная металлопротеиназа 9), ApoC-I (apolipoprotein C-I, аполипопротеин C-I), ApoC-III (apolipoprotein C-III, аполипопротеин C-III). ApoC-I и ApoC-III совместно с параоксоназой-1 могут быть использованы как для ишемического инсульта, так и для дифференциации между ишемическим и геморрагическим инсультами благодаря их связи с холестерином липопротеинов высокой плотности и сывороточным амилоидом А [12]. Группа маркеров воспалительного процесса взаимосвязана с патологией сосудов среднего и крупного диаметра.

Маркеры гемостаза включают в себя: D-димер, VWF (von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда), высокий уровень которого ассоциирован с повышенным риском первого инсульта, рецидива и смертности, связанной с инсультом, что подтверждают обширные эпидемиологические данные [13], а также PAI-I (plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена-1), высокий уровень которого отмечается у пациентов с ишемическим инсультом [14, 15].

Другими биологическими маркерами, выявляемыми при инсульте, служат: NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-концевой прогормон натрийуретического пептида мозга), BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид), NDKA (nucleoside diphosphate kinase A, нуклеозиддифосфат киназа A), PARK 7 (Parkinson disease protein 7, белок 7 болезни Паркинсона), RBP4 (retinol binding protein 4, ретинол-связывающий белок 4), CASP-3 (caspase 3, каспаза 3) [16–19].

Особенности морфологических характеристик и биологических маркеров при разных видах гибели нейронов **Апоптоз**

Апоптоз – термин, используемый для описания процесса регулируемой программируемой клеточной гибели, в ходе которого происходит распад нейрона на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазмалеммой. Указанный процесс характеризуется сложностью и стадийностью наблюдаемых морфологических изменений.

Каждая стадия запускается отдельной генетической программой, реализуемой посредством генной индукции синтеза сигнальных молекул и активации эндонуклеаз [20]. Основные морфологические изменения на ранних стадиях не выражены и связаны с активностью индукторов апоптоза TRP53 (transformation-related protein 53, опухолевый белок 53, pRb – retinoblastoma protein, белок ретинобластомы) и внутриклеточных факторов [21–23], в то время как конденсация хроматина, фрагментация ядра, уплотнение клетки и блеббинг (появление выпячиваний клеточной поверхности, характеризующихся различной структурой и формой) проявляются на более

поздних стадиях [24]. Таким образом, к основным морфологическим изменениям нейрона при апоптозе относят: конденсацию хроматина, фрагментацию ядра, уплотнение клетки и блеббинг, которому предшествует набухание митохондрий, происходящее в результате проникновения белков межклеточного пространства в цитоплазму. Блеббинг, в свою очередь, является причиной уплотнения органелл, которые, тем не менее, сохраняют целостность своих структур на всех стадиях апоптоза. В результате описанного процесса во многих случаях образуются апоптотические тельца, а содержимое клетки обычно не выходит наружу, что, как предполагается, сводит к минимуму возникновение иммунологических реакций [24].

К молекулярным маркерам апоптоза в нервной ткани относят: CASP-3; TLRs (Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы); так называемые рецепторы смерти – TNFR1 (tumor necrosis factor receptor 1, рецептор фактора некроза опухоли 1); инфламасомы – NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, инфламасома пиринового домена 3 семейства NLR); внутриклеточное определение нуклеиновых кислот (например, вирусной ДНК, РНК); апоптотические – CASP: 8, 10, 3, 6, 7, 9; MAP1LC3-II (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, микротрубочки – ассоциированные белки 1A/1B с легкой цепью 3B) [25, 26].

Некроз

Некроз – тип смерти клетки, проявляющийся ее набуханием с последующим выходом содержимого клетки во внеклеточное пространство. Хотя в процесс деградации вовлечены разрывы ДНК, однако при некрозе, в отличие от апоптоза, не происходит конденсации хромосом, что позволяет дифференцировать патологические признаки каждого из этих двух типов клеточной гибели. Важным аспектом проявления морфологических признаков некроза нейрона является их временная задержка относительно гибели клеток, заключающаяся в том, что отсроченные эффекты некроза могут наблюдаться спустя несколько суток после клеточной смерти. На ранних стадиях наблюдается кариорексис, после появляются пикнотичные, а потом и полностью лизированные ядра [27]. Кариолизис характеризует переход от некробиоза к собственно некрозу и хорошо обнаруживается при окраске гематоксилин-эозином [28]. Распавшиеся ядра не будут окрашиваться гематоксилином из-за распада нуклеиновых кислот. Также на ультраструктурном уровне наблюдается набухание митохондрий, митофагия, диссоциация полисом, их открепление от цистерн, уменьшение количества гранул гликогена [20, 29]. Органеллы нейронов в состоянии некроза претерпевают ряд изменений:

- для митохондрий характерно набухание, снижение плотности гранул и возникновение агрегатов

неправильной формы в матриксе, а также отложение кальциевых солей;

- в цитоплазматической сети наблюдается набухание, нарушение строения, дезорганизация и распад мембранных структур;

- к основным изменениям рибосом относят: диссоциацию полисом, отделение рибосом от мембранных структур, снижение четкости контуров, уменьшение размеров и количества рибосом;

- в лизосомах происходит агрегация мелких гранул и просветление матрикса, возможен разрыв мембран;

- в цитоплазматическом матриксе исчезают гранулы гликогена, снижается ферментативная активность [27].

Молекулярными маркерами некроза в нервной ткани являются: серин-треонин протеинкиназы, полиубиквитиновая система (преимущественно связи K63 и M1), S100B, АТФ (аденозинтрифосфат), HSP90 (heat shock protein 90, белок теплового шока 90). Для вторичного некроза и фагоцитоза после апоптоза характерны – DFNA5 protein (non-syndromic hearing impairment protein 5, несиндромный белок 5 нарушения слуха); CASP-3, CASP-1/1 [30, 31].

Ферроптоз

Одним из распространенных типов клеточной смерти является ферроптоз, возникающий при нарушении баланса свободного железа и вследствие неконтролируемого перекисного окисления липидов, накопления свободных форм кислорода. Этот процесс приводит к нарушению структуры и функций плазматических мембран и некротической гибели нейрональной клетки. Этиологическим фактором перехода к ферроптозу служит недостаток GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4), необходимой для восстановления токсичных перекисей липидов [32, 33]. В свою очередь, мозг является высокочувствительным к изменениям баланса железа органом. Ферроптоз ассоциирован с рядом нейродегенеративных заболеваний [34]. При ишемическом инсульте нейроны переходят к ферроптозу из-за перегрузки железом вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера. Ферритин, отдающий трехвалентное железо, приводит к вышеописанным процессам и гибели клеток.

Типичными морфологическими проявлениями ферроптоза в нервной ткани считают снижение количества митохондрий, уплотнение и (или) дезорганизацию крист митохондрий, разрыв их внешней мембраны, а также увеличение плотности внутренних мембран – «усыхание» митохондрий [35, 36]. Молекулярными маркерами нейронального ферроптоза могут служить: TFRC-рецепторы (transferrin receptor protein 1, рецептор трансферрина 1) и ACSL4 (long-chain-fatty-acid-CoA ligase 4, CoA-лигаза 4 длинноцепочечных жирных кислот),

участвующие в перекисном окислении липидов; эрастин; RSL3 (RAS-selective lethal, RAS-селективный летальный белок); GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4); индукция экспрессии: PTGS2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, простагландин-эндопероксид-синтаза 2), CHAC1 (Chac glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1, глутатионспецифическая гамма-глутамилцикло-трансфераза ChaC); NFE2L2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, ядерный фактор эритроид 2, связанный с фактором 2); мутированный белок KRAS (Kirsten rat sarcoma virus, вирус саркомы крыс Кирстен), HMGB1 (high mobility group Box 1 protein, белок Box 1 группы высокой подвижности), NCOA4 (nuclear receptor coactivator 4, коактиватор ядерных рецепторов 4) [37, 38].

На выявлении молекулярных механизмов ферроптоза нейрона основана разрабатываемая нейропротективная терапия с использованием специфических ингибиторов [39], которая позволяет ослабить повреждение тканей в постинсультных состояниях [40].

Партанатоз

Представляет собой тип регулируемого некроза, который зависит от активности PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase, поли(АДФ-рибоза)-полимераза) [41]. Ключевыми особенностями нейронального партанатоза являются: независимость от каспаз [42]; деполяризация мембраны митохондрий и вторичное производство активных форм кислорода [43]; наличие тесной связи с кальциевой сигнализацией [44]; независимость от цитопротекторного эффекта гена Bcl-2 (B-cell lymphoma 2 gene, ген В-клеточной лимфомы 2) [45]; синергизм между PARG (Poly (ADP-ribose) glycohydrolase, поли (АДФ-рибоза) гликогидролаза) и PARP-1 в регуляции клеточной смерти [46].

Морфологические маркеры партанатоза нейронов аналогичны некрозу. К молекулярным маркерам относятся: гиперактивация PARP-1, накопление PAR (Poly (ADP-ribose, поли(АДФ-рибоза), ядерная транслокация митохондриального белка AIF (Apoptosis inducing factor, апоптоз индуцирующий фактор) и крупномасштабные расщепления ДНК, PARG [31, 47].

Пироптоз

Это подвид программируемой клеточной гибели некротического типа, характеризующийся нарушением целостности цитолеммы в результате активации CASP-1 и быстрым высвобождением внутриклеточных компонентов во внеклеточную среду.

В нервной ткани при апоптозе основными медиаторами являются CASP-3, 6 и 8, но в случае пироптоза главным медиатором является CASP-1, а CASP-3, 6 и 8 остаются незадействованными. После нарушения целостности клеточной мембраны в нейрон

устремляются ионы и вода, в результате чего клетка набухает и подвергается лизису, высвобождая наружу свое содержимое. При пироптозе не происходит нарушения целостности мембраны митохондрий и высвобождения цитохрома С [48].

Имеются отличия и в поражении ДНК нервной клетки. Так, при апоптозе участки между нуклеосомами расщепляют ДНКазы, а при пироптозе вместо этого происходит активация каспазо-1-зависимой нуклеазы, что приводит к конденсации хромосом. Целостность ядра при этом сохраняется [49]. Молекулярными маркерами пироптоза нервной ткани служат: PARP – полимеразы – цитозольные белки, содержащие специфический сайт расщепления воспалительных каспаз (CASP-1, CASP-4, CASP-5, CASP-11); GSDMD (Gasdermin D, гасдермин D); RIPK3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3, рецептор-взаимодействующая серин/треонин-протеинкиназа 3); MLKL (mixed lineage kinase domain like pseudokinase, домен смешанной киназы, подобной псевдокиназе); ZBP1 (Z-DNA-binding protein 1, Z-ДНК-связывающий белок 1); ESCRT machinery (endosomal sorting complexes required for transport, эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспортировки); инфламасомы (NLRP3 и пиринозные белки) [50].

Сармоптоз

Валлеровская дегенерация, или сармоптоз, является наиболее изученным механизмом смерти нейронов, который связан с аксонотомией. Это почти универсальная, неапоптотическая дегенерация всех аксональных структур дистальнее места повреждения, развивающаяся обычно в течение 1–2 дней после иницирующего воздействия. Стоит отметить, что время смерти и выживаемость клетки после повреждения аксона зависят как от места расположения клетки, так и от ее типа: например, ганглиозные клетки сетчатки погибают уже через 2–3 недели после повреждения зрительного нерва, в то время как сенсорные и двигательные нейроны выживают после повреждения седалищного нерва.

Морфологические особенности сармоптоза: сначала происходит аксональная реакция, в ходе которой от центра перикариона начинается хроматолиз с дальнейшим набуханием цитоплазмы и сдвигом ядра к периферии клетки. В зависимости от множества различных факторов эта стадия может перейти либо в репаративную, либо в дегенеративную стадию, морфологические изменения при которой также подразделяются на периаксональную сегментарную дегенерацию и сармоптоз. Ключевое отличие этих двух типов дегенерации нейронов заключается в вовлеченности аксона в процесс дегенерации; так, при периаксональной сегментарной дегенерации повреждения происходят преимущественно в миелиновой оболочке, практически не затрагивая сам

аксон, в то время как при сармоптозе аксон распадается одновременно с миелиновой оболочкой [51]. Микроскопические изменения при сармоптозе в основном заключаются в набухании аксонов с уплотнением миелиновой оболочки: так, при окраске гематоксилином и эозином наблюдаются опустошенные, увеличенные в объемах аксоны, у которых уплотнен наружный контур. Изменения аксонов на субмикроскопическом уровне заключаются в отслаивании от миелиновой оболочки и набухании аксоплазмы, а также в разрушении органелл и цитоскелета с образованием в нем гранулярного материала разной плотности [52]. Молекулярные маркеры сармоптоза нейронов включают в себя: WldS белок (slow Wallerian degeneration, белок медленной Валлеровской дегенерации), мутантный слитый белок, предшественник NAD (никотинамидадениндинуклеотид), митохондриальные токсины: CCCP (Carbonyl Cyanide Chlorophenylhydrazone, митохондриальный токсин карбонилцианид м-хлорфенилгидразон) и ротенон, SARM1 (Sterile alpha and Toll/interleukin receptor (TIR) motif containing 1, стерильный альфа-и TIR-мотив, содержащий белок 1), TLR-7 и TLR-9, NMNAT2 (wild-type NAD synthesizing enzyme, никотинамид мононуклеотид аденилтрансфераза 2, дикий тип) [53, 54].

Аутолиз

Аутолиз может происходить, если кальций-зависимые ферменты начинают разрушать мембрану нейрона путем лизиса, высвобождая катепсины (ДНКазы, липазы) и активные формы кислорода, а также протоны, что повышает кислотность внутриклеточной среды.

То, насколько та или иная клетка нервной ткани подвержена аутолизу и как он может проявляться морфологически, зависит от многих факторов, в том числе и от типа клетки. Например, у астроцитов глии аутолиз развивается медленно относительно нейронов и его проявлениями являются набухание цитоплазмы и фрагментация отростков. Под световым микроскопом первые проявления аутолиза в мозговой ткани могут быть обнаружены примерно через 10–12 ч. Олигодендроглиоциты являются наиболее устойчивыми к аутолизу, так как они бедны ферментами лизосом. В данном случае аутолиз проявляется в побледнении и последующих гиперхроматизации и сморщивании ядра при окраске. Но наиболее медленно аутолиз протекает в нервных волокнах – первые его проявления в виде набухания либо уплотнения миелиновых оболочек происходят только через 1,5 суток после смерти. Из-за того что клетки нервной ткани содержат малое количество ферментов лизосом, их иммуногистохимическое исследование возможно спустя достаточно продолжительное время после смерти [55].

К молекулярным маркерам аутолиза относят: HSP70; Bax (Bcl-2-like protein 4, bcl-2-подобный

белок 4); лизосомальный TRP53; DRAM1 (DNA damage-regulated autophagy modulator 1, модулятор аутофагии, регулируемой повреждением ДНК 1); ATG13 (Autophagy-related protein 13, связанный с аутофагией белок 13); ATG14 (Autophagy-related protein 14, связанный с аутофагией белок 14), гиперактивация $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$; beclin-1 (беклин-1) [55, 56].

Аутофагия

Для аутофагии характерна прижизненная деградация метаболически измененного содержимого цитоплазмы с помощью лизосом в целях поддержания клеточного и энергетического гомеостаза [57]. В ходе аутофагии может осуществляться программируемая гибель как всего нейрона, так и его отдельных частей. Чрезмерно интенсивная аутофагия является причиной клеточной гибели [58], а недостаточная активность процессов аутофагии способствует накоплению метаболитов, ассоциированных со старением и дегенерацией нервной ткани. В частности, этот процесс важен для долгоживущих клеток нервной ткани, так как нарушения аутофагии могут провоцировать различные заболевания. Так, например, при накоплении в клетках агрегатов неправильно свернутого бета-амилоида развивается болезнь Альцгеймера.

Процесс аутофагии характеризуется рядом типичных для нервных клеток морфологических проявлений: на ранних стадиях происходит формирование большого количества аутофагосом, снижается число митохондрий и уменьшается площадь мембранных структур эндоплазматического ретикула, аппарат Гольджи увеличивается в размерах, возможен усиленный эндоцитоз. В дальнейшем наблюдается нарастание числа аутофагосом, многие из которых содержат включения липидов. Возможна конденсация ядра, однако это происходит не всегда [59].

Молекулярными маркерами аутофагии служат: PI3Ks (phosphoinositide 3-kinases, фосфоинозитид-3-киназы); GABARAP (gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein, гамма-аминомасляный кислотный рецептор-ассоциированный белок); MAP1LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, микротрубочки – ассоциированные белки 1A/1B с легкой цепью 3B); Atg8-protein (Autophagy-related protein 8, связанный с аутофагией белок 8); p62 (белок p62); оптиневрин; LILRB1 (Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1, подсемейство лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов B); HSP0; LAMP2A (lysosomal-associated membrane protein 2, лизосом-ассоциированный мембранный белок 2); beclin-1 (беклин-1) [60–62].

Онкоз

Вид гибели, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации нейрональных клеток [63]. В онкозе нейрона выделяют пять последовательных

фаз: 1) внутриклеточный ацидоз, являющийся результатом накопления лактата вследствие активации гликолиза; 2) декомпенсация работы $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы и начальный этап нарушения осмотического равновесия в клетке за счет поступления воды во внутриклеточное пространство из внеклеточной среды по градиенту концентрации ионов; 3) гидратация митохондрий и их набухание; 4) разрыв мембранных структур митохондрий, эндоплазматического ретикула, комплекса Гольджи, кариолеммы и плазмалеммы в связи с прогрессирующей гидратацией; 5) фагоцитоз погибших нейронов [64]. На светооптическом уровне в ходе онкоза в нервной ткани наблюдаются морфологические изменения клеток и отдельных органелл, их набухание, а также агрегация хроматина в отсутствие заметных уплотнений хроматиновых телец, дезорганизация лизосом и нарушение структурной целостности митохондрий вследствие их набухания.

К молекулярным маркерам онкоза относятся: CASP-8; CASP-3; GFAP (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок); NMDA-R (N-methyl-D-aspartate receptor, N-метил-D-аспаратный-рецептор), повышение уровня различных протеаз и фосфолипаз [65, 66].

Эксайтотоксическая гибель

Является одной из нетипичных форм гибели нервных клеток [63], возникающей в связи с избыточной или чрезмерно продолжительной активацией рецепторов глутамата – основного возбуждающего нейромедиатора. Для этого механизма гибели клеток нервной ткани типично наличие признаков некроза, апоптоза и при определенных условиях аутофагии [67, 68]. К основным ранним биомаркерам относятся глутамат и аспартат. На уровне клеточной организации дефицит энергии при нарушении мозгового кровообращения приводит к выраженной мембранной деполяризации, что провоцирует повреждение ионных насосов, инициирующее массивное высвобождение глутамата и аспартата, которые вызывают снижение тормозного влияния.

Ограничения использования маркеров инсульта в клинической практике

К сожалению, не всегда очевидна прямая зависимость наличия того или иного фактора при разных видах инсульта, в связи с чем ценность многих потенциальных молекулярных и морфологических маркеров, определяемых при инсульте, пока клинически не подтверждена. Так, например, белок S100B, будучи одним из наиболее значимых молекулярных маркеров некроза нервных клеток, может также выявляться и при других типах клеточной гибели – апоптозе и эксайтотоксической гибели, что затрудняет определение преобладающего механизма развития инсульта [69].

Кроме того, диагностика ишемических повреждений головного мозга имеет ряд ограничений. В частности, при рассмотрении такого маркера апоптоза, как CASP-3, можно заметить, что его прогностическая ценность в качестве маркера повреждения нейронов невелика. Так, в последних исследованиях неоднократно указывается, что CASP-3 может выступать маркером различных патологий. Причем в настоящее время большое количество работ посвящено прогностической ценности этого маркера в онкологии [70]. Так, установлено, что CASP-3 является потенциальным прогностическим маркером для пациентов с раком предстательной железы и колоректальным раком. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении молекулярного маркера некроза K63, который также связывают с развитием злокачественных новообразований, преимущественно немелкоклеточной карциномы легкого [71].

В дополнение к этому такой маркер апоптоза, как TNFR1, помимо диагностической значимости при ишемических повреждениях головного мозга, сейчас активно исследуется с целью выявления прогрессирования хронической болезни почек [72].

Таким образом, в связи с рядом ограничений диагностика нарушений мозгового кровообращения с применением молекулярных и морфологических маркеров не получила широкого распространения в практической медицине на данный момент. Однако обнаружение этих маркеров может обратить внимание специалиста на склонность пациента к развитию более глубокого патологического процесса при инсульте, что может стать предпосылкой для назначения протективной терапии, подобранной индивидуально для конкретного пациента. Такой подход соответствует Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, развитие которой является одним из важных направлений развития клинической медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изученных данных можно сделать вывод о наличии большого количества биологических маркеров разного химического состава и функционального значения, ассоциированных с процессами нарушения мозгового кровообращения, инсульта и клеточной гибели в нервной ткани. В качестве потенциальных маркеров могут выступать компоненты клеток, относящиеся ко всем классам химических веществ и выделяемые при повреждении и гибели нейронов. В зависимости от типа клеточной гибели: апоптоз, некроз, ферроптоз, парганатоз, пироптоз, сармоптоз, аутолиз, онкоз, аутофагия, эксайтотоксическая гибель – изменяются наиболее часто выявляемые вещества-маркеры, что дает возможность проведения дифференциальной диагностики заболеваний пациентов. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения клинически значимых

нейрональных биомаркеров клеточной гибели в практической медицине, в частности, при рассмотрении заболевания с позиций персонализированной медицины, поскольку клеточные и молекулярные маркеры являются свидетелями индивидуальных вариантов гибели нейронов. Этот диагностический метод

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Кудрявцева, Е.А. Кузьмин, А.В. Моисеева, М.С. Обельчакова и П.А. Синицина изучили литературные источники, провели анализ данных литературы и подготовили их краткое описание. Н.Л. Карташкіна и Г.А. Пьявченко написали текст обзора. Т.И. Филистович, А.М. Голубев и С.Л. Кузнецов осуществляли общее редактирование текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007; 6(2): 182–187. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70031-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70031-5). PMID: 17239805.
- 2 Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. *Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set.* CRC Press; 2018: 1988. ISBN: 9781498721288.
- 3 Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>. PMID: 22315273.
- 4 Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781>. PMID: 34785599.
- 5 Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.: Истоки; 2004: 297–397. ISBN: 5-88242-282-5.
- 6 Antipov V.V., Fedorov V.P., Kordenko A.N., Ushakov I.B. Modification of radiation changes in the hemato-encephalic barrier using exogenous hypoxia. *Med Radiol (Mosk).* 1987; 32(7): 53–57. PMID: 3613924.
- 7 Акулинин В.А., Семченко В.В., Степанов С.С., Беличенко П.В. Структурные изменения дендритных шипиков пирамидных нейронов слоя III сенсомоторной коры большого мозга крыс в отдаленном постишемическом периоде. *Морфология.* 2002; 122(5): 39–44. PMID: 12530305.
- 8 Семченко В.В., Степанов С.С., Никель А.Э., Акулинин В.А. Постишемическая реорганизация дендроархитектоники сектора СА3 гиппокампа белых крыс с высокой судорожной готовностью мозга. *Морфология.* 2000; 118(6): 25–30. <https://doi.org/10.1023/a:1012325228747>. PMID: 11210456.
- 9 Martin L.J. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med.* 2001; 7(5): 455–478. <https://doi.org/10.3892/ijmm.7.5.455>. PMID: 11295106.
- 10 Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion. *Clin Transl Neurosci.* 2018; 2(1): 13. <http://dx.doi.org/10.1177/2514183X18768050>

ограничен небольшим количеством биологических маркеров, достоверно коррелирующих с типом патологического состояния нарушения мозгового кровообращения, в связи с чем необходимо провести дополнительные исследования для выявления новых, клинически ценных маркеров инсульта.

AUTHOR CONTRIBUTION

Varvara A. Kudryavtseva, Egor A. Kuzmin, Aleksandra V. Moiseeva, Mariia S. Obelchakova and Polina A. Sinitsina studied the literary sources, analyzed the literature data and prepared a brief description of it. Natalia L. Kartashkina and Gennadii A. Piavchenko wrote the text of the review. Tatiana I. Filistovich, Arkady M. Golubev and Sergey L. Kuznetsov carried out general editing of the text of the article. All authors approved the final version of the article.

- 1 Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (2): 182–187. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70031-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70031-5). PMID: 17239805.
- 2 Love S., Perry A., Ironside J., Budka H. *Greenfield's Neuropathology – Two Volume Set.* CRC Press; 2018: 1988. ISBN: 9781498721288.
- 3 Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e601S–e636S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>. PMID: 22315273.
- 4 Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012781>. PMID: 34785599.
- 5 Ushakov I.B. Hypoxic mechanisms of combined effects. Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects. Moscow: Istoki, 2004: 297–397 (In Russian). ISBN: 5-88242-282-5.
- 6 Antipov V.V., Fedorov V.P., Kordenko A.N., Ushakov I.B. Modification of radiation changes in the hemato-encephalic barrier using exogenous hypoxia. *Med Radiol (Mosk).* 1987; 32(7): 53–57. PMID: 3613924.
- 7 Akulinin V.A., Semchenko V.V., Stepanov S.S., Belichenko P.V. Structural changes in dendritic spines of the pyramidal neurons of layer III of the rat sensory-motor cortex during remote post-ischemic period. *Morphology.* 2002; 122(5): 39–44 (In Russian). PMID: 12530305.
- 8 Semchenko V.V., Stepanov S.S., Nikel' A.Eh., Akulinin V.A. Post-ischemic reorganization of the dendroarchitectonics of field CA3 of the hippocampus of white rats with high levels of convulsive readiness of the brain. *Morphology.* 2000; 118(6): 25–30 (In Russian). <https://doi.org/10.1023/a:1012325228747>. PMID: 11210456.
- 9 Martin L.J. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med.* 2001; 7(5): 455–478. <https://doi.org/10.3892/ijmm.7.5.455>. PMID: 11295106.
- 10 Katan M., Elkind M. The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion. *Clin Transl Neurosci.* 2018; 2(1): 13. <http://dx.doi.org/10.1177/2514183X18768050>

- 11 *Qingqing W., Chengmei L.* The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 48(1): 42–53. <https://doi.org/10.1159/000491661>. PMID: 29996116.
- 12 *Walsh K.B., Hart K., Roll S., et al.* Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 are potential blood biomarkers for ischemic stroke diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(6): 1360–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027>. PMID: 26994915.
- 13 *Tobin W.O., Kinsella J.A., Kavanagh G.F., et al.* Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.045>. PMID: 28320178.
- 14 *Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C.* Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology.* 2013; 81(3): 264–272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829bfe3>. PMID: 23858408.
- 15 *Suhail M., Arijit B., Saleh Mohammed A., et al.* The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(8): 1071–1076. <https://doi.org/10.1177/1076029617705728>. PMID: 28460568.
- 16 *Bustamante A., Lopez-Cancio E., Pich S., et al.* Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke.* 2017; 48(9): 2419–2425. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017076>. PMID: 28716979.
- 17 *Mingina T., Zhao M.* Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers. *Biomark Med.* 2018; 12(5): 419–425. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0013>. PMID: 29697269.
- 18 *Montaner J., Mendioroz M., Ribó M., et al.* A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med.* 2011; 270: 166–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02329.x>. PMID: 21198992.
- 19 *Misra S., Kumar A., Kumar P., et al.* Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review. *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11 (9–10). <https://doi.org/10.1002/prca.201700007>. PMID: 28452132.
- 20 *Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю.* Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина; 2001: 189 с. ISBN 5-225-04424-7.
- 21 *Horky M., Kotala V., Anton M.* Nucleolus and apoptosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 973: 258–264. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x>. PMID: 12485873.
- 22 *Hengarten O.M.* The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407(6805): 770–776. <https://doi.org/10.1038/35037710>. PMID: 11048727.
- 23 *Матвеева Н.Ю.* Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2003; 4: 12–16. EDN: HPMMQH
- 24 *Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., et al.* Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018; 98(2): 813–880. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>. PMID: 3613924.
- 25 *Glushakova O.Y., Glushakov A.A., Wijesinghe D.S., et al.* Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ.* 2017; 3(2): 87–108. https://doi.org/10.4103/bc.bc_27_16. PMID: 30276309.
- 11 *Qingqing W., Chengmei L.* The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 48(1): 42–53. <https://doi.org/10.1159/000491661>. PMID: 29996116.
- 12 *Walsh K.B., Hart K., Roll S., et al.* Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 are potential blood biomarkers for ischemic stroke diagnosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(6): 1360–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.027>. PMID: 26994915.
- 13 *Tobin W.O., Kinsella J.A., Kavanagh G.F., et al.* Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci.* 2017; 375: 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.045>. PMID: 28320178.
- 14 *Tsai C.F., Thomas B., Sudlow C.* Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology.* 2013; 81(3): 264–272. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31829bfe3>. PMID: 23858408.
- 15 *Suhail M., Arijit B., Saleh Mohammed A., et al.* The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(8): 1071–1076. <https://doi.org/10.1177/1076029617705728>. PMID: 28460568.
- 16 *Bustamante A., Lopez-Cancio E., Pich S., et al.* Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke.* 2017; 48(9): 2419–2425. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017076>. PMID: 28716979.
- 17 *Mingina T., Zhao M.* Role of PARK7 and NDKA in stroke management: a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers. *Biomark Med.* 2018; 12(5): 419–425. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0013>. PMID: 29697269.
- 18 *Montaner J., Mendioroz M., Ribó M., et al.* A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department. *J Intern Med.* 2011; 270: 166–174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02329.x>. PMID: 21198992.
- 19 *Misra S., Kumar A., Kumar P., et al.* Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review. *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11 (9–10). <https://doi.org/10.1002/prca.201700007>. PMID: 28452132.
- 20 *Lushnikov E.F., Abrosimov A.YU.* Cell death (apoptosis). Moscow: Medicine; 2001: 189 p. (In Russian). ISBN 5-225-04424-7.
- 21 *Horky M., Kotala V., Anton M.* Nucleolus and apoptosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 973: 258–264. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04645.x>. PMID: 12485873.
- 22 *Hengarten O.M.* The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407(6805): 770–776. <https://doi.org/10.1038/35037710>. PMID: 11048727.
- 23 *Matveeva N.YU.* Apoptosis: morphological features and molecular mechanisms. *Pacific Medical Journal.* 2003; 4: 12–16 (In Russian). EDN: HPMMQH
- 24 *Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., et al.* Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018; 98(2): 813–880. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>. PMID: 3613924.
- 25 *Glushakova O.Y., Glushakov A.A., Wijesinghe D.S., et al.* Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ.* 2017; 3(2): 87–108. https://doi.org/10.4103/bc.bc_27_16. PMID: 30276309.

- 26 Yamano K., Youle R.J. Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy. *Autophagy*. 2020; 16(11): 2105–2107. <https://doi.org/10.1080/1548627.2020.1815457>. PMID: 32892694.
- 27 Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016(10). <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087221>. PMID: 27698233.
- 28 Grasl-Kraupp B., Ruttkay-Nedecky B., Koudelka H., et al. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note. *Hepatology*. 1995; 21(5): 1465–1468. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210534>. PMID: 7737654.
- 29 Деев Р.В., Билялов А.И., Жамеписов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки. 2018; 13(1): 6–19. <https://dx.doi.org/10.23868/201805001>
- 30 Li Y.Q., Peng J.J., Peng J., Luo X.J. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019; 392(9): 1043–1048. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01674-7>. PMID: 31230091.
- 31 Xie W., Zhou P., Sun Y., et al. Protective effects and target network analysis of Ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: A comprehensive overview of experimental studies. *Cells*. 2018; 7(12): 270. <https://doi.org/10.3390/cells7120270>. PMID: 30545139.
- 32 Bogolepov N.N., Matveeva T.S., Dovedova E.L., Vorob'eva T.V. Changes in nerve cell ultrastructure in hypoxia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1972; 72(12): 1819–1827. PMID: 4350145.
- 33 Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 403: 143–170. https://doi.org/10.1007/82_2016_508. PMID: 28204974.
- 34 Reichert C.O., de Freitas F.A., Sampaio-Silva J., et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): E8765. <https://doi.org/10.3390/ijms21228765>. PMID: 33233496.
- 35 Gao M., Yi J., Zhu J., et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019; 73(2): 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>. PMID: 30581146.
- 36 Jelinek A., Heyder L., Daude M., et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 117: 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019>. PMID: 29378335.
- 37 Cui Y., Zhang Y., Zhao X., et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2021; 93: 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>. PMID: 33444733.
- 38 Cui Y., Zhang Z., Zhou X., et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression. *J Neuroinflammation*. 2021; 18(1): 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>. PMID: 34717678.
- 39 Jin Y., Zhuang Y., Liu M., et al. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discov Today*. 2021; 26(4): 916–930. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.020>. PMID: 33412287.
- 40 Chen B., Chen Z., Liu M., et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects. *Brain Res Bull*. 2019; 153: 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.013>. PMID: 31442590.
- 26 Yamano K., Youle R.J. Two different axes CALCOCO2-RB1CC1 and OPTN-ATG9A initiate PRKN-mediated mitophagy. *Autophagy*. 2020; 16(11): 2105–2107. <https://doi.org/10.1080/1548627.2020.1815457>. PMID: 32892694.
- 27 Crowley L.C., Marfell B.J., Waterhouse N.J. Detection of DNA fragmentation in apoptotic cells by TUNEL. *Cold Spring Harb Protoc*. 2016(10). <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087221>. PMID: 27698233.
- 28 Grasl-Kraupp B., Ruttkay-Nedecky B., Koudelka H., et al. In situ detection of fragmented DNA (TUNEL assay) to discriminate among apoptosis, necrosis and auto cell death: A cautionary note. *Hepatology*. 1995; 21(5): 1465–1468. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210534>. PMID: 7737654.
- 29 Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhamepisov T.M. Modern concepts of cell death. Genes and cells. 2018; 13(1): 6–19 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.23868/201805001>
- 30 Li Y.Q., Peng J.J., Peng J., Luo X.J. The deafness gene GSDME: its involvement in cell apoptosis, secondary necrosis, and cancers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2019; 392(9): 1043–1048. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01674-7>. PMID: 31230091.
- 31 Xie W., Zhou P., Sun Y., et al. Protective effects and target network analysis of Ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: A comprehensive overview of experimental studies. *Cells*. 2018; 7(12): 270. <https://doi.org/10.3390/cells7120270>. PMID: 30545139.
- 32 Bogolepov N.N., Matveeva T.S., Dovedova E.L., Vorob'eva T.V. Changes in nerve cell ultrastructure in hypoxia. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1972; 72(12): 1819–1827. PMID: 4350145.
- 33 Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 403: 143–170. https://doi.org/10.1007/82_2016_508. PMID: 28204974.
- 34 Reichert C.O., de Freitas F.A., Sampaio-Silva J., et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): E8765. <https://doi.org/10.3390/ijms21228765>. PMID: 33233496.
- 35 Gao M., Yi J., Zhu J., et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019; 73(2): 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>. PMID: 30581146.
- 36 Jelinek A., Heyder L., Daude M., et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 117: 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019>. PMID: 29378335.
- 37 Cui Y., Zhang Y., Zhao X., et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun*. 2021; 93: 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>. PMID: 33444733.
- 38 Cui Y., Zhang Z., Zhou X., et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression. *J Neuroinflammation*. 2021; 18(1): 249. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02231-x>. PMID: 34717678.
- 39 Jin Y., Zhuang Y., Liu M., et al. Inhibiting ferroptosis: A novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discov Today*. 2021; 26(4): 916–930. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.020>. PMID: 33412287.
- 40 Chen B., Chen Z., Liu M., et al. Inhibition of neuronal ferroptosis in the acute phase of intracerebral hemorrhage shows long-term cerebroprotective effects. *Brain Res Bull*. 2019; 153: 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.08.013>. PMID: 31442590.

- 41 Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(8): 2000–2016. <https://doi.org/10.1111/bph.12416>. PMID: 24684389.
- 42 Virag L., Scott G.S., Cuzzocrea S., et al. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation. *Immunology.* 1998; 94(3): 345–355. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x>. PMID: 9767416.
- 43 Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death. *J Immunol.* 1998; 161(7): 3753–3759. PMID: 9759901.
- 44 Virag L., Scott D.S., Antal-Szalmás P., et al. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1999; 56(4): 824–833. PMID: 10496967.
- 45 Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(8): 704–713. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00359-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00359-2). PMID: 11053771.
- 46 Erdelyi K., Bai P., Kovács I., et al. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J.* 2009; 23(10): 3553–3563. <https://doi.org/10.1096/fj.09-133264>. PMID: 19571039.
- 47 Batnasan E., Xie S., Zhang Q., Li Y. Observation of parthanatos involvement in diminished ovarian reserve patients and melatonin's protective function through inhibiting ADP-Ribose (PAR) expression and preventing AIF translocation into the nucleus. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 75–86. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00005-8>. PMID: 32046374.
- 48 Rolls A., Shechter R., London A., et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1081–2008. <https://doi.org/10.1038/ncb1629>. PMID: 17704767.
- 49 McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(26): E6065–E6074. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115>. PMID: 29895691.
- 50 Zheng M., Kanneganti T.D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev.* 2020; 297(1): 26–38. <https://doi.org/10.1111/immr.12909>. PMID: 32729116.
- 51 Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. Л.: Медицина; 1965: 323.
- 52 Туманский В.А., Евсеев А.В. Морфологическая характеристика ретроградного разрушения (ретроградной дегенерации) нейронов головного мозга при посттравматической энцефалопатии. *Патология.* 2008; 24–28.
- 53 Summers D.W., Gibson D.A., DiAntonio A., Milbrandt J. SARM1-specific motifs in the TIR domain enable NAD⁺ loss and regulate injury-induced SARM1 activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(41): E6271–E6280. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601506113>. PMID: 27671644.
- 54 DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Pain.* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S17–S22. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001528>. PMID: 31008845.
- 41 Fatokun A.A., Dawson V.L., Dawson T.M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(8): 2000–2016. <https://doi.org/10.1111/bph.12416>. PMID: 24684389.
- 42 Virag L., Scott G.S., Cuzzocrea S., et al. Peroxynitrite-induced thymocyte apoptosis: the role of caspases and poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) activation. *Immunology.* 1998; 94(3): 345–355. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1998.00534.x>. PMID: 9767416.
- 43 Virag L., Szabo C., Salzman A.L. Poly(ADP-ribose) synthetase activation mediates mitochondrial injury during oxidant-induced cell death. *J Immunol.* 1998; 161(7): 3753–3759. PMID: 9759901.
- 44 Virag L., Scott D.S., Antal-Szalmás P., et al. Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase activation and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 1999; 56(4): 824–833. PMID: 10496967.
- 45 Virag L., Szabo C. BCL-2 protects peroxynitrite-treated thymocytes from poly(ADP-ribose) synthase (PARS)-independent apoptotic but not from PARS-mediated necrotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29(8): 704–713. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(00\)00359-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00359-2). PMID: 11053771.
- 46 Erdelyi K., Bai P., Kovács I., et al. Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells. *FASEB J.* 2009; 23(10): 3553–3563. <https://doi.org/10.1096/fj.09-133264>. PMID: 19571039.
- 47 Batnasan E., Xie S., Zhang Q., Li Y. Observation of parthanatos involvement in diminished ovarian reserve patients and melatonin's protective function through inhibiting ADP-Ribose (PAR) expression and preventing AIF translocation into the nucleus. *Reprod Sci.* 2020; 27(1): 75–86. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00005-8>. PMID: 32046374.
- 48 Rolls A., Shechter R., London A., et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 1081–2008. <https://doi.org/10.1038/ncb1629>. PMID: 17704767.
- 49 McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(26): E6065–E6074. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115>. PMID: 29895691.
- 50 Zheng M., Kanneganti T.D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis). *Immunol Rev.* 2020; 297(1): 26–38. <https://doi.org/10.1111/immr.12909>. PMID: 32729116.
- 51 Zhabotinskii YU.M. Normal and pathological neuron morphology. Leningrad: Meditsina; 1965: 323 (In Russian).
- 52 Tumanskii V.A., Evseev A.V. Morphological characteristics of retrograde destruction (retrograde degeneration) of brain neurons in postresuscitation encephalopathy. *Pathology.* 2008; 24–28 (In Russian).
- 53 Summers D.W., Gibson D.A., DiAntonio A., Milbrandt J. SARM1-specific motifs in the TIR domain enable NAD⁺ loss and regulate injury-induced SARM1 activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(41): E6271–E6280. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601506113>. PMID: 27671644.
- 54 DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *Pain.* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S17–S22. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001528>. PMID: 31008845.

- 55 Jensen K., WuWong D.J., Wong S., et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244(8): 621–629. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 30836793.
- 56 Zhang R., Varela M., Forn-Cuní G., et al. Deficiency in the autophagy modulator Dram1 exacerbates pyroptotic cell death of Mycobacteria-infected macrophages. *Cell Death Dis.* 2020; 11(4): 277. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 32332700.
- 57 Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2012; 30: 611–646. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074948>. PMID: 22449030.
- 58 Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M., et al. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>. PMID: 21760595.
- 59 Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(8): 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc1412>. PMID: 15286739.
- 60 Agrotis A., Pengo N., Burden J.J., Ketteler R. Redundancy of human ATG4 protease isoforms in autophagy and LC3/GABARAP processing revealed in cells. *Autophagy.* 2019; 15(6): 976–997. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569925>. PMID: 30661429.
- 61 Mathew B., Chennakesavalu M., Sharma M., et al. Autophagy and post-ischemic conditioning in retinal ischemia. *Autophagy.* 2021; 17(6): 1479–1499. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1767371>. PMID: 32452260.
- 62 Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J Mol Biol.* 2020; 432(1): 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016>. PMID: 31310766.
- 63 Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009; 16(1): 3–11. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>. PMID: 18846107.
- 64 Scarabelli T.M., Knight R., Stephanou A., et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology.* 2006; 31 (3): 181–264. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002>. PMID: 16503249.
- 65 Wei S., Low S.W., Poore C.P., et al. Comparison of Anti-oncotic effect of TRPM4 blocking antibody in neuron, astrocyte and vascular endothelial cell under hypoxia. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 562584. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.562584>. PMID: 33195194.
- 66 Lopina O.D., Tverskoi A.M., Klimanova E.A., et al. Ouabain-induced cell death and survival. Role of $\alpha 1$ -Na,K-ATPase-mediated signaling and $[Na^+]_i/[K^+]_i$ -dependent gene expression. *Front Physiol.* 2020; 11: 1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01060>. PMID: 33013454.
- 67 Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013; 698(1–3): 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>. PMID: 23123057.
- 68 Vincent P., Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience.* 2009; 158(1): 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.066>. PMID: 18400404.
- 69 Gonzalez L.L., Garrie K., Turner M.D. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020; 1867(6): 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>. PMID: 32057918.
- 55 Jensen K., WuWong D.J., Wong S., et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax. *Exp Biol Med* (Maywood). 2019; 244(8): 621–629. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 30836793.
- 56 Zhang R., Varela M., Forn-Cuní G., et al. Deficiency in the autophagy modulator Dram1 exacerbates pyroptotic cell death of Mycobacteria-infected macrophages. *Cell Death Dis.* 2020; 11(4): 277. <https://doi.org/10.1177/1535370219833624>. PMID: 32332700.
- 57 Kuballa P., Nolte W.N., Castoreno A.B., Xavier R.J. Autophagy and the immune system. *Ann Rev Immunol.* 2012; 30: 611–646. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074948>. PMID: 22449030.
- 58 Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M., et al. Molecular definition of cellular death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>. PMID: 21760595.
- 59 Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(8): 592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc1412>. PMID: 15286739.
- 60 Agrotis A., Pengo N., Burden J.J., Ketteler R. Redundancy of human ATG4 protease isoforms in autophagy and LC3/GABARAP processing revealed in cells. *Autophagy.* 2019; 15(6): 976–997. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569925>. PMID: 30661429.
- 61 Mathew B., Chennakesavalu M., Sharma M., et al. Autophagy and post-ischemic conditioning in retinal ischemia. *Autophagy.* 2021; 17(6): 1479–1499. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1767371>. PMID: 32452260.
- 62 Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J Mol Biol.* 2020; 432(1): 80–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.07.016>. PMID: 31310766.
- 63 Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009; 16(1): 3–11. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>. PMID: 18846107.
- 64 Scarabelli T.M., Knight R., Stephanou A., et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Current problems in cardiology.* 2006; 31 (3): 181–264. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.11.002>. PMID: 16503249.
- 65 Wei S., Low S.W., Poore C.P., et al. Comparison of Anti-oncotic effect of TRPM4 blocking antibody in neuron, astrocyte and vascular endothelial cell under hypoxia. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 562584. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.562584>. PMID: 33195194.
- 66 Lopina O.D., Tverskoi A.M., Klimanova E.A., et al. Ouabain-induced cell death and survival. Role of $\alpha 1$ -Na,K-ATPase-mediated signaling and $[Na^+]_i/[K^+]_i$ -dependent gene expression. *Front Physiol.* 2020; 11: 1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01060>. PMID: 33013454.
- 67 Mehta A., Prabhakar M., Kumar P., et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013; 698(1–3): 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>. PMID: 23123057.
- 68 Vincent P., Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience.* 2009; 158(1): 309–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.066>. PMID: 18400404.
- 69 Gonzalez L.L., Garrie K., Turner M.D. Role of S100 proteins in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020; 1867(6): 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>. PMID: 32057918.

- 70 Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F., et al. Immunohistochemical evaluation of PARP and Caspase-3 as prognostic markers in prostate carcinomas. Clin Med Res. 2021; 19(4): 183–191. <https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1607>. PMID: 34933951.
- 71 Wang G., Long J., Gao Y., et al. SETDB1-mediated methylation of Akt promotes its K63-linked ubiquitination and activation leading to tumorigenesis. Nat Cell Biol. 2019; 21(2): 214–225. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0266-1>. PMID: 30692626.
- 72 Chen T.K., Coca S.G., Estrella M.M., et al., CKD Biomarkers Consortium (BioCon). Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D. J Am Soc Nephrol. 2022; 33(5): 996–1010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060735>. PMID: 35314457.
- 70 Acar V., Couto Fernandez F.L., Buscariolo F.F., et al. Immunohistochemical evaluation of PARP and Caspase-3 as prognostic markers in prostate carcinomas. Clin Med Res. 2021; 19(4): 183–191. <https://doi.org/10.3121/cmr.2021.1607>. PMID: 34933951.
- 71 Wang G., Long J., Gao Y., et al. SETDB1-mediated methylation of Akt promotes its K63-linked ubiquitination and activation leading to tumorigenesis. Nat Cell Biol. 2019; 21(2): 214–225. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0266-1>. PMID: 30692626.
- 72 Chen T.K., Coca S.G., Estrella M.M., et al., CKD Biomarkers Consortium (BioCon). Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D. J Am Soc Nephrol. 2022; 33(5): 996–1010. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060735>. PMID: 35314457.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудрявцева Варвара Алексеевна, студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Кузьмин Егор Александрович, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Моисеева Александра Викторовна, студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Обельчакова Мария Сергеевна, студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>

Синицына Полина Алексеевна, студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>

Филистович Татьяна Иосифовна, ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1248-1481>

Карташкина Наталия Леоновна, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>

Varvara A. Kudryavtseva, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Egor A. Kuzmin, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4098-1125>

Aleksandra V. Moiseeva, student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Mariia S. Obelchakova, student, F.F. Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8406-9774>

Polina A. Sinitsina, student, F.F. Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2161-4285>

Tatiana I. Filistovich, Assistant Professor, Pathological Physiology Department named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1248-1481>

Natalia L. Kartashkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4648-9027>

Пьявченко Геннадий Александрович✉, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Голубев Аркадий Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией патологии клетки при критических состояниях Научно-исследовательского института общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Кузнецов Сергей Львович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Gennadii A. Piavchenko✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Arkady M. Golubev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Sergey L. Kuznetsov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Corresponding member of the RAS, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Ангиопэтин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции и фактор риска острого почечного повреждения у больных COVID-19: ретроспективное когортное исследование

А.А. Щепалина^{1,✉}, Н.В. Чеботарева¹, Л.А. Акулкина¹, М.Ю. Бровко¹,
В.И. Шоломова¹, П.П. Потапов^{1,2}, Д.С. Валиулина¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

В последнее время опубликованы данные о ведущем значении эндотелиальной дисфункции в развитии тяжелого течения COVID-19, в том числе острого повреждения почек (ОПП) и неблагоприятного прогноза в этой группе больных.

Цель. Определить роль ангиопэтина-1 (Ang-1), маркера эндотелиальной дисфункции, в развитии ОПП у госпитализированных больных COVID-19.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. ОПП было диагностировано согласно критериям KDIGO 2012 г. у 44 пациентов (группа 1), 32 пациента без признаков дисфункции почек вошли в группу 2. Помимо стандартных клинико-лабораторных показателей, при поступлении определяли уровень Ang-1 в сыворотке крови иммуноферментным анализом. Для оценки факторов риска ОПП был применен логистический регрессионный анализ, вычислены отношения шансов и 95% доверительные интервалы (ДИ). Для оценки риска летального исхода построена регрессионная модель Кокса.

Результаты. Уровень Ang-1 в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с ОПП: 1,8 (1,5; 2,1) нг/мл против 1,58 (1,29; 1,7) нг/мл в группе 2, $p < 0,01$. У умерших пациентов уровень Ang-1 при поступлении был статистически значимо более высоким, чем у выживших: 1,91 (1,71; 2,32) нг/мл против 1,58 (1,34; 1,67) нг/мл соответственно, $p = 0,0001$. По данным монофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что повышение Ang-1 $> 1,66$ нг/мл в сыворотке крови при поступлении является фактором риска развития ОПП у пациентов с COVID-19 (отношение шансов 5,7; 95% ДИ 1,7–19,1; $p < 0,01$). В регрессионной модели Кокса присоединение ОПП повышало абсолютный риск летального исхода: Hazard ratio = 5,159 (95% ДИ 1,839–14,469), $p = 0,002$.

Заключение. Обнаружение высокого уровня Ang-1 в сыворотке крови больных COVID-19 при поступлении в стационар является отражением системной эндотелиальной дисфункции, фактором риска ОПП и неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: эндотелий; фибрилляция предсердий; сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; С-реактивный белок; ROC-кривая

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ДИАГНОСТИКА

COVID-19 – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ДИАГНОСТИКА

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ПОЧЕК ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ – ДИАГНОСТИКА

ПОЧЕК ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АНГИОПЭТИН-1 – КРОВЬ

ПРОГНОЗ

Для цитирования: Щепалина А.А., Чеботарева Н.В., Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Потапов П.П., Валиулина Д.С., Моисеев С.В. Ангиопоедин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции и фактор риска острого почечного повреждения у больных COVID-19: ретроспективное когортное исследование. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 33–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.33-44>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Щепалина Анастасия Александровна, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (989) 836-21-31

E-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководителю Централизованной лабораторно-диагностической службы Сеченовского Университета Н.М. Кашакановой и заведующей межклинической биологической лабораторией Централизованной лабораторно-диагностической службы Сеченовского Университета А.Ю. Федоровой за помощь в проведении иммуноферментного анализа для определения концентрации ангиопоедина-1 в сыворотке крови.

Поступила: 01.09.2022

Принята: 05.10.2022

Дата печати: 28.11.2022

Angiopietin-1 as a marker of endothelial dysfunction and a risk factor for acute kidney injury in patients with COVID-19: retrospective cohort study

Anastasia A. Schepalina^{1,✉}, Natalia V. Chebotareva¹, Larisa A. Akulkina¹, Mikhail Yu. Brovko¹, Viktoriya I. Sholomova¹, Pavel P. Potapov^{1,2}, Dinar S. Valiulina¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Recently, data have been published on the leading role of endothelial dysfunction in the development of severe COVID-19, including acute renal failure (AKI) and poor prognosis in this group of patients.

Aim. To define the role of angiotensin-1(Ang-1) as a marker of endothelial dysfunction in development of AKI in patients, hospitalized with COVID-19.

Materials and methods. 76 patients with confirmed coronavirus infection were included in the study. AKI was diagnosed according to KDIGO 2012 criteria in 44 patients (group 1), 32 patients without signs of kidney dysfunction were in group 2. Beside standard clinical and laboratory markers on admission we evaluated serum Ang-1 level with ELISA. We used regression analysis for AKI risk factors evaluation, we calculated odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). We used Cox regression for evaluation of risk of death.

Results. The serum level of angiotensin-1 was significantly higher in patients with COVID-19 with AKI: 1.8 (1.5; 2.1) ng/ml vs 1.58 (1.29; 1.7) ng/ml in group 2, $p < 0.01$. In deceased patients, the level of Ang-1 at admission was significantly higher than in patients who was discharged: 1.91 (1.71; 2.32) ng/ml vs 1.58 (1.34; 1.67) ng/ml, respectively, $p = 0.0001$. In unifactorial regression analysis we confirmed, that increase of serum Ang-1 level >1.66 ng/ml on admission is the risk factor for AKI development in patients with COVID-19 (OR 5.7, 95% CI 1.7–19.1, $p < 0.01$). In Cox regression development of AKI increased the absolute risk of death: Hazard ratio = 5.159 (95% CI 1.839–14.469), $p = 0.002$.

Conclusion. The high serum level of Ang-1 in patients with COVID-19 at hospital admission is the marker of systemic endothelial dysfunction and the risk factor for AKI and poor prognosis.

Keywords: endothelium; atrial fibrillation; heart failure; arterial hypertension; C-reactive protein; ROC curve

MeSH terms:

COVID-19 – DIAGNOSIS

COVID-19 – PHYSIOPATHOLOGY

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – DIAGNOSIS

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – PHYSIOPATHOLOGY

ACUTE KIDNEY INJURY – DIAGNOSIS

ACUTE KIDNEY INJURY – PHYSIOPATHOLOGY

ANGIOPOIETIN-1 – BLOOD

PROGNOSIS

For citation: Schepalina A.A., Chebotareva N.V., Akulkina L.A., Brovko M.Yu., Sholomova V.I., Potapov P.P., Valiulina D.S., Moiseev S.V. Angiotensin-converting enzyme as a marker of endothelial dysfunction and a risk factor for acute kidney injury in patients with COVID-19: retrospective cohort study. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(4): 33–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.33-44>

CONTACT INFORMATION:

Anastasia A. Schepalina, postgraduate student, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (989) 836-21-31

E-mail anastasia.schepalina@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. Authors would like to thank Natalia M. Kashkanova, Head of the Central laboratory and diagnostic service of Sechenov University, and Alina Yu. Fedorova, Head of interclinical biochemical department of the Central laboratory and diagnostic service of Sechenov University for assistance in measuring the concentration of angiotensin-converting enzyme with the enzyme-linked immunosorbent assay.

Received: 01.09.2022

Accepted: 05.10.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

Ang-1 – angiotensin-1, ангиотензин-1

AUC – area under curve, площадь под ROC-кривой

COVID-19 – COrona Vlrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОПП – острое почечное повреждение

ОШ – отношение шансов

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СРБ – С-реактивный белок

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Весной 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия коронавирусного заболевания (COrona Vlrus Disease 2019, COVID-19), вызванного коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2). С тех пор вирус стремительно распространялся по планете, став вызовом как для систем здравоохранения многих стран мира, так и для их социально-экономических институтов [1].

Основными органами-мишенями для вируса являются легкие, кишечник и почки [2]. Одно из серьезных осложнений инфекции – острое почечное повреждение (ОПП), имеющее неблагоприятное прогностическое значение в отношении исхода заболевания [3–5].

Частота развития ОПП у пациентов с COVID-19, получающих лечение в стационаре, составляет, по данным разных авторов, от 0,5 до 37% [4–6]. По данным крупного метаанализа, в который было

включено в общей сложности около 50 тысяч пациентов с COVID-19 со всего мира, ОПП развилось у 10,6% пациентов, из них 17,9% потребовалась заместительная почечная терапия; летальность пациентов с ОПП составила 26,7% [7]. В другом исследовании ОПП было выявлено у 36,6% пациентов, при этом 89,7% из них получали лечение в условиях отделений интенсивной терапии и респираторную поддержку посредством механической вентиляции легких [4].

Следует отметить, что ОПП чаще осложняет течение COVID-19 у пожилых пациентов с множеством сопутствующих заболеваний. В некоторых исследованиях установлено, что факторами риска развития ОПП при COVID-19 являются возраст старше 65 лет, тяжелое течение инфекции, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и вазопрессорах, а также наличие у пациентов ряда сопутствующей патологии, например сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний: хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) [7–9].

Несмотря на то что ОПП считается одним из основных осложнений COVID-19, ведущие механизмы повреждения почек остаются до конца не изученными. Обсуждают прямое цитопатическое воздействие вируса на почечный эпителий, влияние системного воспаления, коагулопатии и гипоксического повреждения почечной паренхимы [10, 11]. Полагают, что эти факторы могут действовать опосредованно через эндотелиальную дисфункцию, которая вносит вклад в патогенез не только легочного, но и почечного повреждения.

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является ангиопоэтин-1 (angiotensin-1 (Ang-1)) [12, 13]. В некоторых работах доказана прогностическая роль Ang-1 в прогрессировании почечного повреждения. Например, у пациентов с СД2, даже при сохранной функции почек, было выявлено статистически значимое повышение уровня Ang-1 в сыворотке, что позволяет обсуждать его в качестве раннего маркера диабетической нефропатии [14]. В других работах концентрация Ang-1 в сыворотке крови имела прогностическое значение в отношении 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом, поступивших в отделения интенсивной терапии [15, 16]. Обсуждается неблагоприятное прогностическое значение повышения ангиопоэтинов сыворотки как маркеров повреждения эндотелия и у больных COVID-19 [17].

Цель нашего исследования: определить роль Ang-1, маркера эндотелиальной дисфункции, в развитии ОПП у госпитализированных пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского

Университета на заседании от 09.12.2021 (протокол № 22-21). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.) и отраженных в ГОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

В наше ретроспективное когортное исследование включены пациенты с COVID-19, госпитализированные в Клинику им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 Сеченовского Университета с 1 октября 2020 по 1 февраля 2021 г. Диагноз COVID-19 был установлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

ОПП диагностировали по динамике креатинина в сыворотке крови в соответствии с критериями KDIGO 2012 г.¹. В обследуемую когорту вошли 76 пациентов с COVID-19, отобранные из основной группы, описанной в нашем предыдущем исследовании [18]. Из данной когорты 44 пациента вошли в группу с ОПП, развившимся во время госпитализации, к этим больным подобраны 32 пациента с нормальной функцией почек, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести состояния при поступлении.

При поступлении оценивали демографические показатели – пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний: АГ, ишемической болезни сердца (инфаркта миокарда в анамнезе), фибрилляции предсердий (ФП), ХСН и ее функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), СД2, хронической болезни почек (ХБП) и ее стадию, тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии. При поступлении и в динамике оценивали лабораторные показатели: лимфоциты, тромбоциты, уровни: С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, D-димера, фибриногена.

Уровень Ang-1 в сыворотке крови определяли при поступлении в стационар методом иммуноферментного анализа Human ELISA kit (CN-SEA008Hu) на Cloud-Clone Corp. (Китай). Чувствительность метода составила 0,09 нг/мл, разброс определения: 0,24–15,00 нг/мл.

Статистическая обработка данных

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Нормальность распределения оценивали методом Колмогорова – Смирнова. Различия между

¹ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI-Russian.pdf> (дата обращения: 05.09.2022).

группами анализировали непараметрическими методами с использованием *U*-критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для сравнения качественных признаков применяли метод хи-квадрат и точный тест Фишера. Для определения корреляционных взаимосвязей между показателями использовали расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*rs*).

Расчет отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) для факторов, ассоциированных с развитием ОПП, проводили с помощью логистической регрессионной модели. В логистическую регрессионную модель оценки риска ОПП включили следующие показатели: сопутствующие заболевания – АГ, ХСН, ФП, максимальные уровни: СРБ, ферритина, D-димера, ЛДГ; минимальные уровни: фибриногена, числа лимфоцитов, тромбоцитов; концентрация Ang-1 при поступлении; потребность в ИВЛ. Проведен ROC-анализ и вычислена площадь под ROC кривой (area under curve, AUC).

Расчет абсолютного риска (Hazard ratio) летального исхода и 95% ДИ проводили в зависимости от наличия и стадии ОПП с помощью регрессии Кокса.

Минимальным порогом статистической значимости считали $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 44 пациентов из группы 1 у 27 (61%) диагностирована стадия 1, у 10 (23%) – стадия 2, у 7 (16%) – стадия 3 ОПП. Лечение гемодиализом не потребовалось ни одному пациенту.

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий по частоте СД2, ожирения, ХБП, перенесенного инфаркта миокарда между группами не установлено. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ОПП чаще выявлялась ФП (34% vs 9%, $p < 0,05$). В группе 1 отмечены более высокие показатели маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ), D-димера и креатинина и более низкое число лимфоцитов, тромбоцитов и уровня фибриногена во время госпитализации. В группе 1 большее количество пациентов нуждались в назначении антибактериальных, генно-инженерных биологических препаратов, диуретиков, инотропной поддержке. В этой группе статистически значимо чаще требовались ИВЛ, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии и чаще наблюдался летальный исход. Группы не различались по площади вовлечения легочной ткани, оцененной по данным компьютерной томографии легких при поступлении, частоте назначения глюкокортикостероидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Концентрация Ang-1 в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с ОПП различных стадий, чем в группе с сохранной функцией почек (рис. 1).

Медиана времени от момента госпитализации / определения Ang-1 в сыворотке крови до развития ОПП составила 6 (1,0; 11,25) дней. Высокий уровень Ang-1 при поступлении предсказывал перевод пациентов на ИВЛ и прогнозировал летальный исход. Так, у пациентов, переведенных впоследствии на ИВЛ, концентрация Ang-1 при поступлении составила 1,88 (1,73; 2,12) нг/мл, а в подгруппе без ИВЛ 1,60 (1,38; 1,83) нг/мл, $p = 0,017$. У умерших пациентов уровень Ang-1 в сыворотке крови при поступлении был статистически значимо более высоким, чем у выживших – 1,91 (1,71; 2,32) нг/мл vs 1,58 (1,34; 1,67) нг/мл соответственно ($p = 0,0001$).

В группе пациентов с ОПП выявлены прямые статистически значимые корреляции между концентрацией Ang-1 и максимальными уровнями СРБ, ЛДГ и D-димера, уровнем креатинина при поступлении и его максимальными значениями, потребностью в ИВЛ, летальным исходом; обратные корреляции установлены с минимальным количеством лимфоцитов, тромбоцитов и уровнем фибриногена. Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией Ang-1 и стадиями ОПП ($rs = 0,323$; $p < 0,01$). В группе пациентов без ОПП статистически значимых корреляций концентрации Ang-1 с другими показателями выявлено не было (табл. 2).

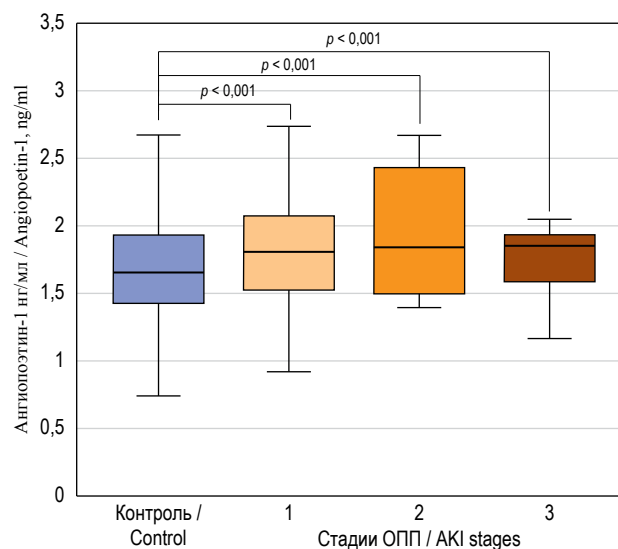


РИС. 1. Уровень ангиопоэтина-1 в сыворотке крови при разных стадиях острого почечного повреждения
FIG. 1. Serum angiotensin-1 levels at different stages of acute kidney injury

Примечание: ОПП – острое повреждение почек.
 Note: AKI – acute kidney injury.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в группах с и без острого почечного повреждения
Table 1. General characteristics of the patients in groups with acute kidney injury and without it

Параметр / Variable	Группа 1: ОПП есть / Group 1: With AKI (n = 44)	Группа 2: ОПП нет / Group 2: Without AKI (n = 32)	Значение p / p value
Возраст, лет / Age, years	79 (67; 84)	73,5 (64; 82)	n.s.
Мужчины / Men, n (%)	23 (52%)	17 (53%)	n.s.
Ожирение / Obesity, n (%)	14 (32%)	10 (31%)	n.s.
Сопутствующие заболевания / Comorbidity:			
АГ / AH, n (%)	39 (88,6%)	23 (72%)	n.s.
СД2 / DM2, n (%)	15 (34%)	6 (19%)	n.s.
ИБС (ИМ) / CAD (MI), n (%)	9 (20%)	4 (13%)	n.s.
ФП / AF, n (%)	15 (34%)	3 (9%)	<0,05
ХБП С3а–С5 / CKD C3a–C5, n (%)	18 (41%)	8 (25%)	n.s.
ХСН III–IV ФК / CHF III–IV FC, n (%)	12 (27,3%)	4 (12,5%)	n.s.
Положительный ПЦР на SARS-CoV-2 / Positive SARS-CoV-2 PCR, n (%)	41 (93%)	30 (94%)	n.s.
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни / Symptoms duration on admission, days	6 (4; 10)	7 (5; 8,3)	n.s.
Стадия КТ на момент госпитализации / CT stage on admission:			
1, n (%)	13 (29%)	5 (16%)	n.s.
2, n (%)	19 (43%)	14 (44%)	
3, n (%)	10 (23%)	12 (37%)	
4, n (%)	2 (5%)	1 (3%)	
Кислородотерапия / Oxygenotherapy, n (%)	19 (43%)	11 (34%)	n.s.
НИВЛ / non-invasive lung ventilation, n (%)	4 (9%)		n.s.
ИВЛ / invasive lung ventilation, n (%)	15 (34%)	2 (6%)	<0,01
Глюкокортикостероиды / Glucocorticoids, n (%)	41 (93%)	30 (94%)	n.s.
Антибактериальная терапия / Antibiotics, n (%)	37 (84%)	15 (47%)	<0,001
Биологическая терапия (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) / Immunobiologic therapy (tocilizumab, olokizumab, levilimab), n (%)	23 (52%)	5 (16%)	<0,001
Диуретики / Diuretics, n (%)	19 (43%)	4 (13%)	<0,01
иАПФ/БРА / iACE/ARB, n (%)	18 (41%)	18 (56%)	n.s.
Инотропные препараты / Inotropic agents, n (%)	12 (27%)	1 (3%)	<0,01
Перевод в ОРИТ / ICU admission, n (%)	21 (48%)	4 (13%)	<0,01
Длительность госпитализации, дни / Stay duration, days	16 (11; 21)	12 (10; 15,3)	<0,01
Летальный исход / Death, n (%)	26 (59%)	5 (16%)	<0,001
Ангиопоэтин-1, нг/мл / Angiopoetin-1, ng/ml	1,80 (1,50; 2,10)	1,58 (1,29; 1,70)	<0,01
Лимфоциты (min), $\times 10^9/\text{л}$ / Lymphocytes (min), $\times 10^9/\text{л}$	0,4 (0,3; 0,7)	0,7 (0,5; 0,9)	0,001
Тромбоциты (min), $\times 10^9/\text{л}$ / Thrombocytes (min), $\times 10^9/\text{л}$	118,0 (85,0; 149,0)	168,5 (126,8; 218,5)	<0,001
Фибриноген (min), г/л / Fibrinogen (min), g/l	2,5 (1,8; 3,5)	4,2 (3,1; 5,5)	<0,001
СРБ (max), мг/л / CRP (max), mg/l	120,1 (81,3; 206,0)	97,9 (57,1; 142,9)	<0,05
Ферритин (max), мкг/л / Ferritin (max), mcg/l	201,8 (86,6; 543,2)	377,2 (219,8; 567,6)	n.s.
ЛДГ (max), Ед/л / LDH (max), U/l	714 (451; 1238)	553 (446; 712,5)	<0,05
D-димер (max), мкг/мл / D-dimer (max), mcg/ml	3,2 (1,2; 8,3)	0,9 (0,4; 1,9)	<0,001
Креатинин (max), мкмоль/л / Creatinine (max), $\mu\text{mol/l}$	163,0 (127,0; 236,0)	99,0 (87,1; 110,3)	<0,001

Примечание: n.s. – not significant, не значимо; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ПЦР – полимеразная цепная реакция; SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2; КТ – компьютерная томография; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note: n.s. – not significant; AH – arterial hypertension; DM2 – diabetes mellitus type 2; CAD – coronary artery disease; MI – myocardial infarction; AF – atrial fibrillation; CKD – chronic kidney disease; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; CT – computed tomography; iACE – angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin receptor blocker; ICU – intensive care unit; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase.

Регрессионный анализ

При проведении монофакторного логистического регрессионного анализа значимое влияние на развитие ОПП имели: наличие ФП, потребность в ИВЛ, повышение Ang-1 более 1,66 нг/мл, снижение лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$, а также снижение фибриногена менее 2,5 г/л (табл. 3).

Для определения прогностической значимости концентрации Ang-1 в сыворотке крови в отношении риска развития ОПП был проведен ROC-анализ. Для прогнозирования ОПП точка разделения (cut-off) концентрации Ang-1 составила 1,66 нг/мл с чувствительностью 66% и специфичностью 70%, AUC 0,696 (95% ДИ 0,579–0,814), $p = 0,004$ (рис. 2).

В регрессионной модели Кокса присоединение ОПП повышало абсолютный риск летального

исхода (Hazard ratio) в общей группе пациентов с COVID-19: в 5,159 раза (95% ДИ 1,839–14,469), $p = 0,002$; при ОПП 1 стадии – в 1,346 раза (95% ДИ 0,523–3,467), $p = 0,201$; ОПП 2-й стадии – в 3,25 раза (95% ДИ 1,06–9,967), $p = 0,039$ и ОПП 3-й стадии – в 6 раз (95% ДИ 1,722–49,840), $p = 0,047$.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, у пациентов с COVID-19 при развитии ОПП преобладает первая стадия: 61% от всех пациентов с ОПП, отражающая небольшое повышение креатинина сыворотки крови (не более чем в 2 раза от исходного уровня). Хотя в целом присоединение ОПП имеет неблагоприятное влияние на течение болезни, именно тяжелое повреждение почек – вторая и третья стадии

Таблица 2. Значения коэффициента корреляции Спирмена для связи между ангиопоэтином-1 и другими параметрами у пациентов с острым почечным повреждением и без него

Table 2. Spearman correlation coefficient values for the relationship between angiopoietin-1 and other parameters in patients with acute kidney injury and without it

Параметр / Variable	Группа 1: ОПП есть / Group 1: With AKI (n = 44)	Значение p / p value	Группа 2: ОПП нет / Group 2: Without AKI (n = 32)	Значение p / p value
ИВЛ / Invasive lung ventilation	0,276	<0,05	-0,52	n.s.
Летальный исход / Death	0,464	0,0001	0,02	n.s.
СРБ (max) / CRP (max)	0,258	<0,05	0,22	n.s.
D-димер (max) / D-dimer (max)	0,338	<0,01	0,265	n.s.
Лимфоциты (min) / Lymphocytes (min)	-0,338	<0,01	0,009	n.s.
Тромбоциты (min) / Thrombocytes (min)	-0,411	0,0001	-0,154	n.s.
ЛДГ (max) / LDH (max)	0,334	<0,01	0,034	n.s.
Фибриноген (min) / Fibrinogen (min)	-0,229	<0,05	-0,222	n.s.
Креатинин при госпитализации / Creatinine on admission	0,401	0,0001	0,013	n.s.
Креатинин (max) / Creatinine (max)	0,452	0,0001	0,219	n.s.

Примечание: ИВЛ – инвазивная вентиляция легких; n.s. – not significant, не значимо; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
Note: n.s. – not significant; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase.

Таблица 3. Факторы риска острого почечного повреждения в монофакторной логистической регрессионной модели
Table 3. Risk factors for acute kidney injury in a univariate logistic regression model

Параметр / Variable	Отношение шансов (95% доверительный интервал) / Odds ratio (95% confidence interval)	Значение p / p value
АГ / AH	3,1 (0,9–10,2)	n.s.
ФП / AF	5,5 (1,4–21,1)	0,01
ХСН / CHF	2,6 (0,8–9,1)	n.s.
ИВЛ / Invasive lung ventilation	5,0 (1,3–19,1)	0,02
Ангиопоэтин-1 > 1,66 нг/мл / Angiopoietin-1 > 1.66 ng/ml	5,7 (1,7–19,1)	<0,01
Лимфоциты < $0,6 \times 10^9/\text{л}$ / Lymphocytes < $0.6 \times 10^9/\text{l}$	0,20 (0,03–0,80)	0,02
Тромбоциты < $170 \times 10^9/\text{л}$ / Thrombocytes < $170 \times 10^9/\text{l}$	0,99 (0,90–1,00)	<0,01
Фибриноген < 2,5 г/л / Fibrinogen < 2.5 g/l	0,5 (0,3–0,7)	<0,01
СРБ > 86 мг/л / CRP > 86 mg/l	1,0 (0,9–1,0)	n.s.
Ферритин > 417 мкг/л / Ferritin > 417 mcg/l	1 (1–1)	n.s.
ЛДГ > 685 Ед/л / LDH > 685 U/l	1 (1–1)	0,04
D-димер > 0,9 мкг/мл / D-dimer > 0.9 mcg/ml	1,0 (1,0–1,2)	n.s.

Примечание: n.s. – not significant, не значимо; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note: n.s. – not significant; AH – arterial hypertension; AF – atrial fibrillation; CHF – chronic heart failure; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase.

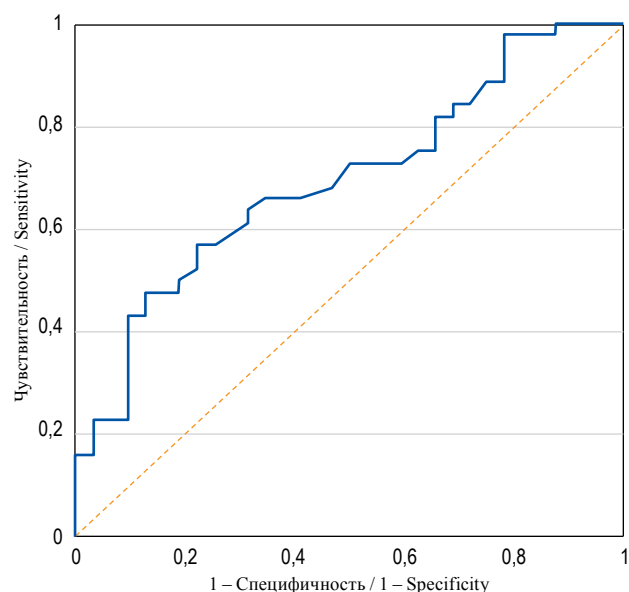


РИС. 2. ROC-кривая для ангиопоэтина-1
FIG. 2. ROC curve for angiotensin-1

ОПП – ассоциированы с более высоким риском летального исхода в этой когорте. По данным мировых исследований и опубликованного нами ранее исследования в российской когорте, частота развития ОПП среди больных COVID-19 составляет от 29 до 43,5% [19] и значимо не меняется в зависимости от циркулирующего штамма вируса и течения болезни, что может быть связано с более широким применением иммуносупрессивных препаратов, в том числе кортикостероидов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения COVID-19 [20, 21].

Вторая и третья стадии ОПП в нашем исследовании повышали абсолютный риск летального исхода в 3,3 и 6,0 раза соответственно, что сопоставимо с данными мировой литературы. Например, Н. Ali и соавт. [6] выявили, что развитие тяжелого повреждения почек повышает смертность в 4,2 раза. По данным L. Lin и соавт. [7], присоединение ОПП повышало риск неблагоприятного исхода в 11 раз. До настоящего времени неизвестны ведущие механизмы почечного повреждения при COVID-19 и факторы риска этого осложнения.

Предполагают, что развитие ОПП ассоциировано с рядом сопутствующих заболеваний, таких как АГ, СД2 и ХБП С3а–С5. В самом крупном исследовании, в которое было включено 13 тысяч пациентов с ОПП, наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями являлись: СД2 (24,7%), ХБП (17,5%) и ожирение (14,2%) [22]. По данным проспективного исследования RECOVERY Collaborative Group [23, 24], наличие ХБП С3а–С5 повышало риск развития ОПП в 1,6 раза. В исследовании J.S. Hirsch и соавт. [4] независимыми факторами риска развития ОПП являлись АГ (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50) и СД2 (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,49–2,07). В работе

S. Genovesi и соавт. [25] одним из частых сопутствующих заболеваний была ФП (6%). Авторы показали, что она повышает риск развития ОПП в 2,2 раза, и полагают, что это может быть связано с нестабильностью гемодинамики, приводящей к снижению фракции выброса левого желудочка и в итоге к снижению перфузии почечной ткани. В нашей когорте с ОПП преобладали больные с АГ, ФП, ХСН высоких функциональных классов.

По данным монофакторного анализа, риск ОПП повышался при снижении числа лимфоцитов периферической крови. В ряде работ продемонстрирована ассоциация лимфопении с тяжестью вирусной инфекции, в частности выраженностью дыхательной недостаточности [26]. Кроме того, риск ОПП, по нашим данным, повышался при снижении уровня фибриногена, что также согласуется с данными мировой литературы [27].

Среди механизмов почечного повреждения при COVID-19 обсуждают непосредственное влияние самого вируса и опосредованное воздействие факторов воспаления, отражающих цитокиновый шторм, однако в нашей регрессионной модели показатели воспаления (СРБ, ферритин) не продемонстрировали себя как значимые факторы риска ОПП. Поэтому вопрос о ведущем механизме ОПП – важном предикторе смерти больных COVID-19, остается дискуссионным.

Мы изучили в нашей когорте Ang-1, один из маркеров эндотелиальной дисфункции, и установили, что его уровень при поступлении был статистически значимо выше у пациентов с развитием в дальнейшем ОПП. В регрессионной модели факторами риска ОПП кроме повышенного уровня Ang-1 при поступлении являлись ФП, сниженный уровень фибриногена и числа лимфоцитов, а также потребность в ИВЛ.

Нами также были выявлены статистически значимые корреляции Ang-1 с уровнем СРБ и ЛДГ, а также степенью лимфопении в группе пациентов с ОПП. Ang-1 является антагонистом рецептора Tie-2, принадлежащего к семейству тирозинкиназ, синтезируется перицитами и гладкомышечными клетками сосудов. Ang-1, связываясь с Tie-2, участвует в поддержании стабильности сосудистой стенки, росте и ремоделировании сосудов, а во время воспаления регулирует проницаемость и тонус сосудов посредством оксида азота. Кроме того, Ang-1 является маркером эндотелиальной дисфункции [17, 28].

По-видимому, не столько сами факторы воспаления, а индуцированная под действием этих факторов эндотелиальная дисфункция имеет значение в прогрессировании повреждений. Процесс эндотелиальной дисфункции приводит к активации свертывания крови и тромбообразования, о чем также свидетельствует корреляция уровня Ang-1 с концентрацией D-димера, количеством потребляемых тромбоцитов и фибриногена в группе пациентов с ОПП.

Выявление повышенного уровня Ang-1 в нашем исследовании является признаком системной (генерализованной) эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе ОПП, и развития тяжелых осложнений COVID-19, приводящих к летальному исходу. При этом полученные нами данные согласуются с результатами работ зарубежных исследователей, выявивших высокую прогностическую значимость уровня Ang-1 в сыворотке в отношении 28-дневной смертности у пациентов с бактериальным сепсисом [16].

Определение Ang-1 в сыворотке крови может использоваться в клинической практике для оценки вероятности развития ОПП в группе больных COVID-19 на этапе госпитализации пациента в стационар. Более того, мы полагаем, что Ang-1 может являться универсальным маркером эндотелиальной дисфункции и фактором риска ОПП у больных с сепсисом, что обосновывает важность проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ограничением нашего исследования являлось небольшое число наблюдений. Ang-1 был исследован

только у пациентов, госпитализированных в стационар. Мы не исследовали этот фактор в крови здоровых людей, больных с легким течением COVID-19, а также при переводе пациентов на ИВЛ, что не позволяет экстраполировать полученные данные на всех больных COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из прогностически значимых осложнений COVID-19 является ОПП. Риск развития этого осложнения определяется несколькими факторами, включающими наличие АГ и ФП, тяжелое течение коронавирусной инфекции и гипоксемию, а также активацию микротромбообразования с потреблением фибриногена. Однако ранним нарушением, ассоциированным с развитием ОПП при COVID-19, может являться системная эндотелиальная дисфункция, которая влияет на почечный и общий прогноз пациента и может быть оценена с помощью определения уровня Ang-1 в сыворотке крови при поступлении.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Щепалина провела сбор материала, составление базы данных, статистическую обработку и написание черновика варианта статьи. Н.В. Чеботарева внесла основной вклад в разработку концепции статьи, статистическую обработку данных. Л.А. Акулкина провела сбор литературных данных и их анализ, статистическую обработку данных. М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова и П.П. Потопов проводили сбор первичных данных. Д.С. Валиулина отработывала методику определения ангиопоэтина-1 в сыворотке крови у больных COVID-19, проводила построение стандартной кривой. С.В. Моисеев предложил идею исследования, разработал концепцию статьи, провел редактирование текста. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHORS CONTRIBUTION

Anastasia A. Schepalina contributed to data collection, preparing the database, statistical analysis, writing a draft article. Natalia V. Chebotareva made a significant contribution to the concept of the article, statistical analysis. Larisa A. Akulkina contributed to collection and analysis of literature data, statistical analysis. Mikhail Yu. Brovko, Viktoriya I. Sholomova, and Pavel P. Potapov collected the material. Dinar S. Valiulina developed the methods of serum angiopoietin-1 levels assessment in patients with COVID-19, calculated the standard concentration curve. Sergey V. Moiseev proposed study concept and design, contributed to the concept of the article and edited the text. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar; 19(3): 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May; 20(5): 315. PMID: 33024307.
- 2 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013.
- 3 Prasad N., Novak J.E., Patel M.R. Kidney diseases associated with Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue virus infection: A brief review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 May; 26(3): 207–219. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.006>. PMID: 31202393.
- 4 Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>. Epub 2020 May 16. PMID: 32416116.
- 5 Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021 May 4; 12(1): 2506. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>. PMID: 33947851.
- 1 Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar; 19(3): 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May; 20(5): 315. PMID: 33024307.
- 2 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013.
- 3 Prasad N., Novak J.E., Patel M.R. Kidney diseases associated with Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue virus infection: A brief review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 May; 26(3): 207–219. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.006>. PMID: 31202393.
- 4 Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>. Epub 2020 May 16. PMID: 32416116.
- 5 Diao B., Wang C., Wang R., et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021 May 4; 12(1): 2506. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>. PMID: 33947851.

- 6 Ali H., Daoud A., Mohamed M.M., et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2020 Nov; 42(1): 393–397. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1756323>. PMID: 32340507.
- 7 Lin L., Wang X., Ren J., et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020 Nov 10; 10(11): e042573. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573>. PMID: 33172950.
- 8 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16; 325(11): 1113. PMID: 32031570.
- 9 Wang L., Li X., Chen H., et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020; 51(5): 343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471>. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32229732.
- 10 Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 219–227. Epub 2020 Apr 9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>. PMID: 32327202.
- 11 Li X.Q., Liu H., Meng Y., et al. Critical roles of cytokine storm and secondary bacterial infection in acute kidney injury development in COVID-19: A multi-center retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021 Dec; 93(12): 6641–6652. <https://doi.org/10.1002/jmv.27234>. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34314040.
- 12 van der Heijden M., Pickkers P., van Nieuw Amerongen G.P., et al. Circulating angiotensin-2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality. *Intensive Care Med.* 2009 Sep; 35(9): 1567–1574. Epub 2009 Jun 24. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1560-y>. PMID: 19551369.
- 13 Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F., et al. Angiotensin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science.* 1997 Jul 4; 277(5322): 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.277.5322.55>. PMID: 9204896.
- 14 Butler A.E., Al-Qaissi A., Sathyapalan T., Atkin S.L. Angiotensin-1: an early biomarker of diabetic nephropathy? *J Transl Med.* 2021 Oct 13; 19(1): 427. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03105-9>. PMID: 34645474.
- 15 Hall A., Busse L.W., Ostermann M. Angiotensin in critical care. *Crit Care.* 2018 Mar 20; 22(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1995-z>. PMID: 29558991.
- 16 Ricciuto D.R., dos Santos C.C., Hawkes M., et al. Angiotensin-1 and angiotensin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2011 Apr; 39(4): 702–710. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d285>. PMID: 21242795.
- 17 Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Cheruiyot I., et al. Circulating level of Angiotensin-2 is associated with acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Angiogenesis.* 2021 Aug; 24(3): 403–406. Epub 2021 Mar 23. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09782-w>. PMID: 33755876.
- 18 Щепалина А.А., Чеботарева Н.В., Китбалян А.А. и др. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022; 94(6): 743–747. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201568>. PMID: 36286851.
- 6 Ali H., Daoud A., Mohamed M.M., et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2020 Nov; 42(1): 393–397. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1756323>. PMID: 32340507.
- 7 Lin L., Wang X., Ren J., et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020 Nov 10; 10(11): e042573. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573>. PMID: 33172950.
- 8 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16; 325(11): 1113. PMID: 32031570.
- 9 Wang L., Li X., Chen H., et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020; 51(5): 343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471>. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32229732.
- 10 Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 219–227. Epub 2020 Apr 9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>. PMID: 32327202.
- 11 Li X.Q., Liu H., Meng Y., et al. Critical roles of cytokine storm and secondary bacterial infection in acute kidney injury development in COVID-19: A multi-center retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021 Dec; 93(12): 6641–6652. <https://doi.org/10.1002/jmv.27234>. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34314040.
- 12 van der Heijden M., Pickkers P., van Nieuw Amerongen G.P., et al. Circulating angiotensin-2 levels in the course of septic shock: relation with fluid balance, pulmonary dysfunction and mortality. *Intensive Care Med.* 2009 Sep; 35(9): 1567–1574. Epub 2009 Jun 24. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1560-y>. PMID: 19551369.
- 13 Maisonpierre P.C., Suri C., Jones P.F., et al. Angiotensin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science.* 1997 Jul 4; 277(5322): 55–60. <https://doi.org/10.1126/science.277.5322.55>. PMID: 9204896.
- 14 Butler A.E., Al-Qaissi A., Sathyapalan T., Atkin S.L. Angiotensin-1: an early biomarker of diabetic nephropathy? *J Transl Med.* 2021 Oct 13; 19(1): 427. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03105-9>. PMID: 34645474.
- 15 Hall A., Busse L.W., Ostermann M. Angiotensin in critical care. *Crit Care.* 2018 Mar 20; 22(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1995-z>. PMID: 29558991.
- 16 Ricciuto D.R., dos Santos C.C., Hawkes M., et al. Angiotensin-1 and angiotensin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2011 Apr; 39(4): 702–710. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d285>. PMID: 21242795.
- 17 Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Cheruiyot I., et al. Circulating level of Angiotensin-2 is associated with acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Angiogenesis.* 2021 Aug; 24(3): 403–406. Epub 2021 Mar 23. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09782-w>. PMID: 33755876.
- 18 Schepalina A.A., Chebotareva N.V., Kitbalian A.A., et al. Risk factors of kidney injury in patients with COVID-19. *Ter Arkh.* 2022 Aug 4; 94(6): 743–747 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201568>. PMID: 36286851.

- 19 Shah S.J., Barish P.N., Prasad P.A., et al. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness: A retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct; 27: 100518. Epub 2020 Aug 26. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100518>. PMID: 32864588.
- 20 Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan; 32(1): 151–160. Epub 2020 Sep 3. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>. PMID: 32883700.
- 21 Feng X., Li P., Ma L., et al. Clinical characteristics and short-term outcomes of severe patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 6; 7: 491. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00491>. PMID: 32850926.
- 22 Sullivan M.K., Lees J.S., Drake T.M., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jan 25; 37(2): 271–284. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab303>. PMID: 34661677.
- 23 RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1; 397(10285): 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0). PMID: 33933206.
- 24 RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25; 384(8): 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2021436>. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530.
- 25 Genovesi S., Rebora P., Occhino G., et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 Infection and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2021 Sep 11; 10(18): 4108. <https://doi.org/10.3390/jcm10184108>. PMID: 34575219.
- 26 Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020 Nov 12; 183(4): 996–1012.e19. Epub 2020 Sep 16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>. PMID: 33010815.
- 27 Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul; 18(7): 1738–1742. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>. PMID: 32302438.
- 28 Lukasz A., Hellpap J., Horn R., et al. Circulating angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Crit Care*. 2008; 12(4): R94. Epub 2008 Jul 29. <https://doi.org/10.1186/cc6966>. PMID: 18664247.
- 19 Shah S.J., Barish P.N., Prasad P.A., et al. Clinical features, diagnostics, and outcomes of patients presenting with acute respiratory illness: A retrospective cohort study of patients with and without COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct; 27: 100518. Epub 2020 Aug 26. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100518>. PMID: 32864588.
- 20 Chan L., Chaudhary K., Saha A., et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan; 32(1): 151–160. Epub 2020 Sep 3. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>. PMID: 32883700.
- 21 Feng X., Li P., Ma L., et al. Clinical characteristics and short-term outcomes of severe patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 6; 7: 491. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00491>. PMID: 32850926.
- 22 Sullivan M.K., Lees J.S., Drake T.M., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jan 25; 37(2): 271–284. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab303>. PMID: 34661677.
- 23 RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1; 397(10285): 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0). PMID: 33933206.
- 24 RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25; 384(8): 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2021436>. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530.
- 25 Genovesi S., Rebora P., Occhino G., et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 Infection and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2021 Sep 11; 10(18): 4108. <https://doi.org/10.3390/jcm10184108>. PMID: 34575219.
- 26 Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M., et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020 Nov 12; 183(4): 996–1012.e19. Epub 2020 Sep 16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>. PMID: 33010815.
- 27 Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul; 18(7): 1738–1742. Epub 2020 Jun 24. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>. PMID: 32302438.
- 28 Lukasz A., Hellpap J., Horn R., et al. Circulating angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in critically ill patients: development and clinical application of two new immunoassays. *Crit Care*. 2008; 12(4): R94. Epub 2008 Jul 29. <https://doi.org/10.1186/cc6966>. PMID: 18664247.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щепалина Анастасия Александровна✉, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>

Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, врач-нефролог, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Anastasia A. Schepalina✉, postgraduate student, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1826-0519>

Natalia V. Chebotareva, Dr. of Sci. (Medicine), nephrologist, Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Акулкина Лариса Анатольевна, врач-пульмонолог, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>

Бровко Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, врач-пульмонолог, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>

Шоломова Виктория Игоревна, канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>

Потапов Павел Петрович, врач-терапевт Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>

Валиулина Динар Сандаровна, врач лабораторной диагностики, биолог Централизованной лабораторно-диагностической службы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>

Моисеев Сергей Валентинович, член.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Larisa A. Akulkina, pulmonologist, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>

Mikhail Yu. Brovko, Cand. of Sci. (Medicine), pulmonologist, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>

Viktoriya I. Sholomova, Cand. of Sci. (Medicine), pulmonologist, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7968>

Pavel P. Potapov, physician, University Clinical Hospital No.3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); postgraduate student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-2832>

Dinar S. Valiulina, laboratory-doctor, biologist, Central laboratory and diagnostic service, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4250-9468>

Sergey V. Moiseev, Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Director of E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Diseases, University Clinical Hospital No.3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>



Концентрация химических элементов в сыворотке и кариозное поражение зубов у детей после проведенной противоопухолевой терапии

Е.В. Жуковская^{1,✉}, С.А. Савко², Ю.А. Обухов¹, А.Ф. Карелин¹, А.П. Гончаров²,
Ю.В. Жернов^{2,3,4}, А.В. Скальный^{2,5}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, 117198, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

⁴ ФГБУН «Ордена Дружбы народов Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая»
Российской академии наук (ИЭА РАН)
Ленинский проспект, д. 32а, г. Москва, 119334, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация

Цель. Изучить концентрацию микро- и макроэлементов в сыворотке крови и корреляционные связи между ними у детей и подростков после противоопухолевой терапии (ПОТ) в зависимости от наличия или отсутствия кариеса.

Материалы и методы. В исследование вошли 98 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, находившихся в ремиссии после ПОТ, проведенной по поводу острого лейкоза или лимфом. Пациенты, имевшие кариозное поражение зубов, вошли в группу 1 ($n = 34$), пациенты без кариеса составили группу 2 ($n = 64$). Расчет содержания эссенциальных, условно эссенциальных и токсических элементов сыворотки крови проводился с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Произведен расчет медианы и интерквартильного размаха, для сравнения групп применен U -критерий Манна – Уитни, для танDEMов элементов вычислен коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ).

Результаты. В обеих группах концентрации изученных элементов находились в пределах референсных значений. В группе 1 по сравнению с группой 2 отмечены более высокие концентрации калия, мышьяка, йода и бора и более низкие лития и вольфрама ($p < 0,05$). Между группами не выявлено различий по концентрации фосфора, кальция, магния, марганца, золота, серебра, платины, алюминия, бериллия, висмута, кадмия, кобальта, хрома, меди, железа, ртути, лития, молибдена, никеля, рубидия, сурьмы, олова, ванадия, цинка, циркония и таллия. Значимые коэффициенты корреляции в обеих группах получены для танДЕМА железо/марганец ($\tau = 0,24$, $p < 0,05$). Разные значения τ установлены для танДЕМОВ никель/марганец, кобальт/железо, марганец/фосфор, бериллий/литий: $\tau = 0,342$ и $\tau = 0,14$; $\tau = 0,363$ и $\tau = 0,033$; $\tau = -0,111$ и $\tau = -0,326$; $\tau = -0,365$ и $\tau = 0,42$ соответственно для групп 1 и 2.

Заключение. У пациентов в ремиссии после противоопухолевой терапии выявлена ассоциация кариеса с повышением (в пределах референсных значений) концентрации эссенциальных (калий, йод) и условно эссенциальных элементов (мышьяк, бор), снижением концентрации лития и вольфрама; изменением соотношения никель/марганец, кобальт/железо, марганец/фосфор и направления корреляционной связи в танДЕМЕ бериллий/литий.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы; дисэлементоз; кариес; злокачественные новообразования; лечение

Рубрики MeSH:

НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

НОВООБРАЗОВАНИЯ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

НОВООБРАЗОВАНИЯ – ОСЛОЖНЕНИЯ

КАРИЕС ЗУБОВ – ДИАГНОСТИКА

КАРИЕС ЗУБОВ – МЕТАБОЛИЗМ

КАРИЕС ЗУБОВ – ОСЛОЖНЕНИЯ

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ – КРОВЬ

МАКРОЭЛЕМЕНТЫ – КРОВЬ

Для цитирования: Жуковская Е.В., Савко С.А., Обухов Ю.А., Карелин А.Ф., Гончаров А.П., Жернов Ю.В., Скальный А.В. Концентрация химических элементов в сыворотке и кариозное поражение зубов у детей после проведенной противоопухолевой терапии. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 45–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.45-55>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Жуковская Елена Вячеславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Адрес: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, 117198, Россия

Тел.: +7 (915) 414-51-45

E-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 31.08.2022

Принята: 29.09.2022

Дата печати: 28.11.2022

Serum levels of chemical elements and carious lesions in children after antitumor therapy

Elena V. Zhukovskaya^{1,✉}, Sergey A. Savko², Yury A. Obukhov¹, Aleksandr F. Karelin¹, Anton P. Goncharov², Yury V. Zhernov^{2,3,4}, Anatoly V. Skalny^{2,5}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

1, Samora Mashela str., Moscow, 117198, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁴ Miklukho-Maklai Institute of Ethnology and Anthropology, Russian Academy of Sciences

32 A, Leninsky Ave., Moscow, 119334, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Aim. To study serum concentrations of trace and macro elements and their correlations in children and adolescents after antitumor therapy, depending on the presence or absence of caries.

Materials and methods. The study included 98 patients aged 4 to 17 years who were in remission after an antitumor therapy performed for acute leukemia or lymphomas. Patients with carious tooth lesions were included in group 1 ($n = 34$) and without caries – in group 2 ($n = 64$). We used inductively coupled plasma mass spectrometry to calculate the content of essential, conditionally essential and toxic elements in blood serum. The median and interquartile range were calculated, the Mann-Whitney U -test was applied to compare groups, and the Kendall rank correlation coefficient (τ) was calculated for tandem elements.

Results. In both groups, the concentrations of the studied elements were within the reference ranges. In group 1, compared with group 2, higher concentrations of potassium, arsenic, iodine and boron and lower concentrations of lithium and tungsten ($p < 0.05$) were noted. There were no differences in the concentration of phosphorus, calcium, magnesium, manganese, gold, silver, platinum, aluminum, beryllium, bismuth, cadmium, cobalt, chromium, copper, iron, mercury, lithium, molybdenum, nickel, rubidium, antimony, tin, vanadium, zinc, zirconium and thallium between the groups. Significant correlation coefficients in both groups were obtained for the iron/manganese tandem ($\tau = 0.24$, $p < 0.05$). Different values of τ were got for nickel/manganese, cobalt/iron, manganese/phosphorus, beryllium/lithium tandems: $\tau = 0.342$ and $\tau = 0.14$; $\tau = 0.363$ and $\tau = 0.033$; $\tau = -0.111$ and $\tau = -0.326$; $\tau = -0.365$ and $\tau = 0.42$, respectively, for groups 1 and 2.

Conclusion. In patients in remission after antitumor therapy, an association of caries with an increase (within reference values) in the concentration of essential (potassium, iodine) and conditionally essential elements (arsenic, boron), a decrease in the concentration of lithium and tungsten; as well as a change in the ratio of nickel/manganese, cobalt/iron, manganese/phosphorus and change the direction of the correlation in the beryllium/lithium tandem was revealed.

Keywords: macro and microelements; dyselementosis; caries; malignant neoplasms; treatment

MeSH terms:

NEOPLASMS – DIAGNOSIS

NEOPLASMS – DRUG THERAPY

NEOPLASMS – COMPLICATIONS

DENTAL CARIES – DIAGNOSIS

DENTAL CARIES – METABOLISM

DENTAL CARIES – COMPLICATIONS

TRACE ELEMENTS – BLOOD

MACROELEMENTS – BLOOD

For citation: Zhukovskaya E.V., Savko S.A., Obukhov Yu.A., Karelin A.F., Goncharov A.P., Zhernov Yu.V., Skalny A.V. Serum levels of chemical elements and carious lesions in children after antitumor therapy. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(4): 45–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.45-55>

CONTACT INFORMATION:

Elena V. Zhukovskaya, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department for the Study of late effects of antitumor therapy, Medical and Rehabilitation Scientific Center “Russian Field”, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Address: 1, Samora Mashela str., Moscow, 117198

Tel.: +7 (915) 414-51-45

E-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 31.08.2022

Accepted: 29.09.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

Ag – серебро

Al – алюминий

As – мышьяк

Au – золото

B – бор

Ba – барий

Be – бериллий

Bi – висмут

Ca – кальций

Cd – кадмий

Co – кобальт

Cr – хром

Cu – медь

F – фтор

Fe – железо

Hg – ртуть

I – йод

K – калий

Li – литий

Mg – магний

Mn – марганец

Mo – молибден

Ni – никель

P – фосфор

Pb – свинец

Pt – платина

Rb – рубидий

Sb – сурьма

Se – селен

Sn – олово

Sr – стронций

Tl – таллий

V – ванадий

W – вольфрам

Zn – цинк

Zr – цирконий

ЗНО – злокачественное новообразование

ИСП-МС – масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой

ПОТ – противоопухолевая терапия

На сегодня базисная терапия по поводу большинства злокачественных новообразований (ЗНО) предусматривает применение химиопрепаратов в комбинации с лучевой терапией. При этом именно чувствительность опухоли к противоопухолевой терапии (ПОТ) определяет перечень используемых цитостатиков в протоколах полихимиотерапии, а также назначение или отсутствие радиологических методов лечения. К сожалению, цитотоксический механизм характеризуется ограниченной селективностью, в связи с чем токсическое воздействие химиопрепаратов и облучения приводит к формированию сходных поздних эффектов ПОТ, в том числе и на твердых тканях зубов [1].

Одним из проявлений нарушений метаболического гомеостаза является нарушение содержания химических элементов – дисэлементоз. Многие макро-, микро- и ультрамикроэлементы в организме человека выполняют биорегуляторные функции, такие как защита клеток от окислительного стресса, участие в синтезе и структурной стабилизации белков, короткоцепочечных пептидов и всех видов нуклеиновых кислот [2].

Ранее было установлено, что поражение органов ротовой полости у пациентов с ЗНО после завершения ПОТ формируется вследствие токсического воздействия химиопрепаратов и терапевтического ионизирующего излучения на ткани зуба и слизистую оболочку. Особенности патогенеза поражения твердых тканей зуба во многом обусловлены его композитным составом [3]. Так, твердые ткани зуба (дентин, эмаль и цемент) имеют в составе как неорганическую (гидроксиапатит), так и органическую матрицу [4]. Химический состав эмали зуба, помимо органических веществ (3%) и воды (2%), состоит в основном из неорганических соединений (95%): кальция (Ca) и фосфора (P) в виде кристаллов гидроксиапатита и гидроксифторапатита (75%), карбонатапатита (19%), хлорапатита (4,4%), фторапатита (0,66%) [5]. Однако их содержание может колебаться в зависимости от проявления типовых патологических процессов в зубной полости [6]. При этом химические элементы содержатся не только в неорганическом каркасе эмали, они также входят в состав металлопротеинов, регулируя на ферментном уровне процессы минерализации и деминерализации тканей зуба [7].

Известно, что цемент зуба представлен плотной минерализованной тканью, где определяющей структурой являются минерализованные коллагеновые волокна, синтезируемые цементабластиками и фибробластами. Их топографический вариант определяет фиксационную и репаративную функциональность зубов, участвует в формировании гомфога зубов [8]. Выделяют наиболее минерализованный перитубулярный дентин, содержащий незначительное количество органических веществ, и межтрубчатый дентин, минерализация которого выражена в меньшей степени.

Соотношение неорганических компонентов в нем вариабельно как по морфологическим особенностям, так и по возрастным и половым признакам, что демонстрируют исследования от 2016–2017 гг. [9, 10].

Многие элементы присутствуют в небольших количествах в эмали и дентине зубов человека. Хотя они необходимы в незначительных количествах, их отсутствие может нарушить здоровое развитие эмали и дентина и привести к дефектам развития зубов, а также формированию кариозного процесса. Кроме того, к поражению зубных тканей может привести и экзогенное потребление некоторых микроэлементов, их неправильный метаболизм, например при ЗНО [11]. Такая вариабельность даже на уровне физиологической нормы подразумевает, что в случае патологии разброс содержания элементного компонента может увеличиваться, что было продемонстрировано в нашей ранее опубликованной работе [12].

Существует ряд микроэлементов, способствующих развитию кариеса зубов: цинк (Zn), селен (Se), свинец (Pb), кадмий (Cd), медь (Cu), магний (Mg). Изменение содержания этих токсических и эссенциальных химических элементов, а также концентрации кариес-статических элементов (литий (Li), фтор (F), ванадий (V), стронций (Sr), молибден (Mo)), отмечено в слюне, тканях зуба, сыворотке пациентов [13]. Развитие кариозного процесса сопровождается повышением содержания в слюне марганца (Mn) и железа (Fe). В литературе имеются данные, свидетельствующие о возможном участии этих элементов в метаболизме микроорганизмов, вовлеченных в кариозный процесс [14].

Гомеостаз химических элементов является активной динамической системой и активно изучается у пациентов с различными гистологическими вариантами ЗНО. Постоянное совершенствование методов диагностики обуславливает появление новых сведений о нарушениях элементного гомеостаза у больных ЗНО. Так, дисэлементоз диагностируется у пациенток с разными стадиями рака молочной железы [15 – препринт, 16]. Результаты проспективного исследования N. Ahmadi и соавт. [17] демонстрируют значительное снижение уровня Zn и Fe у пациенток с раком молочной железы после трех курсов химиотерапии адриамицином и цитоксаном. На основании полученных данных предполагается, что профилактическое назначение добавок цинка может быть полезно пациентам для снижения побочных эффектов ПОТ [17], однако следует принимать во внимание отмеченную выше способность Zn способствовать кариозному поражению.

Для острого лимфобластного лейкоза, миелолейкоза характерно не только различие по прогнозу и лечению, но и существенная разница в уровнях содержания Se [18]. У пациентов с лейкозом до начала терапии в сыворотке отмечается избыточное содержание Cu, Zn, Se [19]. После окончания ПОТ в эмали

удаленных зубов у пациентов с лейкозом выявлено повышение массового содержания Mg, Zn, Cl, измененное соотношение Ca и P. В участках с аномальной эмалью у пациентов после химиотерапии концентрация Ca и P была ниже нормы [20]. Однако некоторые исследования отмечают, что, к примеру, в придатках кожи корреляционная связь между содержанием химических элементов и наличием ЗНО у пациентов не прослеживается [21], что оставляет тему дискусионной.

Рассматривая химические элементы как мишени для диагностики, лечения и профилактики поздних токсических эффектов ПОТ, применяя методы биоэлементологии, мы можем разработать подходы к сопроводительной терапии у пациентов с ЗНО [22, 23].

Целью нашей работы явилось изучение концентрации микро- и макроэлементов в сыворотке крови и корреляционных связей между ними у детей и подростков после завершения ПОТ в зависимости от наличия или отсутствия кариеса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для участия в представленном одномоментном ретроспективном исследовании сформирована когорта из числа пациентов, госпитализированных в реабилитационный научный центр «Русское поле» в 2017–2019 гг. Возраст детей и подростков, включенных в исследование, варьировал от 4,2 до 17,6 года, медиана 11,4 года. Продолжительность ремиссии ЗНО составляла от 2,6 до 8,0 года, в среднем $3,9 \pm 1,1$ года. Критерии включения: наличие ремиссии острого лейкоза и лимфомы (коды заболеваний по МКБ-10: C81–84; C91, C92, C96); заключение детского стоматолога с оценкой состояния здоровья полости рта.

Исследование спланировано и согласовано в соответствии с рекомендациями экспертного совета и Комитета по этике НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Информированное согласие пациентов младше 14 лет подписано родителями или сопровождающими лицами, а подростки старше 14 лет сами оформляли согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлось тяжелое соматическое или психологическое состояние пациента, препятствующее проведению исследования, и отсутствие подписанного пациентами либо их представителями информированного согласия.

Лечение гемобластозов осуществлялось по протоколам BFM-ALL, BFM-NHL, MB-2008, MB-2015, DAL-HD-90. Перечень используемых цитостатиков в этих протоколах практически совпадает. В исследование включены 98 пациентов: 47 девочек и 51 мальчик. У 34 пациентов был диагностирован кариес различной степени тяжести (группа 1); группа

сравнения (группа 2) сформирована из 64 пациентов без поражения твердых тканей зубов. Группы не различались по продолжительности ремиссии, она составила $3,7 \pm 0,9$ и $4,1 \pm 0,3$ года соответственно.

Для оценки концентрации химических элементов эссенциальной и токсической групп посредством масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) на приборе Nexion 300D («Perkin Elmer Inc.», США) была использована сыворотка пациентов. Работа проведена в соответствии с методическими указаниями от 2003 г. для определения химических элементов в биологических средах посредством ИСП-МС¹. Тестировалось содержание в сыворотке макроэлементов: P, калия (K), Mg, Ca и микроэлементов: золота (Au), алюминия (Al), мышьяка (As), бора (B), бериллия (Be), висмута (Bi), Cd, кобальта (Co), хрома (Cr), Cu, Fe, ртути (Hg), йода (I), Li, Mn, Mo, никеля (Ni), Pb, платины (Pt), рубидия (Rb), сурьмы (Sb), Se, олова (Sn), Sr, серебра (Ag), V, вольфрама (W), бария (Ba), Zn, циркония (Zr), таллия (Tl).

Забор крови из локтевой вены производили утром натощак с использованием пробирок «Vacutest» («Vacutest KIMA», Италия) с активатором свертывания. Сыворотку отделяли и хранили в аликвотах, замороженных при температуре -40°C . В качестве референсных величин для сыворотки использовались данные, полученные у здоровых пациентов АНО «Центр биотической медицины» методом ИСП-МС [24].

Статистическая обработка данных

Расчеты элементного статуса пациентов обеих групп и сравнение групп осуществляли с использованием среды программной разработки Jupyter Notebook на языке Python 3.9. Базисом для реализации алгоритма стали библиотеки с открытым исходным кодом: Pandas, Pingouin, NumPy. Ссылка на репозиторий: https://github.com/coldrex2/elements_carious_tumor.git

Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни для данных, характеризующихся отличным от нормального распределения. Также производился расчет медианы, интерквартильного размаха (ИКР, 25-й; 75-й процентиля) и коэффициента ранговой корреляции Кендалла. Результаты проведенных статистических тестов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сыворотке крови (табл. 1) элементный дисбаланс выражался в изменении концентрации эссенциальных (K и I) и условно эссенциальных металлов

¹ Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией с индуктивно связанной плазмой: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 56 с. ISBN 5-7508-0462-3.

Таблица 1. Элементный статус в сыворотке у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия кариозного процесса
Table 1. Serum elemental status in patients depending on the presence or absence of carious process

Элементы / Elements	Референсные значения (мг/кг) ^a / Reference ranges (mg/kg)	Группа 1 (пациенты с кариесом) / Group 1 (patients with caries)	Группа 2 (пациенты без кариеса) / Group 2 (patients without caries)	Значение <i>p</i> / <i>p</i> value
Макроэлементы / macroelements				
P	100–500	156,75 (146,79; 163,29)	160,21 (150,76; 173,87)	n.s.
K	150–285	175,7 (169,6; 187,2)	169,3 (161,3; 171,9)	0,002
Mg	20–25	22,76 (21,56; 23,7)	22,48 (21,29; 23,275)	n.s.
Ca	90–120	104 (99,6; 107,6)	104 (99,1; 108,2)	n.s.
Микроэлементы / Trace elements				
Au	0–0,01	0,00009 (0,00005; 0,00009)	0,00009 (0,00004; 0,00009)	n.s.
Al	0–0,04	0,034 (0,031; 0,036)	0,034 (0,029; 0,036)	n.s.
As	0–0,01	0,0019 (0,0016; 0,0026)	0,0017 (0,0016; 0,002)	0,027
B	0–1	0,022 (0,016; 0,036)	0,014 (0,011; 0,023)	0,018
Be	0–0,001	0,00002 (0,00001; 0,0001)	0,00003 (0,00001; 0,00005)	n.s.
Bi	0–0,001	0,000018 (0,00001; 0,00002)	0,00002 (0,00001; 0,00002)	n.s.
Cd	0–0,00015	0,000048 (0,00004; 0,00005)	0,000048 (0,00004; 0,00005)	n.s.
Co	0,00045–0,001	0,0005 (0,0004; 0,0008)	0,0006 (0,0004; 0,0008)	n.s.
Cr	0,0003–0,003	0,0027 (0,0025; 0,0027)	0,0026 (0,002; 0,0027)	n.s.
Cu	0,85–1,80	1,245 (1,08; 1,39)	1,172 (0,98; 1,355)	n.s.
Fe	0,6–2,0	1,73 (1,535; 1,837)	1,735 (1,348; 1,865)	n.s.
Hg	0–0,006	0,00018 (0,00018; 0,00018)	0,00021 (0,00018; 0,00018)	n.s.
I	0,05–0,10	0,0665 (0,059; 0,074)	0,059 (0,051; 0,069)	0,031
Li	0–8,3	0,00071 (0,0006; 0,0008)	0,0013 (0,0009; 0,0025)	0,0001
Mn	0,0015–0,0040	0,002 (0,0013; 0,0027)	0,0017 (0,0013; 0,0023)	n.s.
Mo	0,0004–0,0015	0,00103 (0,0008; 0,0012)	0,0011 (0,0009; 0,0012)	n.s.
Ni	0–0,01	0,0046 (0,0027; 0,007)	0,0055 (0,0029; 0,007)	n.s.
Pb	0–1	0,0004 (0,0001; 0,0012)	0,0003 (0,0002; 0,0005)	n.s.
Pt	0–1	0,0005 (0,0002; 0,0009)	0,0003 (0,0002; 0,0005)	n.s.
Rb	0–1	0,184 (0,141; 0,2)	0,182 (0,147; 0,2)	n.s.
Sb	0–0,01	0,003 (0,001; 0,004)	0,004 (0,003; 0,005)	n.s.
Se	0,07–0,12	0,089 (0,075; 0,1)	0,087 (0,076; 0,1)	n.s.
Sn	0–0,001	0,0001 (0,00001; 0,0001)	0,0001 (0,00007; 0,0001)	n.s.
Sr	0–1	0,06 (0,057; 0,073)	0,061 (0,043; 0,08)	n.s.
Ag	0–0,015	0,0001 (0,000105; 0,00035)	0,00018 (0,00011; 0,00041)	n.s.
Mo	0,0004–0,0015	0,001 (0,0008; 0,001)	0,001 (0,0009; 0,001)	n.s.
V	0–0,01	0,0051 (0,003; 0,006)	0,0049 (0,001; 0,005)	n.s.
W	0–0,01	0,00001 (0,000007; 0,00002)	0,00003 (0,00002; 0,00005)	0,024
Ba	0–1	0,003 (0,0015; 0,004)	0,004 (0,0024; 0,006)	n.s.
Zn	0,75–1,50	1,1 (1,012; 1,3)	1,13 (0,95; 1,51)	n.s.
Zr	0–1	0,0002 (0,0001; 0,0003)	0,00015 (0,00009; 0,0002)	n.s.
Ti	0,00005	0,00002 (0,00001; 0,00002)	0,00002 (0,00001; 0,00002)	n.s.

Примечание: данные представлены как медиана и интерквартильный размах; n.s. – not significant, не значимо; ^a в качестве референсных значений использованы данные из [24].

Note: data are presented as median and interquartile range; n.s. – not significant; ^a data from [24] were used as reference values.

(As, В и Li). Для пациентов с кариесом по отношению к пациентам с отсутствием кариозного поражения статистически значимо повышалась концентрация К, As, I, В ($p < 0,05$). В то же время Li, наоборот, был повышен в группе пациентов без кариеса. Также в группе токсических элементов зафиксировано статистически значимое снижение концентрации W в группе пациентов с кариесом. При этом концентрации всех макро- и микроэлементов в обеих группах пациентов не выходили из референсных значений.

Помимо детекции уровней отдельных элементов мы измерили и рассчитали соотношение разных микро- и макроэлементов, которые показали наивысший коэффициент корреляции. Танделы элементов, демонстрирующие наибольший коэффициент корреляции, представлены в таблице 2. Результаты показывают, что изменение корреляции некоторых танделов нарушается в зависимости от наличия кариеса: коэффициенты корреляции статистически значимо изменяются в паре элементов Ni/Mn, Co/Fe, Mn/P,

также меняется направление корреляционной связи в тандеме Be/Li.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальное протекание физиологических процессов в полости рта зависит не только от местных, но и от общих факторов: функционирование эндокринной системы, иммунитета, регуляция сосудистого тонуса и микроциркуляции, состояние ферментативных и транспортных систем.

Для поддержания гомеостаза минерального состава зубов биохимические процессы в полости рта должны находиться в химическом равновесии, что при проведении ПОТ может нарушаться. Дисбаланс химических элементов в организме неблагоприятно воздействует на структурно-функциональное состояние тканей полости рта, повышает риск развития поражений твердых тканей зубов и зубочелюстных аномалий. Изменение ионного состава ротовой жидкости, омывающей зуб, приводит к изменению проницаемости эмали, а также к диспропорции процессов де- и реминерализации, следовательно, снижает кариесрезистентность.

В нашей ранее опубликованной работе у детей и подростков после ПОТ не было обнаружено в сыворотке изменений уровня K, I, As, уровни В были снижены, W не был исследован, а концентрация Li была снижена и не отличалась от результатов настоящего исследования [23].

В представленном исследовании W снижался, а As, B, K, I повышались в пределах референсных значений в группе пациентов с подтвержденным

кариозным поражением зубной ткани, в связи с этим можно сделать вывод, что эти элементы так или иначе ассоциированы с развитием кариеса и их повышение в сыворотке не следует объяснять действием цитостатиков в рамках долгосрочных последствий ПОТ.

Полученные нами низкие уровни Li вполне согласуются с литературными данными, что этот элемент обладает кариес-статическими свойствами [25], поскольку он был статистически значимо снижен (хотя и оставался в пределах референсных значений) в группе пациентов с кариесом, что, по всей видимости, может быть связано с поздними эффектами ПОТ. Что касается W, в литературе его концентрации в сыворотке и возможные ассоциации с кариозным поражением не описаны.

Помимо этого, основополагающим фактором развития кариеса считается соотношение Ca/P [26], которое и опосредует процессы деминерализации и резорбции матрикса зубной ткани [27]. В нашем исследовании статистически значимых изменений концентрации Ca и P не зафиксировано, впрочем, как и других химических элементов, важных для гистологической композиции эмали и дентина, предположительно принимающих участие в процессах образования кариеса: Mg, Cd, Cl, Zn, Se.

Однако нами было выявлено изменение других пар элементов, соотношение которых изменяется после ПОТ у пациентов с кариесом: Ni/Mn, Co/Fe, Be/Li, Mn/P, в этих тандемах присутствуют элементы, влияние которых на патогенез кариеса является неоспоримым: с доказанными

Таблица 2. Лучшие показатели коэффициентов ранговой корреляции Кендалла (τ) для тандемов элементов в сыворотке у пациентов обеих групп

Table 2. The best indicators of Kendall rank correlation coefficients (τ) for tandem elements in serum in patients of both groups

Пары элементов / Tandem elements	Группа 1 (пациенты с кариесом) / Group 1 (patients with caries)	Значение p / p value	Группа 2 (пациенты без кариеса) / Group 2 (patients without caries)	Значение p / p value
Ca/Mg	-0,107	n.s.	-0,076	n.s.
Pb/Cd	0,435	n.s.	-0,028	n.s.
Ca/P	0,500	n.s.	0,052	n.s.
Ca/Ni	0,068	n.s.	-0,100	n.s.
Ni/Fe	-0,023	n.s.	-0,144	n.s.
Ni/Mn	0,342	0,004	0,140	n.s.
Ni/Cu	-0,085	n.s.	-0,07	n.s.
Co/Mn	0,200	0,090	0,190	0,030
Fe/Mn	0,240	0,04	0,240	0,007
Pb/Sn	0,435	n.s.	0,296	n.s.
Cu/Zn	-0,023	n.s.	0,124	n.s.
Co/Fe	0,363	0,002	0,033	n.s.
Be/Li	-0,365	n.s.	0,420	0,01
Mg/P	0,277	n.s.	0,010	n.s.
Mn/P	-0,111	n.s.	-0,326	0,04
Cu/Mn	0,095	n.s.	0,152	n.s.

Примечание: n.s. – not significant, не значимо.

Note: n.s. – not significant.

кариес-статическими свойствами, как Li и P, либо же сомнительным, но требующим большего внимания: Mn, Fe, Ni, Co [28]. Кроме того, соотношение элементов может являться более точным коррелятом того или иного заболевания, чем их отдельные концентрации.

Это может стать направлением для дальнейших исследований, рассматривающих элементный статус в фокусе ПОТ и ее побочных эффектов, поскольку функциональный синергизм или антагонизм разных элементов может быть изменен в зависимости от их концентрации. Также интересным представляется дальнейшее изучение элементного статуса в других биосубстратах, например в волосах или ногтях, потому что это может помочь оценить более отсроченные изменения минерального обмена. Стоит в дальнейшем рассмотреть особенности профилактики дисэлементозов в рамках сопроводительной терапии при лечении детей с гемобластозами, чтобы предотвратить прогрессию кариозного процесса полости рта.

Наше исследование имеет ограничения ввиду небольшой численности изученной когорты, мы не учитывали половые различия в общей выборке пациентов, сегрегирование по возрасту и продолжительности ремиссии. Помимо этого, пациенты имели

разные сроки завершения ПОТ, что также затрудняет интерпретацию полученных данных. В рамках исследования не был проанализирован элементный состав сыворотки у пациентов непосредственно до проведения ПОТ, что должно быть учтено в последующих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка содержания химических элементов в сыворотке крови у детей, получавших терапию по поводу ЗНО и находившихся в ремиссии, выявила ассоциацию между кариозным поражением зубной ткани с повышением концентрации некоторых эссенциальных (K, I), условно эссенциальных элементов (As, B), снижением концентрации Li и W, а также изменением соотношения прочих, влияющих на процесс развития кариеса элементов (Ni/Mn, Co/Fe, Mn/P), и направления корреляционной связи в тандеме Be/Li. Таким образом, токсическое воздействие ПОТ, возможно, оказывает потенциальное негативное воздействие на ткани полости рта вследствие индуцированного дисэлементоза. Необходимы дальнейшие исследования для определения связи между ПОТ и развитием дисэлементоза с целью определения целесообразности лечебных и профилактических мер.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Жуковская, А.В. Скальный внесли основной вклад в разработку концепции и дизайна исследования, руководили процессом написания, редактирования и статистической обработки статьи. Ю.А. Обухов выполнил сбор клинических данных. С.А. Савко, Ю.А. Обухов, А.Ф. Карелин, А.П. Гончаров, Ю.В. Жернов внесли равнозначный вклад в поиск литературных источников, написание и редактирование текста, статистическую обработку. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи и готовы взять на себя ответственность за все аспекты представленной публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena V. Zhukovskaya, Anatoly V. Skalny made the main contribution to the development of the concept and design of the study, led the process of writing, editing and statistical processing of the article. Yury A. Obukhov was responsible for the clinical part of the research. Sergey A. Savko, Yury A. Obukhov, Aleksandr F. Karelin, Anton P. Goncharov, Yury V. Zhernov made an equal contribution to the search for literary sources, writing and editing the text, statistical processing. All authors approved the final version of the article and are ready to take responsibility for all aspects of the submitted publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Florea A.M., Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(1): 1351–1371. <https://doi.org/10.3390/CANCERS3011351>. PMID: 24212665.
- 2 Feng J.F., Lu L., Zeng P., et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2012; 17(6): 575–583. <https://doi.org/10.1007/S10147-011-0327-Y>. PMID: 21968912.
- 3 Wilmers J., Bargmann S. Nature's design solutions in dental enamel: Uniting high strength and extreme damage resistance. *Acta Biomater*. 2020; 107: 1–24. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2020.02.019>. PMID: 32087326.
- 4 Habelitz S., Marshall S.J., Marshall G.W., Balooch M. Mechanical properties of human dental enamel on the nanometre scale. *Arch Oral Biol*. 2001; 46(2): 173–183. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(00\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(00)00089-3). PMID: 11163325.
- 1 Florea A.M., Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(1): 1351–1371. <https://doi.org/10.3390/CANCERS3011351>. PMID: 24212665.
- 2 Feng J.F., Lu L., Zeng P., et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2012; 17 (6): 575–583. <https://doi.org/10.1007/S10147-011-0327-Y>. PMID: 21968912.
- 3 Wilmers J., Bargmann S. Nature's design solutions in dental enamel: Uniting high strength and extreme damage resistance. *Acta Biomater*. 2020; 107: 1–24. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2020.02.019>. PMID: 32087326.
- 4 Habelitz S., Marshall S.J., Marshall G.W., Balooch M. Mechanical properties of human dental enamel on the nanometre scale. *Arch Oral Biol*. 2001; 46(2): 173–183. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(00\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(00)00089-3). PMID: 11163325.

- 5 Ахмедбеили Р.М. Современные данные о минеральном составе, структуре и свойствах твердых зубных тканей. Биомедицина (Баку). 2016; 2: 22–27. <https://doi.org/10.24412/FE4PDDYLZZW>
- 6 Михейкина Н.И. Особенности строения интактной зубной эмали у лиц с различным уровнем устойчивости к кариесу. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2016; 3(8): 13–17. EDN: WMWMJR
- 7 Бурак Ж.М., Сукало А.В., Терехова Т.Н. Воздействие свинцовой интоксикации на человека и животных, влияние на развитие и функции зубочелюстной системы. Медицинский журнал. 2005; 4: 10–13.
- 8 Yamamoto T., Hasegawa T., Yamamoto T., et al. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. Jpn Dent Sci Rev. 2016; 52(3): 63–74. <https://doi.org/10.1016/J.JDSR.2016.04.002>. PMID: 28408958.
- 9 Fischer A., Wiechula D. Age-dependent changes in Pb concentration in human teeth. Biol Trace Elem Res. 2016; 173(1): 47–54. <https://doi.org/10.1007/S12011-016-0643-1>. PMID: 26888348.
- 10 Asaduzzaman K., Khandaker M.U., Binti Baharudin N.A., et al. Heavy metals in human teeth dentine: A bio-indicator of metals exposure and environmental pollution. Chemosphere. 2017; 176: 221–230. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2017.02.114>. PMID: 28273529.
- 11 Shaik I., Dasari B., Shaik A., et al. Functional role of inorganic trace elements on enamel and dentin formation: A review. J Pharm Bioallied Sci. 2021; 13 (Suppl 2): S952–S956. https://doi.org/10.4103%2Fjpbs.jpbs_392_21. PMID: 35017905.
- 12 Zhukovskaya E.V., Obuchov Y., Gor A., Karelin A. Changes in the composition of electrolytes in the saliva of children and adolescents after the end of anticancer therapy. Trace Elements and Electrolytes. Abstract of Meeting of the Russian Society for Trace Elements in Medicine (RUSTEM). 2021; 38(3): 160. E-pub: May 7, 2021. <https://doi.org/10.5414/TEX01685>
- 13 Pathak M.U., Shetty V., Kalra D. Trace elements and oral health: A systematic review. J Adv Oral Res. 2016; 7: 12–20. <https://doi.org/10.1177/2229411220160203>
- 14 Poletto A.C., Singi P., Barri R.M., et al. Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique (TXRF)*. J Trace Elem Med Biol. 2021; 63: 126663. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126663>. PMID: 33069944.
- 15 Cabré N., Luciano-Mateo F., Arenas M., et al. Trace element concentrations in breast cancer patients. Breast. 2018; 42: 142–149. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2018.09.005>. PMID: 30296647.
- 16 Ding X., Jiang M., Jing H., et al. Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China. Environ Sci Pollut Res Int. 2015; 22: 7930–7935. <https://doi.org/10.1007/S11356-014-3970-9>. PMID: 25520207.
- 17 Ahmadi N., Mahjoub S., Hosseini R.H., et al. Alterations in serum levels of trace element in patients with breast cancer before and after chemotherapy. Caspian J Intern Med. 2018; 9(2): 134–139. <https://doi.org/10.22088/CJIM.9.2.134>. PMID: 29732030.
- 18 Modaressi A., Hadjibabaie M., Shamshiri A.R., et al. Trace elements (Se, Zn, and Cu) levels in patients with newly diagnosed acute leukemia. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2015; 6(4): 5–10.
- 19 Kurdoglu Z., Kurdoglu M., Demir H., Sahin H.G. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. Hum Exp Toxicol. 2012; 31(5): 452–456. <https://doi.org/10.1177/0960327111424299>. PMID: 22027497.
- 5 Akhmedbeili R.M. Modern data on the mineral composition, structure and properties of hard dental tissues. Biomedicine (Baku). 2016; 2: 22–27 (In Russian). <https://doi.org/10.24412/FE4PDDYLZZW>
- 6 Mikheikina N.I. Features of the structure of intact tooth enamel in individuals with different levels of resistance to caries. Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii. 2016; 3(8): 13–17 (In Russian). EDN: WMWMJR
- 7 Burak ZH.M., Sukalo A.V., Terekhova T.N. The impact of lead intoxication on humans and animals, the impact on the development and function of the dentoalveolar system. Medical Journal. 2005; 4: 10–13 (In Russian).
- 8 Yamamoto T., Hasegawa T., Yamamoto T., et al. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. Jpn Dent Sci Rev. 2016; 52(3): 63–74. <https://doi.org/10.1016/J.JDSR.2016.04.002>. PMID: 28408958.
- 9 Fischer A., Wiechula D. Age-dependent changes in Pb concentration in human teeth. Biol Trace Elem Res. 2016; 173(1): 47–54. <https://doi.org/10.1007/S12011-016-0643-1>. PMID: 26888348.
- 10 Asaduzzaman K., Khandaker M.U., Binti Baharudin N.A., et al. Heavy metals in human teeth dentine: A bio-indicator of metals exposure and environmental pollution. Chemosphere. 2017; 176: 221–230. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2017.02.114>. PMID: 28273529.
- 11 Shaik I., Dasari B., Shaik A., et al. Functional role of inorganic trace elements on enamel and dentin formation: A review. J Pharm Bioallied Sci. 2021; 13(Suppl 2): S952–S956. https://doi.org/10.4103%2Fjpbs.jpbs_392_21. PMID: 35017905.
- 12 Zhukovskaya E.V., Obuchov Y., Gor A., Karelin A. Changes in the composition of electrolytes in the saliva of children and adolescents after the end of anticancer therapy. Trace Elements and Electrolytes. Abstract of Meeting of the Russian Society for Trace Elements in Medicine (RUSTEM). 2021; 38(3): 160. E-pub: May 7, 2021. <https://doi.org/10.5414/TEX01685>
- 13 Pathak M.U., Shetty V., Kalra D. Trace elements and oral health: A systematic review. J Adv Oral Res. 2016; 7: 12–20. <https://doi.org/10.1177/2229411220160203>
- 14 Poletto A.C., Singi P., Barri R.M., et al. Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique (TXRF)*. J Trace Elem Med Biol. 2021; 63: 126663. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126663>. PMID: 33069944.
- 15 Cabré N., Luciano-Mateo F., Arenas M., et al. Trace element concentrations in breast cancer patients. Breast. 2018; 42: 142–149. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2018.09.005>. PMID: 30296647.
- 16 Ding X., Jiang M., Jing H., et al. Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China. Environ Sci Pollut Res Int. 2015; 22: 7930–7935. <https://doi.org/10.1007/S11356-014-3970-9>. PMID: 25520207.
- 17 Ahmadi N., Mahjoub S., Hosseini R.H., et al. Alterations in serum levels of trace element in patients with breast cancer before and after chemotherapy. Caspian J Intern Med. 2018; 9(2): 134–139. <https://doi.org/10.22088/CJIM.9.2.134>. PMID: 29732030.
- 18 Modaressi A., Hadjibabaie M., Shamshiri A.R., et al. Trace elements (Se, Zn, and Cu) levels in patients with newly diagnosed acute leukemia. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2015; 6(4): 5–10.
- 19 Kurdoglu Z., Kurdoglu M., Demir H., Sahin H.G. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. Hum Exp Toxicol. 2012; 31(5): 452–456. <https://doi.org/10.1177/0960327111424299>. PMID: 22027497.

- 20 Krasuska-Sławińska E., Dembowska-Bagińska B., Brożyna A., et al. Changes in the chemical composition of mineralised teeth in children after antineoplastic treatment. *Contemp Oncol.* 2018; 22(1): 37–41. <https://doi.org/10.5114/WO.2018.74392>. PMID: 29692662.
- 21 Huynh P.T., Dinh B.T., Nguyen L.T.T., et al. Investigation of the effects of chemotherapy on trace element contents in the nails in patients with colorectal cancer. *J Radioanal Nucl Chem.* 2021; 328: 1173–1180. <https://doi.org/10.1007/s10967-021-07734-8>
- 22 Sousa C., Moutinho C., Vinha A.F., Matos C. Trace minerals in human health: Iron, zinc, copper, manganese and fluorine. *IJSRM. Human.* 2019; 13(3): 57–80.
- 23 Жуковская Е.В., Нор А.А., Карелин А.Ф. Параметры гомеостаза химических элементов в биологических образцах пациентов, завершивших терапию по поводу злокачественных новообразований. *Микроэлементы в медицине.* 2021; 22(2): 43–49. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-22-5-43-49>. EDN: WCZEEP
- 24 Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б. и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Методические указания. Минздрав России, 2003. 56 с. ISBN 5-7508-0462-3.
- 25 Doğan M.S. Relation of trace elements on dental health. *Trace Elements-Human Health and Environment.* 2018; 71. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75899>
- 26 Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Данилова И.Г. и др. Изучение особенностей фосфорнокальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста. *Российский Медицинский Журнал.* 2014; 20(2): 27–30. EDN: SCFEBT
- 27 Обухов Ю.А. Локальные и системные процессы, влияющие на развитие кариеса у детей (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015; 2: 63–66. EDN: VDOYXJ
- 28 Shaik P.S., Pachava S. The role of vitamins and trace elements on oral health: a systematic review. *Int J Med Rev.* 2017; 4(1): 22–31. <https://doi.org/10.29252/ijmr-040105>
- 20 Krasuska-Sławińska E., Dembowska-Bagińska B., Brożyna A., et al. Changes in the chemical composition of mineralised teeth in children after antineoplastic treatment. *Contemp Oncol.* 2018; 22(1): 37–41. <https://doi.org/10.5114/WO.2018.74392>. PMID: 29692662.
- 21 Huynh P.T., Dinh B.T., Nguyen L.T.T., et al. Investigation of the effects of chemotherapy on trace element contents in the nails in patients with colorectal cancer. *J Radioanal Nucl Chem.* 2021; 328: 1173–1180. <https://doi.org/10.1007/s10967-021-07734-8>
- 22 Sousa C., Moutinho C., Vinha A.F., Matos C. Trace minerals in human health: Iron, zinc, copper, manganese and fluorine. *IJSRM. Human.* 2019; 13(3): 57–80.
- 23 Zhukovskaya E.V., Nor A.A., Karelin A.F. Parameters of homeostasis of chemical elements in biological samples of patients completed therapy for malignant neoplasms. *Trace Elem Med.* 2021; 22(2): 43–49 (In Russian). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-22-5-43-49>. EDN: WCZEEP
- 24 Ivanov S.I., Podunova L.G., Skachkov V.B., et al. Determination of chemical elements in biological media and preparations by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry: Guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2003. 56 p. (In Russian). ISBN 5-7508-0462-3.
- 25 Doğan M.S. Relation of trace elements on dental health. *Trace Elements-Human Health and Environment.* 2018; 71. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75899>
- 26 Kisel'nikova L.P., Alekseeva I.A., Danilova I.G., et al. The study of the features of phosphorus-calcium metabolism in the pathogenesis of caries in adolescent children. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2014; 20(2): 27–30 (In Russian). EDN: SCFEBT
- 27 Obukhov Y.A. Local and systemic processes influencing the development of caries in children (literature review). *Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2015; 2: 63–66 (In Russian). EDN: VDOYXJ
- 28 Shaik P.S., Pachava S. The role of vitamins and trace elements on oral health: a systematic review. *Int J Med Rev.* 2017; 4(1): 22–31. <https://doi.org/10.29252/ijmr-040105>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жуковская Елена Вячеславовна , д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

Савко Сергей Алексеевич, студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>

Обухов Юрий Алексеевич, врач-стоматолог лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3606-8491>

Elena V. Zhukovskaya , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department for the Study of late effects of antitumor therapy, Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russian Field», Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

Sergey A. Savko, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-5377>

Yury A. Obukhov, dentist, Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russian Field», Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3606-8491>

Карелин Александр Федорович, канд. мед. наук, главный врач лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4664-5616>

Гончаров Антон Павлович, студент, ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5779-5463>

Жернов Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); химического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Центра медицинской антропологии ФГБУН «Ордена Дружбы народов Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая» Российской академии наук (ИЭА РАН).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>

Скальный Анатолий Викторович, д-р мед. наук, профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); зав. кафедрой медицинской элементологии Медицинского института ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов» (РУДН).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Aleksandr F. Karelin, Cand. of Sci. (Medicine), Chief physician, Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russian Field», Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4664-5616>

Anton P. Goncharov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5779-5463>

Yury V. Zhernov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, F. Erismann Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University; Center for Medical Anthropology, Miklukho-Maclay Institute of Ethnology and Anthropology of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-5527>

Anatoly V. Skalny, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>



Случай манифестации дистальной аневризмы средней мозговой артерии на фоне COVID-19

Д.В. Литвиненко^{1,✉}, Е.А. Литвиненко², В.В. Ткачев^{1,3}, Г.Г. Музлаев^{1,3}

¹ ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»

Министерства здравоохранения Краснодарского края

ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350901, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»

ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Значительная часть дистальных церебральных аневризм относится к категории сложных. Традиционные методы выключения таких аневризм неприменимы. Тактика лечения остается предметом дискуссий. Наличие COVID-19 осложняет течение заболевания и усложняет маршрутизацию пациента в специализированный стационар.

Описание случая. У мужчины 36 лет на фоне COVID-19 развился ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), клинически проявившийся дизартрией и выраженным левосторонним гемипарезом. Церебральная ангиография (ЦАГ) выявила тромбоз теменной ветви М2 сегмента правой СМА с дистальным заполнением русла из бассейна левой СМА. Через 3 месяца по данным контрольной ЦАГ диагностирована реканализация М2 сегмента правой СМА и фузиформная аневризма этого сегмента артерии. С целью выключения аневризмы наложен интра-интракраниальный анастомоз между верхним и нижним М2 сегментами правой СМА и экстра-интракраниальный анастомоз между теменной ветвью правой поверхностной височной артерии и корковой ветвью из бассейна компрометированного М3 сегмента СМА, аневризма иссечена. Послеоперационный период осложнился повторным инфицированием SARS-CoV-2. После проведенного лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита.

Обсуждение. Резекция аневризмы с реваскуляризацией дистального русла может рассматриваться как метод выбора у пациентов с дистальными аневризмами при невозможности применить традиционное клипирование. Наличие инфекции COVID-19 увеличивает риск тромботических осложнений, предъявляет повышенные требования к технике выполнения сосудистых анастомозов.

Ключевые слова: дистальная аневризма СМА; экстра-интракраниальное шунтирование; интра-интракраниальное шунтирование; лечение дистальных церебральных аневризм; церебральная ангиография

Рубрики MeSH:

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА – ДИАГНОСТИКА

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА – ОСЛОЖНЕНИЯ

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ АНЕВРИЗМА – ХИРУРГИЯ

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ – МЕТОДЫ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ СОЧЕТАННЫЕ

Для цитирования: Литвиненко Д.В., Литвиненко Е.А., Ткачев В.В., Музлаев Г.Г. Случай манифестации дистальной аневризмы средней мозговой артерии на фоне COVID-19. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 56–65. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.56-65>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Литвиненко Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, врач нейрохирургического отделения № 2 ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Адрес: ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350901, Россия
Тел.: +7 (928) 217-86-34
E-mail: dlmalit73@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 02.09.2022

Принята: 07.10.2022

Дата печати: 28.11.2022

Distal middle cerebral artery aneurysm manifestation against the background of COVID-19

Dmitry V. Litvinenko^{1,✉}, Elena A. Litvinenko², Vyacheslav V. Tkachev^{1,3}, Gerasim G. Muzlaev^{1,3}

¹Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S. V. Ochapovsky
167, 1 May str., Krasnodar, 350901, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2
6/2, Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia

³Kuban State Medical University
4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

A significant part of distal cerebral aneurysms belongs to the category of complex. Traditional methods of shutting down such aneurysms are not applicable. Treatment tactics remain a subject of debate. The presence of COVID-19 complicates the course of the disease and complicates the routing of the patient to a specialized hospital.

Description of the case. A 36-year-old man with COVID-19 developed an ischemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery (MCA), clinically manifested by dysarthria and pronounced left-sided hemiparesis. Cerebral angiography (CAG) revealed thrombosis of the parietal branch of the M2 segment of the right MCA with distal filling of the channel from the territory of the left MCA. After 3 months, according to the control CAG, recanalization of the M2 segment of the right MCA and fusiform aneurysm of this segment of the artery were diagnosed. To turn off the aneurysm, an intra-intracranial anastomosis was applied between the upper and lower M2 segments of the right MCA and an extra-intracranial anastomosis between the parietal branch of the right superficial temporal artery and the cortical branch from the territory of the compromised M3 segment of the MCA, the aneurysm was excised. The postoperative period was complicated by reinfection of SARS-CoV-2. After the treatment, the patient was discharged in a satisfactory condition without neurological deficit.

Discussion. Resection of an aneurysm with revascularization of the distal bed can be considered as the method of choice in patients with distal aneurysms if it is impossible to apply traditional clipping. The presence of COVID-19 infection increases the risk of thrombotic complications, imposes increased requirements on the technique of performing vascular anastomoses.

Keywords: distal aneurysm of MCA; extra-intracranial bypass surgery; intra-intracranial bypass surgery; treatment of distal cerebral aneurysms; cerebral angiography

MeSH terms:

INTRACRANIAL ANEURYSM – DIAGNOSIS
INTRACRANIAL ANEURYSM – DIAGNOSTIC IMAGING
INTRACRANIAL ANEURYSM – COMPLICATIONS
INTRACRANIAL ANEURYSM – SURGERY
COVID-19 – COMPLICATIONS
VASCULAR GRAFTING – METHODS
COMBINED SURGICAL OPERATIONS

For citation: Litvinenko D.V., Litvinenko E.A., Tkachev V.V., Muzlaev G.G. Distal middle cerebral artery aneurysm manifestation against the background of COVID-19. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(4): 56–65. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.56-65>

CONTACT INFORMATION:

Dmitry V. Litvinenko, Cand. of Sci. (Medicine), neurosurgeon, Department of Neurosurgery No. 2, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S. V. Ochapovsky

Address: 167, 1 May str., Krasnodar, 350901, Russia

Тел.: +7 (928) 217-86-34

E-mail: dlmalit73@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 02.09.2022

Accepted: 07.10.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

СМА – средняя мозговая артерия

ЦАГ – церебральная ангиография

Дистальные церебральные аневризмы – это аневризмы, расположенные дистальнее деления передней, средней и задней мозговых артерий на ветви второго порядка в каротидном бассейне или отхождения мозжечковых артерий от позвоночной и основной артерий в вертебро-базилярном бассейне [1]. Генез дистальных аневризм отличается от механизма формирования типичных мешотчатых «гемодинамических» аневризм. Патогенетически дистальные аневризмы чаще связаны со спонтанной или травматической диссекцией стенки артерий, могут иметь инфекционный генез; также встречаются на фоне врожденной патологии соединительной ткани [2].

Дистальные аневризмы вертебро-базилярного бассейна выявляются примерно в 4 раза чаще, чем в каротидных бассейнах, дистальные аневризмы средней мозговой артерии (СМА) составляют 2–7% от общего числа аневризм данной локализации [3].

Хирургические приемы для лечения дистальных аневризм, значительная часть которых относится к категории сложных [4], отличаются от методов лечения мешотчатых аневризм [5, 6]. Клипирование и клипирование с окутыванием не всегда выполнимо из-за размеров и формы аневризм. Использование потокоотклоняющих устройств ограничено малым диаметром несущих артерий и техническими сложностями их доставки. При расположении аневризмы в конечных ветвях, вне функционально значимой зоны мозга, при хорошем коллатеральном кровоснабжении допустим открытый или внутрисосудистый треппинг несущей артерии. Однако в последние годы чаще выполняется резекция аневризмы с реваскуляризацией дистального русла различными методами [7].

В зависимости от широты внедрения в клиническую практику и технической сложности выполнения выделяют несколько поколений реваскуляризирующих операций. Первое поколение – создание

экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза между артериями скальпа и интракраниальными артериями. Второе поколение – создание шунтов между экстракраниальными отделами брахиоцефальных артерий и интракраниальными артериями с использованием сосудистых протезов. Третье поколение – наложение анастомозов и шунтов между интракраниальными артериями изолированно или в сочетании с шунтами первого и второго поколения. Четвертое поколение – выполнение реваскуляризационных операций третьего поколения с использованием «нестандартной» техники выполнения или типа применяемого анастомоза [8]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа операций третьего и четвертого поколений.

В период пандемии COVID-19 лечение пациентов с дистальными аневризмами имеет следующие особенности: с одной стороны, повреждение сосудистого русла головного мозга может проявляться/дополняться особенностями патогенеза COVID-19 и применяемых лекарственных препаратов, с другой стороны – доступность специализированной медицинской помощи таким пациентам может иметь временные ограничения из-за санитарно-эпидемиологических требований.

В качестве примера операции четвертого поколения, проведенной пациенту с дистальной аневризмой СМА, манифестировавшей во время COVID-19, приводим клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

У мужчины 36 лет 17.11.2021 повысилась температура тела до 38,8 °С, появилась общая слабость. Амбулаторное лечение эффекта не имело, появилась одышка, усилилась слабость. По данным компьютерной томографии (КТ) легких выявлены признаки вирусной пневмонии (КТ 2 ст. – 35% поражения). Госпитализирован на 10-е сутки заболевания

в инфекционный госпиталь по месту жительства с диагнозом: COVID-19, вирус не идентифицирован, средней степени тяжести (код по МКБ-10: U07.2). Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония. Получал терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ, действовавшими в тот период времени¹.

На 4-е сутки нахождения в инфекционном стационаре (01.12.2021) развился ишемический инсульт в бассейне правой СМА, клинически проявившийся дизартрией и левосторонним выраженным гемипарезом. Пациент переведен в региональный сосудистый центр Краевой клинической больницы № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края.

На момент поступления в сосудистый центр состояние оценено как тяжелое. В соматическом статусе отмечалась дыхательная недостаточность, требующая инсuffляции кислорода. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован, адекватен, левосторонний умеренный прозопарез, дизартрия, девиация языка влево, левосторонний гемипарез до 1–2 баллов в руке, 4 баллов в ноге, левосторонняя гемигипестезия.

При КТ головного мозга выявлено объемное образование правой височной доли с небольшой зоной перифокального отека, которое расценено как кавернома. По данным КТ-ангиографии головного мозга диагностирован тромбоз верхнего ствола М2 правой СМА с зоной ишемии правой теменной доли (рис. 1А, В). Для уточнения характера поражения сосудистой системы у пациента молодого возраста выполнена церебральная ангиография (ЦАГ). По результатам обследования выявлен тромбоз теменной ветви М2 сегмента правой СМА с дистальным заполнением русла из бассейна левой СМА сосудистой сети, объемного образования не выявлено (рис. 1С).

Установлен клинический диагноз: Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий (код по МКБ-10: I63.4). Ишемический инсульт (тромбоэмболический подтип по критериям TOAST [9]) в бассейне правой СМА от 01.12.2021, острый период с формированием зоны ишемии в правой теменно-височной доле (8 баллов по ASPECTS [10]). Тромбоз сегмента М2 правой СМА (по данным КТ-ангиографии от 02.12.2021). Центральный спастический гемипарез: выраженный в руке, умеренный в ноге. Центральный умеренный левосторонний прозопарез. Левосторонняя гемигипестезия.

За время нахождения в стационаре незначительно улучшились движения в левой руке до 3 баллов, регрессировали дыхательные нарушения, пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение невролога и терапевта с рекомендацией обратиться в нейрохирургический стационар для оперативного

лечения после окончания карантинных мероприятий. КТ при выписке показала сохранение зон ишемии правой теменной доли в прежнем объеме (рис. 1Д).

Получал терапию антиагрегантами в полном соответствии с временными рекомендациями Минздрава РФ, действовавшими в тот период времени.

Для проведения контрольной ЦАГ и определения дальнейшей тактики лечения пациент 22.02.2022 госпитализирован в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

При поступлении состояние удовлетворительное. В соматическом статусе без значимой патологии. В неврологическом статусе: левосторонняя гемигипестезия, рефлексы с конечностей S > D, мышечная сила в проксимальных отделах левой руки снижена до 4 баллов, в остальных мышечных группах – 5 баллов, определяются патологические кистевые и стопные рефлексы слева. По данным ЦАГ определяется фузиформная аневризма М2 сегмента правой СМА размерами 13,5×9,5 мм (рис. 2А, В). При МРТ головного мозга визуализируются кистозно-глиозные изменения правой теменной доли, сосудистое образование правой височной доли (рис. 2С, D).

Установлен клинический диагноз: Аневризма мозга без разрыва (код по МКБ-10: I67.1). Микотическая аневризма М2 сегмента правой СМА размерами 13,5×9,5 мм (по данным ЦАГ от 24.02.2022). Ранний восстановительный период ишемического инсульта (тромбоэмболический подтип по критериям TOAST) в бассейне правой СМА от 01.12.2021 с формированием зоны ишемии в правой теменно-височной доле. Левосторонний гемипарез, легкий в руке, рефлекторный в ноге с сенсорными нарушениями.

Учитывая молодой возраст пациента, размеры аневризмы, возможный диссекционный характер этой патологии, повышающей риск внутримозгового кровоизлияния, принято решение об удалении аневризмы.

02.03.2022 выполнена костно-пластическая краниотомия справа. На операции: стенки аневризмы плотные, несжимаемые, что в сочетании с размерами, протяженностью и отхождением от купола аневризмы двух сосудов: дистальной части ствола М2 и ветви М3, кровоснабжающей область центральных извилин, исключало как возможность реконструктивного клипирования, так и резекцию аневризмы с реанастомозированием. В связи с этим выполнена поэтапная реваскуляризация дистального русла пораженного М2 сегмента СМА. Наложены интра-интракраниальный анастомоз между верхним и нижним М2 сегментами правой СМА и экстра-интракраниальный анастомоз между теменной ветвью правой поверхностной височной артерии и корковой ветвью

¹ <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>

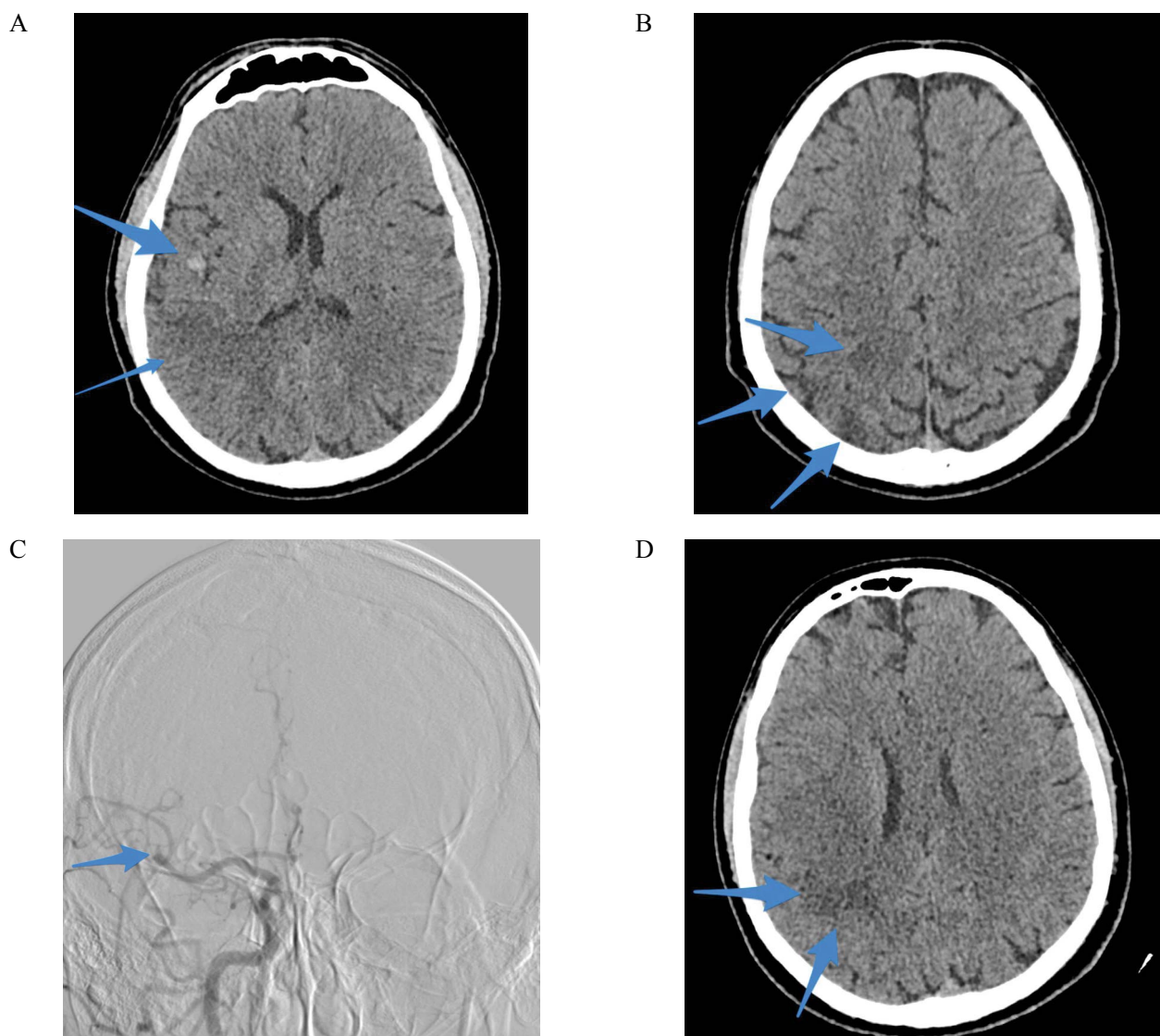


РИС. 1. Компьютерные томограммы головного мозга (А, В) и церебральная ангиография (С) пациента 36 лет при поступлении 02.12.2021 и компьютерная томограмма (D) при выписке 11.12.2021.

А. Аневризма правой СМА указана толстой стрелкой, зона ишемии – тонкой стрелкой.

В. Стрелками указана зона ишемии.

С. Стрелками указан тромбоз М2 сегмента правой СМА.

Д. Стрелками указана сохраняющаяся зона ишемии.

FIG. 1. Computed tomography scans of the brain (A, B) and cerebral angiography (C) of a 36-year-old patient at admission on December 2, 2021 and computed tomography scan (D) at discharge on December 11, 2021.

A. The aneurysm of the right MCA is indicated by a thick arrow, the ischemic area is indicated by a thin arrow.

B. The arrows indicate the ischemic area.

C. The arrows indicate thrombosis of the M2 segment of the right MCA.

D. The arrows indicate the remaining area of ischemia.

из бассейна компрометированного М3 сегмента СМА (рис. 3А). Далее, после клипирования несущей артерии и эфферентных ветвей, аневризма иссечена. По данным интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (Indocyanine green fluorescence angiography, ICG-FA) – анастомозы адекватно функционируют (рис. 3В).

В послеоперационном периоде пациент экстубирован в первые сутки после операции, нарастания неврологического дефицита не отмечено.

На постоперационной КТ новые зоны ишемии в бассейне правой СМА отсутствуют (рис. 4А).

До и после операции пациент получал ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки под контролем агрегации тромбоцитов, также был назначен низкомолекулярный гепарин после операции в профилактической дозировке.

Течение послеоперационного периода осложнилось катаральными явлениями, повышением температуры тела до 37,8 °С, методом полимеразной цепной

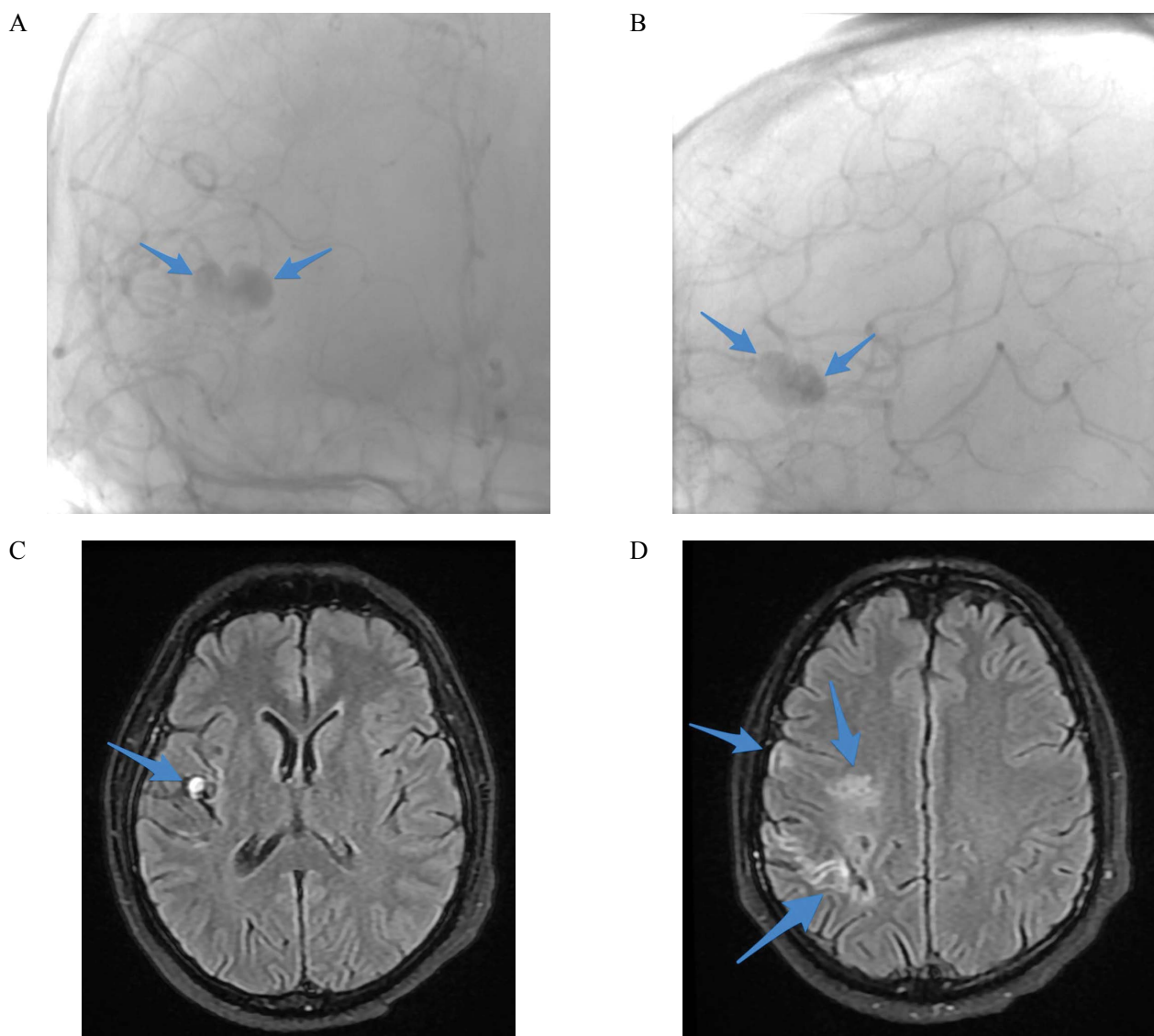


РИС. 2. Церебральная ангиография в прямой (А) и боковой (В) проекциях от 24.02.2022; магнитно-резонансные томограммы (С, D) от 28.02.2022 пациента 36 лет.

А. Стрелкой указана фузиформная аневризма М2 сегмента правой СМА.

В. Стрелкой указана фузиформная аневризма М2 сегмента правой СМА.

С. Стрелкой указана аневризма правой СМА.

Д. Стрелками указана зона кистозно-глиозных изменений.

FIG. 2. Cerebral angiography in direct (A) and lateral (B) projections dated February 24, 2022, magnetic resonance imaging scans dated February 28, 2022, of a 36-year-old patient.

A. The arrow indicates a fusiform aneurysm of the M2 segment of the right MCA.

B. The arrow indicates a fusiform aneurysm of the M2 segment of the right MCA.

C. The arrow indicates an aneurysm of the right MCA.

D. The arrows indicate the area of cystic-gliotic changes.

реакции в мазке из ротоглотки выявлен SARS-CoV-2. На 4-е сутки после операции пациент переведен в инфекционное отделение, где проходил лечение по поводу COVID-19 в течение 10 дней, после чего возвращен в нейрохирургический стационар.

Для оценки работы анастомозов выполнена ЦАГ: оба анастомоза функционируют (рис. 4В, С). Выписан на 2-е сутки после ЦАГ под наблюдение невролога по месту жительства. Рекомендована

КТ-ангиография головного мозга и повторный осмотр нейрохирурга через 6 мес.

Контрольный осмотр запланирован на февраль 2023 г., по телефону на ноябрь 2022 г. сообщил об удовлетворительном состоянии без ухудшения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дистальные церебральные аневризмы встречаются относительно редко. На сегодня самым крупным

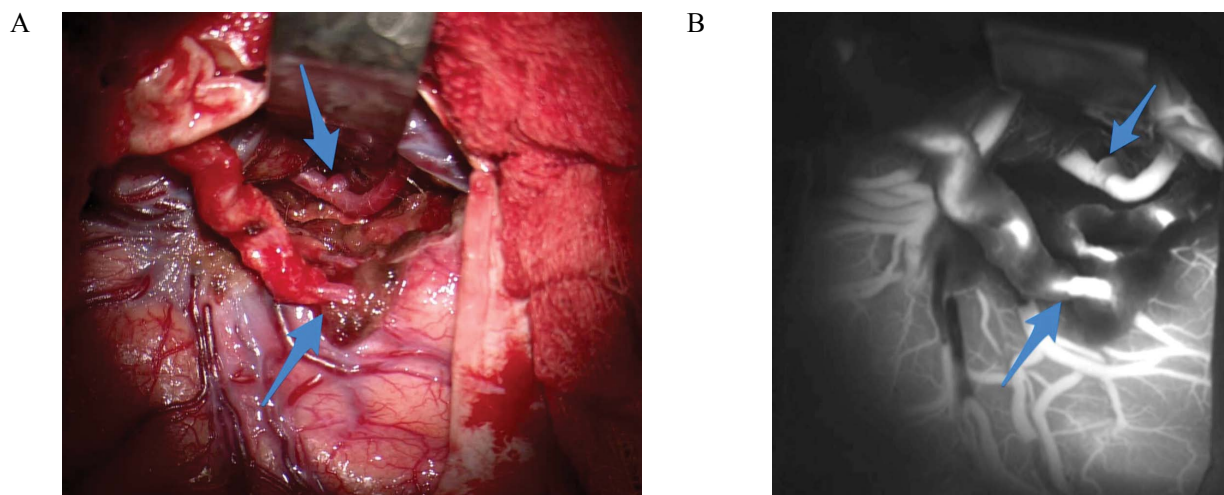


РИС. 3. Интраоперационное фото (А) и флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым (В) пациента 36 лет.

А. Стрелками указаны наложенные анастомозы.

В. Стрелками указан ток крови в функционирующих анастомозах.

FIG. 3. Intraoperative photo (A) and indocyanine green fluorescence angiography (B) of a 36-year-old patient.

А. The arrows indicate the superimposed anastomoses.

В. The arrows indicate the blood flow in functioning anastomoses.

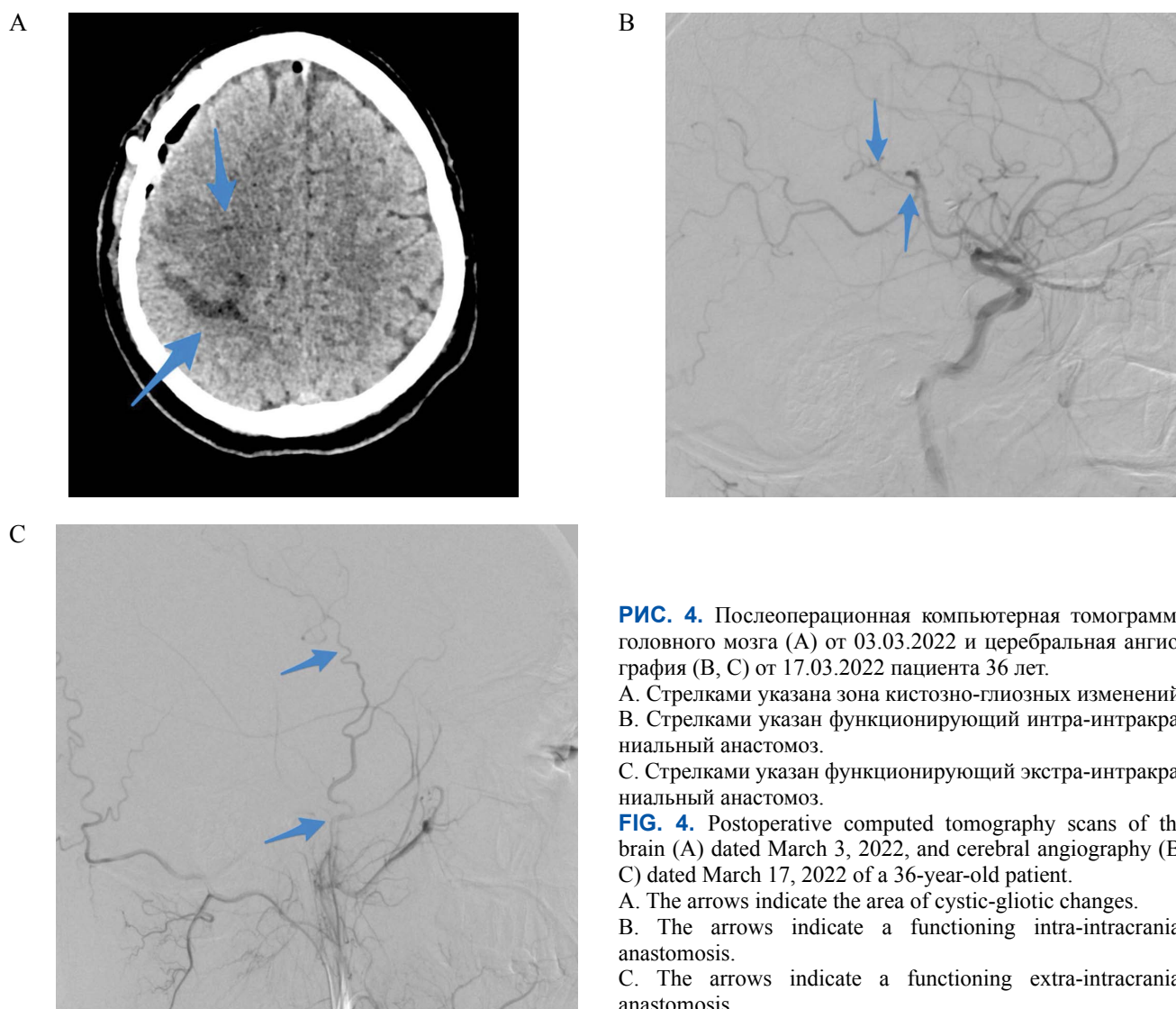


РИС. 4. Послеоперационная компьютерная томограмма головного мозга (А) от 03.03.2022 и церебральная ангиография (В, С) от 17.03.2022 пациента 36 лет.

А. Стрелками указана зона кистозно-глиозных изменений.

В. Стрелками указан функционирующий интра-интракраниальный анастомоз.

С. Стрелками указан функционирующий экстра-интракраниальный анастомоз.

FIG. 4. Postoperative computed tomography scans of the brain (A) dated March 3, 2022, and cerebral angiography (B, C) dated March 17, 2022 of a 36-year-old patient.

А. The arrows indicate the area of cystic-gliotic changes.

В. The arrows indicate a functioning intra-intracranial anastomosis.

С. The arrows indicate a functioning extra-intracranial anastomosis.

исследованием в России является работа, вышедшая из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского [11], анализирующая 153 наблюдения. Поэтому каждый случай дистальных аневризм по-своему уникален и требует индивидуального плана лечения. В ряде случаев для профилактики церебральной ишемии показано выполнение обходного шунтирования с последующей окклюзией материнской артерии [12].

Варианты шунтирования при аневризмах СМА включают экстра-интракраниальное и интра-интракраниальное шунтирование. В первом случае выполняется или низкопоточное шунтирование с созданием анастомоза между поверхностной височной артерией с М3 или М4 сегментами СМА или высокопоточного шунтирования трансплантатом лучевой артерии с созданием байпаса между ветвями общей сонной артерии на шее с М2, М1 или М3 сегментами СМА. Во втором случае возможно использование в различных вариантах анастомозирования по типу «конец в конец» или «бок в бок», интерпозиционного шунтирования или реимплантации [13].

В представленном случае пациенту с дистальной аневризмой СМА, манифестировавшей во время COVID-19, выполнена операция четвертого поколения: сочетанная ревааскуляризация бассейна верхнего М2 сегмента правой СМА путем наложения интра-интракраниального анастомоза между верхним и нижним М2 сегментами правой СМА и экстра-интракраниального анастомоза между теменной ветвью правой поверхностной височной артерии и корковой ветвью верхнего М2 сегмента правой СМА; иссечена эксцентрично-фузиформная аневризма верхнего М2 сегмента правой СМА.

В доступной литературе описания подобного клинического наблюдения не встречалось.

Описан случай эндоваскулярного лечения пациента с разорвавшейся аневризмой позвоночной артерии на фоне COVID-19 [14], сложность которого несопоставима с шунтирующей операцией на церебральных сосудах. Используемый способ лечения, который можно отнести к малоинвазивным, является оптимальным для лечения аневризм вертебробазилярного бассейна. Дистальные аневризмы СМА в силу своих особенностей редко позволяют ограничиться обычным или реконструктивным клипированием, зачастую требуют наиболее сложного и длительного нейрохирургического вмешательства – наложения нескольких типов анастомозов у одного пациента. Проведение такого объемного хирургического вмешательства осложнилось повторной вирусной инфекцией и дополнительным повреждением сосудистого русла в связи с особенностями патогенеза COVID-19. Тщательное планирование нескольких возможных вариантов хода операции, оценка и коррекция свертывающей системы крови в данном наблюдении позволили получить хороший результат,

несмотря наотягчающие факторы и более длительный период ожидания специализированного лечения.

При лечении пациентов с дистальными аневризмами СМА мы придерживаемся следующих принципов:

- предпочтение открытых операций с применением методов микрохирургической ревааскуляризации во всех случаях, когда использование внутрисосудистых методов лечения невозможно, а реконструктивное клипирование аневризмы имеет высокий риск компрометации функционально значимых артерий;
- осуществление превентивной ревааскуляризации всех магистральных ветвей в бассейне несущей аневризму артерии до диссекции и клипирования сложной аневризмы;
- предпочтение линейного шунтирования из нескольких донорских артерий как наиболее простого и надежного;
- предпочтительное использование аутоартериальных графтов минимально возможной длины, так как они работают дольше аутовенозных;
- разработка нескольких вариантов ревааскуляризации сложной аневризмы при планировании операции на случай внештатной ситуации;
- укладка и драпировка операционного поля должна обеспечивать беспрепятственный доступ к экстракраниальным отделам церебральных артерий и к нескольким сосудистым аутоартериальным и (или) аутовенозным трансплантатам;
- выполнение краниотомии, позволяющей анастомозировать интракраниальные артерии как с артериями скальпа, так и с экстракраниальными отделами брахиоцефальных артерий;
- при выделении аневризматического комплекса выполнение расширенной арахноидальной диссекции, обеспечивающей проксимальный и дистальный контроль возможного кровотечения из аневризмы во время превентивной ревааскуляризации;
- наличие свободного пространства для наложения нескольких клипс, в том числе сложной конфигурации и большой длины.

Большинство этих принципов были реализованы в данном клиническом наблюдении, за исключением принципов использования графтов, которые не потребовались.

Для данной категории пациентов мы рекомендуем активное наблюдение (телефонное анкетирование, очные консультации нейрохирурга) после выписки из стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция аневризмы с ревааскуляризацией дистального русла путем наложения обходного шунта или анастомоза *in situ* является методом выбора у пациентов с дистальной аневризмой, которую невозможно выключить из кровотока другими методами.

Индивидуальное планирование объема хирургического вмешательства с разработкой нескольких вариантов выполнения реваскуляризации является обязательным. Предпочтение следует отдавать наиболее простым и апробированным в руках конкретного хирурга методикам.

При планировании и оценке технических результатов реваскуляризирующих вмешательств ЦАГ оста-

ется «золотым стандартом» диагностики. Лечение дистальных аневризм СМА в сочетании с инфекцией COVID-19 связано с повышенным риском тромботических осложнений со стороны как церебральных, так и экстрацеребральных сосудов, прием антиагрегантов и антикоагулянтов с четким контролем времени приема является ключевым моментом в медикаментозной терапии этой категории пациентов.

Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Пациент дал согласие на публикацию представленной выше статьи «Случай манифестации дистальной аневризмы средней мозговой артерии на фоне COVID-19» в журнале «Сеченовский вестник».

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Литвиненко внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Е.А. Литвиненко принимала участие в обследовании пациента и подготовке материалов клинического наблюдения. В.В. Ткачев участвовал в разработке концепции статьи, подготовке текста и руководил написанием статьи. Г.Г. Музлаев редактировал текст статьи. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Compliance with ethical standards

Consent statement. The patient consented to the publication of the article “Distal middle cerebral artery aneurysm manifestation against the background of COVID-19” in the Sechenov Medical Journal.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Litvinenko developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Elena A. Litvinenko took part in the examination of the patient, the preparation of materials for clinical case. Vyacheslav V. Tkachev – the concept and guidance of writing the article. Gerasim G. Muzlaev – edited the text of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodríguez-Hernández A., Zador Z., Rodríguez-Mena R., Lawton M.T. Distal aneurysms of intracranial arteries: application of numerical nomenclature, predilection for cerebellar arteries, and results of surgical management. *World Neurosurg.* 2013 Jul-Aug; 80(1–2): 103–112. Epub 2012 Sep 24. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.09.010>. PMID: 23017587.
- Nussbaum E.S., Madison M.T., Goddard J.K., et al. Peripheral intracranial aneurysms: management challenges in 60 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2009 Jan; 110(1): 7–13. <https://doi.org/10.3171/2008.6.JNS0814>. PMID: 18928355.
- Baltacıoğlu F., Cekirge S., Saatci I., et al. Distal middle cerebral artery aneurysms. Endovascular treatment results with literature review. *Interv Neuroradiol.* 2002 Dec 22; 8(4): 399–407. Epub 2004 Oct 20. <https://doi.org/10.1177/159101990200800409>. PMID: 20594501.
- Andaluz N., Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the university of Cincinnati. *Skull Base.* 2011 Jul; 21(4): 233–242. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280685>. PMID: 22470266.
- Hara T., Arai S., Goto Y., et al. Bypass surgeries in the treatment of cerebral aneurysms. *Acta Neurochir suppl.* 2016; 123: 57–64. PMID: 27637629.
- Shi Z.S., Ziegler J., Duckwiler G.R., et al. Management of giant middle cerebral artery aneurysms with incorporated branches: partial endovascular coiling or combined extracranial-intracranial bypass—a team approach. *Neurosurgery.* 2009 Dec; 65(6 Suppl): 121–129; discussion 129–131. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000335173.80605.1D>. PMID: 19934986.
- Shi X., Qian H., Fang T., et al. Management of complex intracranial aneurysms with bypass surgery: a technique application and experience in 93 patients. *Neurosurg Rev.* 2015 Jan; 38(1): 109–119; discussion 119–120. Epub 2014 Aug 26. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0571-5>. PMID: 25154436.
- Rodríguez-Hernández A., Zador Z., Rodríguez-Mena R., Lawton M.T. Distal aneurysms of intracranial arteries: application of numerical nomenclature, predilection for cerebellar arteries, and results of surgical management. *World Neurosurg.* 2013 Jul-Aug; 80(1–2): 103–112. Epub 2012 Sep 24. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.09.010>. PMID: 23017587.
- Nussbaum E.S., Madison M.T., Goddard J.K., et al. Peripheral intracranial aneurysms: management challenges in 60 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2009 Jan; 110(1): 7–13. <https://doi.org/10.3171/2008.6.JNS0814>. PMID: 18928355.
- Baltacıoğlu F., Cekirge S., Saatci I., et al. Distal middle cerebral artery aneurysms. Endovascular treatment results with literature review. *Interv Neuroradiol.* 2002 Dec 22; 8(4): 399–407. Epub 2004 Oct 20. <https://doi.org/10.1177/159101990200800409>. PMID: 20594501.
- Andaluz N., Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the university of Cincinnati. *Skull Base.* 2011 Jul; 21(4): 233–242. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280685>. PMID: 22470266.
- Hara T., Arai S., Goto Y., et al. Bypass surgeries in the treatment of cerebral aneurysms. *Acta Neurochir suppl.* 2016; 123: 57–64. PMID: 27637629.
- Shi Z.S., Ziegler J., Duckwiler G.R., et al. Management of giant middle cerebral artery aneurysms with incorporated branches: partial endovascular coiling or combined extracranial-intracranial bypass—a team approach. *Neurosurgery.* 2009 Dec; 65(6 Suppl): 121–129; discussion 129–131. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000335173.80605.1D>. PMID: 19934986.
- Shi X., Qian H., Fang T., et al. Management of complex intracranial aneurysms with bypass surgery: a technique application and experience in 93 patients. *Neurosurg Rev.* 2015 Jan; 38(1): 109–119; discussion 119–120. Epub 2014 Aug 26. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0571-5>. PMID: 25154436.

- 8 Ramanathan D., Temkin N., Kim L.J., et al. Cerebral bypasses for complex aneurysms and tumors: long-term results and graft management strategies. *Neurosurgery*. 2012 Jun; 70(6): 1442–1457; discussion 1457. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824c046f>. PMID: 22278357.
- 9 Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan; 24(1): 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>. PMID: 7678184.
- 10 Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000 May 13; 355(9216): 1670–1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6). Erratum in: *Lancet* 2000 Jun 17; 355(9221): 2170. PMID: 10905241.
- 11 Сенко И.В., Крылов В.В., Дашьян В.Г., Григорьев И.В. Хирургическое лечение дистальных аневризм головного мозга. *Нейрохирургия*. 2022; 24(3): 12–22. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2022-24-3-12-22>. EDN: XGYJTW
- 12 Stapleton C.J., Charbel F.T. Protective STA-MCA bypass to prevent brain ischemia during high-flow bypass surgery: case series of 10 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Jun; 161(6): 1205–1206. Epub 2019 Apr 19. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03907-3>. PMID: 31004241.
- 13 Lu X., Huang Y., Zhou P., et al. Cerebral revascularization for the management of complex middle cerebral artery aneurysm: A case series. *Exp Ther Med*. 2021 Aug; 22(2): 883. Epub 2021 Jun 15. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10315>. PMID: 34194561.
- 14 Sato T., Miura Y., Yasuda R., et al. Vertebral artery dissecting aneurysm rupture under severe COVID-19. *Brain Hemorrhages*. 2022 Dec; 3(4): 210–213. Epub 2022 Aug 12. <https://doi.org/10.1016/j.hebst.2022.08.001>. PMID: 35975276.
- 8 Ramanathan D., Temkin N., Kim L.J., et al. Cerebral bypasses for complex aneurysms and tumors: long-term results and graft management strategies. *Neurosurgery*. 2012 Jun; 70(6): 1442–1457; discussion 1457. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824c046f>. PMID: 22278357.
- 9 Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan; 24(1): 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>. PMID: 7678184.
- 10 Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000 May 13; 355(9216): 1670–1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6). Erratum in: *Lancet* 2000 Jun 17; 355(9221): 2170. PMID: 10905241.
- 11 Senko I.V., Krylov V.V., Dashyan V.G., Grigoriev I.V. Surgical treatment of distal brain aneurysms. *Neurosurgery*. 2022; 24(3): 12–22. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2022-24-3-12-22>. EDN: XGYJTW
- 12 Stapleton C.J., Charbel F.T. Protective STA-MCA bypass to prevent brain ischemia during high-flow bypass surgery: case series of 10 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Jun; 161(6): 1205–1206. Epub 2019 Apr 19. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03907-3>. PMID: 31004241.
- 13 Lu X., Huang Y., Zhou P., et al. Cerebral revascularization for the management of complex middle cerebral artery aneurysm: A case series. *Exp Ther Med*. 2021 Aug; 22(2): 883. Epub 2021 Jun 15. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10315>. PMID: 34194561.
- 14 Sato T., Miura Y., Yasuda R., et al. Vertebral artery dissecting aneurysm rupture under severe COVID-19. *Brain Hemorrhages*. 2022 Dec; 3(4): 210–213. Epub 2022 Aug 12. <https://doi.org/10.1016/j.hebst.2022.08.001>. PMID: 35975276.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Литвиненко Дмитрий Викторович , канд. мед. наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2 ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Литвиненко Елена Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7026-0906>

Ткачев Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 2 ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Музлаев Герасим Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель нейрореврологического центра ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-5330>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Dmitry V. Litvinenko , Cand. of Sci. (Medicine), neurosurgeon, Department of Neurosurgery No. 2, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Elena A. Litvinenko, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Radiology Department, Regional Clinical Hospital No. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7026-0906>

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Neurosurgery No. 2, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky; Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Gerasim G. Muzlaev, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Neuron Neurological Center, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.V. Ochapovsky; Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kuban State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-5330>

Благодарность за рецензирование и помощь в подготовке рукописей к публикации

Редакция журнала «Сеченовский вестник» благодарит наших уважаемых рецензентов за помощь в отборе рукописей для публикации в 2022 году:

- Алексеев Александр Геннадьевич (Московская область, Россия)
- Ачкасов Евгений Евгеньевич (Москва, Россия)
- Банин Виктор Васильевич (Москва, Россия)
- Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва, Россия)
- Бейлерли Озал Арзуман оглы (Москва, Россия)
- Благоднаров Михаил Львович (Москва, Россия)
- Буеверов Алексей Олегович (Москва, Россия)
- Буланов Николай Михайлович (Москва, Россия)
- Быков Игорь Игоревич (Москва, Россия)
- Винниченко Юрий Алексеевич (Москва, Россия)
- Виллерт Алиса Борисовна (Томск, Россия)
- Воробьева Ольга Владимировна (Москва, Россия)
- Гайворонский Иван Васильевич (Санкт-Петербург, Россия)
- Гареев Ильгиз Фанилевич (Москва, Россия)
- Гареева Диана Фирдавиевна (Уфа, Россия)
- Добровольская Ольга Валерьевна (Москва, Россия)
- Дубовая Татьяна Клеониковна (Москва, Россия)
- Дубровина Светлана Олеговна (Ростов-на-Дону, Россия)
- Ежов Марат Владиславович (Москва, Россия)
- Затолокина Мария Алексеевна (Курск, Россия)
- Захарова Наталья Борисовна (Саратов, Россия)
- Зорькина Ангелина Владимировна (Саранск, Россия)
- Канев Антон Игоревич (Москва, Россия)
- Караулов Александр Викторович (Москва, Россия)
- Корабельникова Елена Александровна (Москва, Россия)
- Корчина Татьяна Яковлевна (Ханты-Мансийск, Россия)
- Курмуков Анвар Ильдарович (Москва, Россия)
- Кустов Владимир Валерьевич (Тюмень, Россия)
- Лебявина Татьяна Александровна (Санкт-Петербург, Россия)
- Лукашев Александр Николаевич (Москва, Россия)
- Лукина Юлия Владимировна (Москва, Россия)
- Лямина Светлана Владимировна (Москва, Россия)
- Мамедов Адиль Аскерович (Москва, Россия)
- Минеев Валерий Николаевич (Санкт-Петербург, Россия)
- Морозов Андрей Олегович (Москва, Россия)
- Морозова Ольга Леонидовна (Москва, Россия)
- Напалков Дмитрий Александрович (Москва, Россия)
- Немцова Марина Вячеславовна (Москва, Россия)
- Никитинская Оксана Анатольевна (Москва, Россия)
- Паршин Владимир Дмитриевич (Москва, Россия)
- Поляков Андрей Павлович (Москва, Россия)
- Порядин Геннадий Васильевич (Москва, Россия)
- Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург, Россия)
- Рафаели Теймураз Рафаелович (Москва, Россия)
- Решетов Игорь Владимирович (Москва, Россия)
- Рочев Юрий Алексеевич (Голуэй, Ирландия)
- Рустамов Рахмонжон Равшанович (Тюмень, Россия)
- Секачева Марина Игоревна (Москва, Россия)
- Семенов Алексей Владимирович (Москва, Россия)
- Смирнов Александр Александрович (Москва, Россия)
- Соборов Марк Алексеевич (Москва, Россия)
- Сорокин Михаил Юрьевич (Санкт-Петербург, Россия)
- Спичак Ирина Ильинична (Челябинск, Россия)
- Стрижаков Леонид Александрович (Москва, Россия)
- Суфианов Альберт Акрамович (Тюмень, Россия)
- Тараткин Марк Сергеевич (Москва, Россия)
- Тармаева Инна Юрьевна (Москва, Россия)
- Фаччиоруссо Антонио (Фоджа, Италия)
- Федосьина Екатерина Александровна (Москва, Россия)
- Чаулин Алексей Михайлович (Самара, Россия)
- Шевчук Алексей Сергеевич (Москва, Россия)
- Щекочихин Дмитрий Юрьевич (Москва, Россия)
- Шершевер Александр Сергеевич (Екатеринбург, Россия)
- Шубин Виталий Павлович (Москва, Россия)
- Шульпекова Юлия Олеговна (Москва, Россия)
- Эктов Владимир Николаевич (Воронеж, Россия)
- Якимов Юрий Алексеевич (Москва, Россия)

За помощь в техническом редактировании текстов и проверке списков литературы редакция выражает огромную благодарность аспиранту Сеченовского Университета Гуляевой Ксении Александровне и студентам: Привалову Максиму Александровичу, Прокофьеву Сергею Геннадьевичу, Федорову Владиславу Романовичу, Текаевой Амине Хусаиновне, Валиевой Яне Миннахметовне.

Acknowledgements for peer review and assistance in preparing manuscripts for publication

Editors of the Sechenov Medical Journal would like to thank our esteemed reviewers for their help in selecting manuscripts for publication in 2022:

- Alexander G. Alekseev (Moscow region, Russia)
- Evgeniy E. Achkasov (Moscow, Russia)
- Viktor V. Banin (Moscow, Russia)
- Yulia L. Begrambekova (Moscow, Russia)
- Ozal Arzuman oglu Beylerli (Moscow, Russia)
- Mikhail L. Blagonravov (Moscow, Russia)
- Alexey O. Bueverov (Moscow, Russia)
- Nikolai M. Bulanov (Moscow, Russia)
- Igor I. Bykov (Moscow, Russia)
- Yury A. Vinnichenko (Moscow, Russia)
- Alisa B. Villert (Tomsk, Russia)
- Olga V. Vorobieva (Moscow, Russia)
- Ivan V. Gaivoronsky (St. Petersburg, Russia)
- Ilgiz F. Gareev (Moscow, Russia)
- Diana F. Gareeva (Ufa, Russia)
- Olga V. Dobrovolskaya (Moscow, Russia)
- Tatiana K. Dubovaya (Moscow, Russia)
- Svetlana O. Dubrovina (Rostov-on-Don, Russia)
- Marat V. Ezhov (Moscow, Russia)
- Maria A. Zatolokina (Kursk, Russia)
- Natalia B. Zakharova (Saratov, Russia)
- Angelina V. Zorkina (Saransk, Russia)
- Anton I. Kanev (Moscow, Russia)
- Alexander V. Karaulov (Moscow, Russia)
- Elena A. Korabelnikova (Moscow, Russia)
- Tatiana Y. Korchina (Khanty-Mansiysk, Russia)
- Anvar I. Kurmukov (Moscow, Russia)
- Vladimir V. Kustov (Tyumen, Russia)
- Tatyana A. Lelyavina (St. Petersburg, Russia)
- Alexander N. Lukashev (Moscow, Russia)
- Yulia V. Lukina (Moscow, Russia)
- Svetlana V. Lyamina (Moscow, Russia)
- Adil A. Mamedov (Moscow, Russia)
- Valery N. Mineev (St. Petersburg, Russia)
- Andrey O. Morozov (Moscow, Russia)
- Olga L. Morozova (Moscow, Russia)
- Dmitry A. Napalkov (Moscow, Russia)
- Marina V. Nemtsova (Moscow, Russia)
- Oksana A. Nikitinskaya (Moscow, Russia)
- Vladimir D. Parshin (Moscow, Russia)
- Andrey P. Polyakov (Moscow, Russia)
- Gennady V. Poryadin (Moscow, Russia)
- Zamira A. Radzhabova (St. Petersburg, Russia)
- Teimuraz R. Rafaeli (Moscow, Russia)
- Igor V. Reshetov (Moscow, Russia)
- Yuri A. Rochev (Galway, Ireland)
- Rahmonjon R. Rustamov (Tyumen, Russia)
- Marina I. Sekacheva (Moscow, Russia)
- Alexey V. Semenov (Moscow, Russia)
- Alexander A. Smirnov (Moscow, Russia)
- Mark A. Soborov (Moscow, Russia)
- Mikhail Yu. Sorokin (St. Petersburg, Russia)
- Irina I. Spichak (Chelyabinsk, Russia)
- Leonid A. Strizhakov (Moscow, Russia)
- Albert A. Sufianov (Tyumen, Russia)
- Mark S. Taratkin (Moscow, Russia)
- Inna Yu. Tarmaeva (Moscow, Russia)
- Antonio Facciorusso (Foggia, Italy)
- Ekaterina A. Fedosina (Moscow, Russia)
- Alexey M. Chaulin (Samara, Russia)
- Alexey S. Shevchuk (Moscow, Russia)
- Dmitry Yu. Schekochikhin (Moscow, Russia)
- Alexander S. Shershever (Yekaterinburg, Russia)
- Vitaly P. Shubin (Moscow, Russia)
- Yulia O. Shulpekova (Moscow, Russia)
- Vladimir N. Ektov (Voronezh, Russia)
- Yuri A. Yakimov (Moscow, Russia)

Editors of the Sechenov Medical Journal express their deep gratitude for the assistance with the technical editing of the texts and checking the bibliography to postgraduate student Kseniya A. Gulyaeva and to the students of Sechenov University Maxim A. Privalov, Sergei G. Prokofev, Vladislav R. Fedorov, Amina Kh. Tekaeva, Yana M. Valieva.



Area with horizontal dashed lines for notes.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)